

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ БЕЗЫМЯННОЙ СУБСТАНЦИИ И ХВОСТАТОГО ЯДРА НА ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ КОШКИ, АКТИВИРУЕМЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ НОЦИЦЕПТОРОВ

Поступила 23.05.13

Исследовано влияние электрической стимуляции безымянной субстанции (БС) и хвостатого ядра (ХЯ) на постсинаптические процессы, вызываемые в нейронах соматосенсорной коры кошек возбуждением ноцицептивных и неноцицептивных афферентных входов (интенсивное раздражение пульпы зуба и умеренное по силе раздражение вентропостеромедиального ядра таламуса – ВПМЯ – соответственно). Была проанализирована внутриклеточно отведенная активность семи кортикальных клеток, активируемых исключительно вследствие стимуляции ноцицепторов, и девяти клеток, активируемых как ноцицептивными, так и неноцицептивными влияниями («ноцицептивных» и конвергентных нейронов соответственно). В нейронах обеих групп стимуляция и ноцицептивных афферентов, и ВПМЯ таламуса вызывала развитие комплексов ВПСР – потенциал действия (ПД) или их серия – ТПСР (длительность ТПСР 200–300 мс). Изолированные раздражения БС и ХЯ короткими высокочастотными сериями стимулов приводили в кортикальных нейронах к генерации ПД, сопровождаемых длительными высокоамплитудными ТПСР. Кондиционирующее раздражение ХЯ и БС, предшествующее тестирующему раздражению пульпы зуба или ВПМЯ таламуса с интервалами от 100 до 900 мс, вызывало подавление импульсных ответов на тест-стимуляцию упомянутых афферентных входов в начальный период развития ТПСР (100–150 мс) после кондиционирующей стимуляции. Частичное восстановление тест-ответов отмечалось во время развития второго (ГАМК_B-опосредуемого) компонента ТПСР. Полное восстановление тест-реакций происходило в пределах позднего участка гиперполяризационного потенциала, вызванного кондиционирующей стимуляцией, и после его окончания. Раздражения ХЯ и БС, приводящие к высвобождению в коре ацетилхолина, который воздействует на нейроны-мишени через мускариновые и никотиновые рецепторы, обеспечивают модуляцию активности соответствующих популяций ноцицептивных и неноцицептивных кортикальных нейронов. Подобная модуляция, видимо, основывается на изменениях, происходящих как в пре-, так и в постсинаптических интракортикальных механизмах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соматосенсорная кора, ноцицепция, модуляция постсинаптических реакций, хвостатое ядро (ХЯ), безымянная субстанция (БС), ацетилхолин (АХ).

ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее важных систем, оказывающих влияние на активность практически всех отделов коры больших полушарий, является холинергиче-

ская церебральная система. Данные гистохимических и иммуноцитохимических исследований свидетельствуют о том, что волокна холинергической системы в коре образованы двумя источниками – внутрикорковыми биполярными нейронами, ориентированными радиально в кортикальных слоях II–IV, и кортикопетальными волокнами, поступающими из базальных ядер переднего мозга и диагональной связки Брока [1]. Основным источником ацетилхолина (АХ) в соматосенсорной коре

¹Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, Тбилиси (Грузия).

Эл. почта: labakhuat@mail.ru (Т. Ш. Лабахуа);

tinajanashia@gmail.com (Т. К. Джанашиа);

gedevang@mail.ru (Г. И. Гедеванишвили).

считают восходящие аксоны нейронов базальных ганглиев. У хищных *nucl. basalis magnocellularis* – аналог ядра Мейнерта у приматов – содержит в себе клетки, локализованные в вентральной и медиальной частях бледного шара и безымянной субстанции (БС), и эти нейроны по своей природе являются холинергическими [2, 3].

Результаты нейрофизиологических и поведенческих экспериментов и клинические наблюдения показали, что базальные ганглии участвуют в переработке как болевой, так и неболевой информации. Большинство нейронов базальных ганглиев активируются исключительно при болевой стимуляции и, видимо, могут кодировать интенсивность болевого стимула, принимая участие в сенсорной дискриминации ощущения боли, модуляции ноцицептивной информации и передаче соответствующей информации в моторные области коры [3, 4]. Влияние базальных ядер на активность нейронов различных функциональных подразделений коры в настоящее время вызывает значительный интерес исследователей [4–8].

Многие аспекты регуляции синаптической передачи в мозгу млекопитающих пока остаются далеко не ясными. Электрическая активность нейронов корковых областей ноцицептивного анализатора и соответствующие нейрофизиологические и нейрохимические синаптические механизмы изучены в ограниченной степени. Работы, посвященные выяснению физиологических характеристик и топографии тех нейронов в коре больших полушарий, которые вовлечены в процессы ноцицепции, а также клеточных и мембранных механизмов функционирования указанных единиц, весьма немногочисленны [9–11].

С учетом изложенного выше в настоящей работе мы обратили особое внимание на модулирующие воздействия, обусловленные стимуляцией ХЯ и БС, на постсинаптические реакции нейронов соматосенсорной коры кошки, индуцированные активацией ноцицептивных и неноцицептивных афферентов.

МЕТОДИКА

Исследования были проведены на 15 кошках в условиях острого эксперимента. Оперативные процедуры (трахеостомия, катетеризация бедренной вены, наложение пневмоторакса и трепанация черепа над перикрикулатной областью коры) осуществ-

лялись под эфирным наркозом, после чего животному внутривенно вводили β-хлоралозу (40 мг/кг). Соответственно координатам стереотаксического атласа [12] в области локализации ХЯ, БС и вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса вводили биполярные электроды (константан с фабричной изоляцией; межполюсное расстояние 0.5 мм). Точность введения раздражающего электрода в ВПМЯ таламуса контролировали электрофизиологически, путем стимуляции указанного ядра и определения фокуса максимальной активности при отведении вызванных потенциалов (ВП) от соматосенсорной коры посредством шарикового макроэлектрода. В верхних клыках с помощью бор-машины просверливали отверстия, через которые для стимуляции пульпы этих зубов вводили тонкие проволочные электроды, изолированные до кончика. Электроды фиксировались в отверстиях посредством зубного цемента. Животное обездвигивали путем внутривенной инъекции ардуана и переводили на искусственное дыхание. Края операционных ран и участки сдавливания тканей фиксаторами стереотаксического аппарата тщательно анестезировали новокаином. Перед иммобилизацией животного определяли порог болевого раздражения афферентов зубной пульпы. Пороговой считалась интенсивность стимула, при которой у животного возникала соответствующая поведенческая моторная реакция – рефлекс открывания рта.

Активность кортикальных нейронов отводили внутриклеточно с использованием стандартных методических приемов. Применяли стеклянные микроэлектроды, заполненные раствором цитрата калия (2.0 М). Электроды погружали в соматосенсорную зону коры под визуальным контролем. Нейроны идентифицировали как ноцицептивные в том случае, если в них возникали синаптические потенциалы в ответ только на сверхпороговые раздражения афферентов зубной пульпы (с интенсивностью в два и более раз превышающей порог). Нейроны второй группы возбуждались как при раздражении зубной пульпы, так и после стимуляции ВПМЯ таламуса с умеренной силы. Такие нейроны, которые активировались и ноцицептивными, и неноцицептивными влияниями, квалифицируют как конвергентные.

По окончании эксперимента через электроды, введенные в ХЯ и БС, пропускали ток для создания электрокоагуляционных меток. Локализацию кончиков электродов верифицировали гистологически на фронтальных срезах коры. Полученные резуль-

таты обрабатывали статистически с использованием стандартных приемов, в частности вычислялся *t*-критерий Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными в случаях $P < 0.05$.

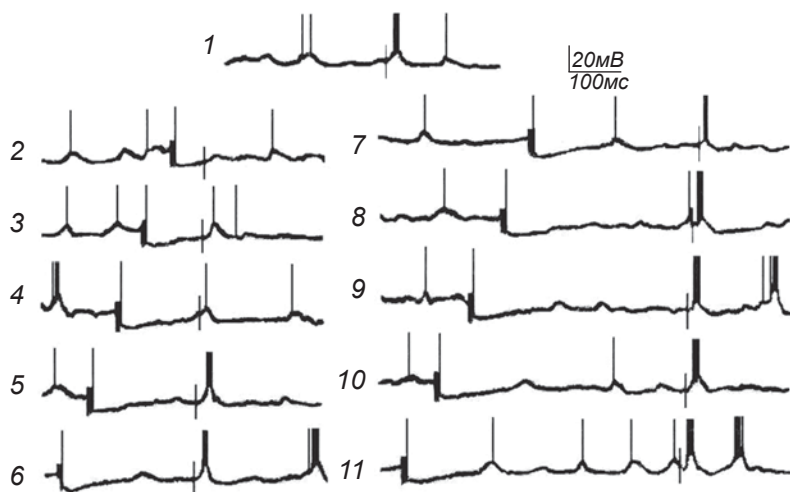
РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе настоящей работы мы исследовали влияние кондиционирующего электрического раздражения ХЯ (рис. 1; 2) и БС (рис. 3; 4) на постсинаптические реакции нейронов соматосенсорной коры. Для активации ХЯ и БС мы применяли короткие высокочастотные серии стимулов с частотой 200–250 с⁻¹. В качестве тест-реакций ноцицептивных нейронов, как указывалось выше, использовали их ответы на стимуляцию пульпы зуба, а у конвергентных нейронов – ответы на раздражение ВПМЯ таламуса, обусловленные активацией кортикопетальных пу-

тей как ноцицептивной, так и неноцицептивной природы.

Из всей группы кортикальных клеток, от которых были получены внутриклеточные отведения, были отобраны 16 нейронов первичной соматосенсорной коры с мембранным потенциалом (МП) не менее –58 мВ на протяжении всего длительного периода регистрации. Глубина отведения от большинства таких нейронов варьировала от 1.4 до 2.7 мм. Среди изученных клеток, отобранных согласно описанным выше критериям, семь были идентифицированы как ноцицептивные (отвечающие исключительно на интенсивную стимуляцию пульпы зуба, рецепторы которой связаны только с Ад- и С-волоками), а девять нейронов – как конвергентные, на которых проецировались не только болевые, но и неболевые афференты.

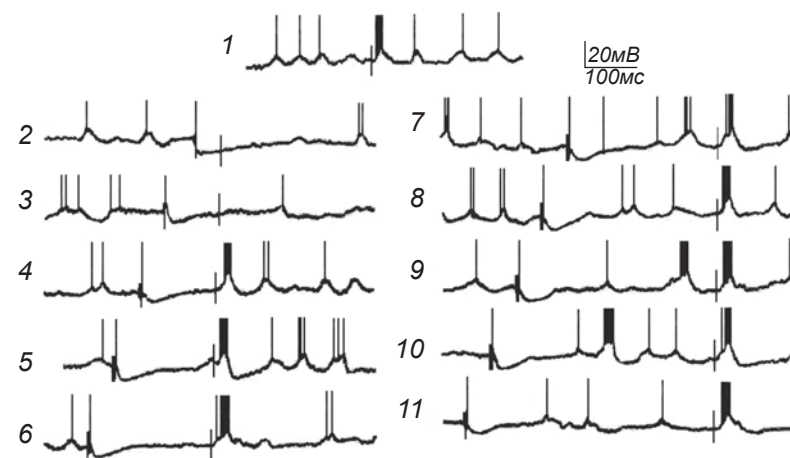
При качественном внутриклеточном отведении реакции ноцицептивных нейронов коры на боле-



Р и с. 1. Влияние кондиционирующей электрической стимуляции хвостатого ядра (ХЯ) на постсинаптические ответы ноцицептивного нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением пульпы зуба.

1 – ответ на изолированное раздражение пульпы зуба; 2–11 – влияние кондиционирующего раздражения ХЯ короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызываемую тестирующим раздражением пульпы зуба, при разных интервалах (100–1000 мс) между кондиционирующим и тестирующим раздражениями. Глубина отведения 1.6 мм от поверхности коры, мембранный потенциал –59 мВ.

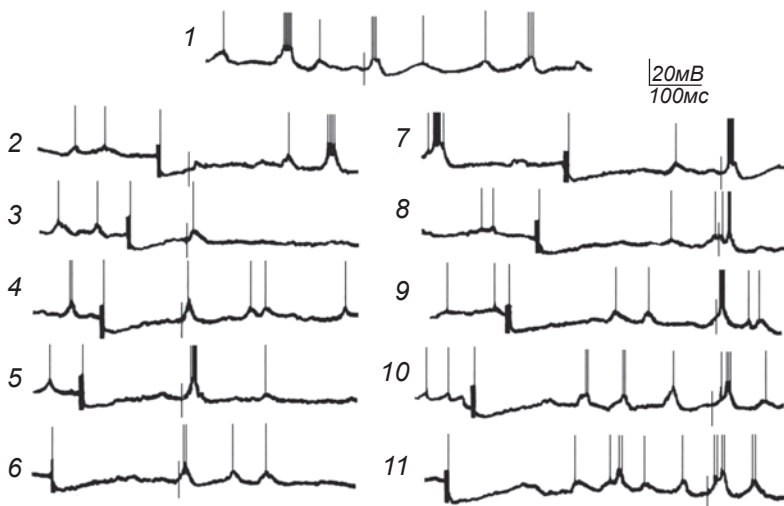
Р и с. 1. Вплив кондиціонуючої електричної стимуляції хвостатого ядра на постсинаптичні відповіді ноцицептивного нейрона соматосенсорної кори, викликані подразненням пульпи зуба.



Р и с. 2. Влияние кондиционирующей электрической стимуляции хвостатого ядра (ХЯ) на постсинаптические ответы конвергентного нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса.

1 – ответ на изолированное одиночное раздражение ВПМЯ таламуса; 2–11 – влияние кондиционирующего раздражения ХЯ короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызванную тестирующим раздражением ВПМЯ таламуса, при разных интервалах (100–1000 мс) между кондиционирующим и тестирующим раздражениями. Глубина отведения 1.8 мм от поверхности коры. Мембранный потенциал –61 мВ.

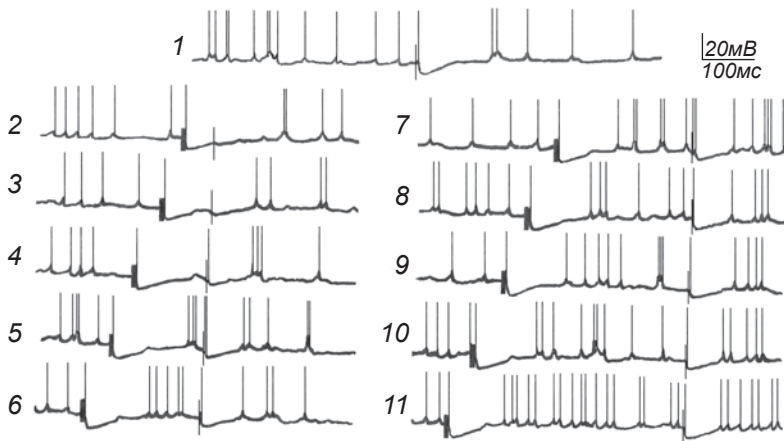
Р и с. 2. Вплив кондиціонуючої електричної стимуляції хвостатого ядра на постсинаптичні відповіді конвергентного нейрона соматосенсорної кори, викликані подразненням вентропостеромедиального ядра таламуса.



Р и с. 3. Влияние кондиционирующей электрической стимуляции безымянной субстанции (БС) на постсинаптические ответы ноцицептивного нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением пульпы зуба.

1 – ответ на изолированное раздражение пульпы зуба; 2–11 – влияние кондиционирующего раздражения БС короткой высокочастотной серией стимулов на реакции нейрона, вызванные тестирующим раздражением пульпы зуба, при разных интервалах (100–1000 мс) между кондиционирующим и тестирующим раздражениями. Глубина отведения 2,3 мм от поверхности коры, мембранный потенциал –58 мВ.

Р и с. 3. Вплив кондиціонуючої електричної стимуляції безіменної субстанції на постсинаптичні відповіді ноцицептивного нейрона соматосенсорної кори, викликані подразненням пульпи зуба.



Р и с. 4. Влияние кондиционирующей электрической стимуляции безымянной субстанции (БС) на постсинаптические ответы конвергентного нейрона соматосенсорной коры, вызванные раздражением вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса.

1 – ответ на изолированное одиночное раздражение ВПМЯ таламуса; 2–11 – влияние кондиционирующего раздражения БС короткой высокочастотной серией стимулов на реакцию, вызванную тестирующим раздражением ВПМЯ таламуса, при разных интервалах (100–1000 мс) между кондиционирующим и тестирующим раздражениями. Глубина отведения 1,9 мм от поверхности коры, мембранный потенциал –61 мВ.

Р и с. 4. Вплив кондиціонуючої електричної стимуляції безіменної субстанції на постсинаптичні відповіді конвергентного нейрона соматосенсорної кори, викликані подразненням вентропостеромедиального ядра таламуса.

вое раздражение пульпы зуба представляли собой комплекс ВПСП–пачка, состоящая из нескольких потенциалов действия (ПД), за которыми следовало гиперполяризационное колебание МП (ТПСП) (рис. 1–3). Амплитуда ТПСП в этих случаях составляла 6–8 мВ, а длительность – 250–300 мс.

У всех ноцицептивных и конвергентных нейронов первичной реакцией на изолированные раздражения ХЯ и БС были ВПСП, на вершине которых возникали ПД, и последующие гиперполяризационные постсинаптические потенциалы (ТПСП) весьма значительной амплитуды (8–10 мВ), имеющие длительность 250–300 мс (рис. 1–4).

В тех случаях, когда раздражения ХЯ и БС предшествовали тест-стимуляции пульпы зуба или раздражению ВПМЯ таламуса, синаптические компоненты в составе ответов на тест-стимуляцию при определенных интервалах между кондиционирующим и тестирующим раздражениями испытывали интенсивное подавление. Если длительность меж-

стимульных интервалов составляла 100–200 мс, импульсные ответы на тест-стимуляцию почти всегда не развивались (рис. 1; 2, 1; 2; 3; 4, 1, 2). Во время развития второго (очевидно, ГАМК_B-опосредуемого) компонента наблюдалось частичное восстановление возбуждающих и тормозных составляющих тест-ответов, однако амплитуды этих составляющих были достоверно ($P < 0.05$) ниже, чем в контроле (рис. 1; 2, 3, 4; 3; 4, 3, 4). Полное или почти полное восстановление тест-реакций ($P > 0.05$) происходило лишь в пределах наиболее поздних участков гиперполяризационных потенциалов, вызванных кондиционирующей стимуляцией, и после окончания данных потенциалов (последние записи на рис. 1–4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы были достигнуты определенные

успехи в понимании механизмов восприятия и формирования боли. Однако в данной области остается еще много нерешенных теоретических и практических вопросов.

К настоящему времени определены множественные каналы передачи модулирующих влияний в кору больших полушарий. К таким каналам относятся пути, идущие от ядер шва, голубого пятна, а также пути, опосредованные неспецифическими, ассоциативными и релейными ядрами таламуса. Кроме того, существует еще один внеталамический канал проведения неспецифических влияний в кору – через базальные структуры переднего мозга. Эти структуры (ХЯ, бледный шар, скорлупа, БС) содержат в себе крупные холинергические нейроны и посылают топически организованные проекции в кору. Ответы с коротким латентным периодом возникали при активации каудато-кортикальных моно- и олигосинаптических путей. ХЯ, действуя как прямо, так и через неспецифические ядра зрительных бугров и ретикулярную формацию среднего мозга, полисинаптически влияет на активность коры больших полушарий, существенно изменяя и модулируя ее параметры [13].

Выделение глутамата из пресинаптических терминалей в различных областях головного мозга происходит в результате любого ноцицептивного воздействия. Предполагают, что реализация физиологических болевых реакций (например, защитный рефлекс отдергивания конечности) при действии глутамата опосредуется через AMPA-рецепторы, в то время как NMDA-рецепторы обеспечивают длительную (в том числе патологическую) гиперактивность ноцицептивных нейронов [14].

Активирующее влияние глутамата на ноцицептивные нейроны потенцируется субстанцией P, которая сосуществует как модулятор в более чем 90 % терминалей высокопороговых сенсорных волокон, содержащих в себе глутамат. Субстанция P, взаимодействуя с рецепторами NK₁ (нейрокинина-1), не только повышает концентрацию внутриклеточного кальция посредством его мобилизации из внутриклеточных депо, но и усиливает активность NMDA-рецепторов.

В последнее время большое значение в механизмах сенситизации ноцицептивных нейронов придается оксиду азота (NO), который в мозгу выполняет роль нетипичного внесинаптического медиатора. NO образуется в нейронах, содержащих в себе фермент NO-синтазу, из L-аргинина. Он выделяется из клеток при NMDA-индуцированном возбуждении и

взаимодействует с пресинаптическими терминалями C-афферентов, усиливая выброс из них глутамата и нейрокининов [15].

Патологической основой гипералгезии является сенситизация ноцицепторов по отношению к действию повреждающих стимулов. Электрофизиологически сенситизация ноцицепторов проявляется в снижении порога их активации, увеличении частоты и длительности разрядов в нервных волокнах групп Ad и C, что и приводит к увеличению интенсивности афферентного ноцицептивного потока.

Структурной основой нейрогенных болевых синдромов, согласно представлениям Крыжановского [16], являются агрегаты взаимодействующих сенситизированных нейронов с нарушенными тормозными механизмами и повышенной возбудимостью. Такие агрегаты способны развивать длительную самоподдерживающуюся патологическую активность, для инициации которой не обязательно поступление афферентной импульсации с периферии. Важную роль в механизмах формирования гиперактивности нейронов в структурах ЦНС отводят подавлению тормозных реакций, которые опосредуются глицином и ГАМК. В условиях функциональной недостаточности тормозных механизмов и повышенной возбудимости нейронов облегчаются синаптические активационные межнейронные взаимодействия, происходит активация “молчащих” неактивных синапсов и объединение близлежащих сенситизированных нейронов в единый агрегат. Сенситизация ноцицептивных нейронов может быть связана с повреждением тканей, приводящим к повышению возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в вышеуказанных центрах, включая ядра таламуса и соматическую кору больших полушарий.

АХ оказывает разностороннее постсинаптическое действие на нейроны ЦНС. Различные типы ответов на аппликацию АХ неодинаково представлены в разных структурах ЦНС; в пределах даже одной области действие АХ на нейроны разных типов может быть различным. Деполяризационные потенциалы в нейронах беспозвоночных (моллюсков) при подведении АХ обуславливались увеличением проницаемости мембраны для ионов Na⁺, Ca²⁺ и (в небольшом количестве) Cl⁻. Активация никотиновых рецепторов индуцировала в основном натриевую проводимость, а мускариновых – кальциевую [17].

Влияния АХ приводят к модуляции глутаматергической передачи. Деполяризующее действие глу-

тамата на мембрану мотонейронов изолированного спинного мозга лягушки обусловлено увеличением проводимости для катионов Na^+ и K^+ [18]. Действие глутамата и аспартата на крупные нервные клетки мозжечка крысы вызывало возникновение входящих натриевых токов [19]. Глутаматергические влияния приводили к увеличению содержания ионов Ca^{2+} в нейронах коры больших полушарий [20].

Показано участие АХ в механизмах угнетения ТПСП в пирамидных нейронах гиппокампа. В этом случае эффекты опосредуются мускариновыми рецепторами и, в частности, обуславливают угнетение возвратного торможения. АХ действует и на пресинаптическом уровне, угнетая либо активность тормозных интернейронов, либо выброс ГАМК из пресинаптических терминалей [21]. АХ может влиять на активность пирамидных клеток гиппокампа двумя путями – постсинаптическим, вызывая изменение проницаемости соматической мембраны к катионам, и пресинаптическим, модулируя эффективность холинергических входов [22]. По мнению ряда авторов, постсинаптическое действие АХ выражается в медленной мускариновой деполяризации, возникающей вследствие снижения потенциалзависимого калиевого тока и, возможно, увеличения натриевых и кальциевых токов. Пресинаптическое действие АХ либо осуществляется путем прямого влияния на пресинаптические окончания, либо опосредуется интернейронами.

При изучении активности нейронов в соматосенсорной коре до и после аппликации АХ пришли к заключению, что холинергическая система модулирует сенсорные процессы коры путем изменения эффективности действия афферентных входов на нейроны всех слоев коры [23]. АХ вызывает «быстрое» возбуждение нейронов, связанное с повышением проницаемости для катионов и опосредуемое никотиновыми и мускариновыми рецепторами, но параллельно приводит и к медленно развивающемуся возбуждению, обусловленному снижением калиевой проводимости, и блокирует кальцийзависимую калиевую проводимость [24]. В пирамидных клетках V слоя коры аппликация АХ вызывала последовательности ВПСП–ТПСП и блокировала медленную следовую гиперполяризацию после генерации ПД. Холинергическое торможение в коре опосредовано быстрым возбуждением непиримидных ГАМК-эргических клеток [25].

На основании результатов исследования изменений проницаемости мембраны нервных клеток в пределах разных отрезков следовых/постсинап-

тических гиперполяризационных потенциалов и участия ионных каналов в их генезе сформировалось обоснованное заключение, что такие потенциалы являются многокомпонентными. Их начальный компонент в основном обусловлен повышением проницаемости мембраны для ионов Cl^- и во многих случаях представляет собой синаптический ГАМК_A-опосредованный ответ. Второй компонент связан, главным образом, с калиевым током и должен рассматриваться как синаптический ГАМК_B-опосредованный ответ. Конечный же компонент обусловлен в основном кальцийзависимым калиевым током. Эти компоненты выражены почти во всех нейронах ЦНС. Они не разделены во времени и, частично перекрывая друг друга, формируют продолжительное интегральное гиперполяризационное колебание потенциала [26].

В наших экспериментах наиболее мощное подавление импульсных ответов нейронов соматосенсорной коры на тест-стимуляцию пульпы зуба или ВПМЯ таламуса выявлялось в начальный период развития ТПСП, обусловленных кондиционирующей стимуляцией БС и ХЯ. В этот период возникновение деполяризующих потенциалов угнетается, что объясняется действием входящего хлорного тока и падением сопротивления постсинаптической мембраны. Нанесение тестирующего раздражения на пульпу зуба или ВПМЯ таламуса во время существования второго компонента ТПСП (т. е. во время функционирования ГАМК_B-передачи) вызывало генерацию медленной деполяризации, амплитуда которой обычно была достаточной для генерации одного или нескольких ПД. Иными словами, в пределах этого временного интервала отмечалось частичное восстановление тест-ответа. Полное восстановление ответов на тест-стимуляцию пульпы зуба и ВПМЯ таламуса соответствовало конечной части гиперполяризационного потенциала и случаев, когда длительность интервалов между кондиционирующим и тестирующим стимулами превосходила длительность гиперполяризационного потенциала, возникающего при кондиционирующих раздражениях БС и ХЯ.

Таким образом, раздражение ХЯ и БС приводит в коре к высвобождению АХ, воздействующего на нейроны-мишени через никотиновые и мускариновые рецепторы. Это обеспечивает модуляцию активности соответствующих популяций ноцицептивных и неноцицептивных кортикальных нейронов. Вероятно, подобная модуляция основывается на изменениях, происходящих как в пре-, так и в постси-

наптических интракортикальных механизмах.

Исследование было проведено в соответствии с положениями Международной конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), требованиями Международной ассоциации по изучению боли, а также положениями Комитета по биоэтике Центра экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили.

Авторы настоящей работы – Т. Ш. Лабахуа, Т. К. Джанашиа и Г. И. Гедеванишвили – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Т. Ш. Лабахуа¹, Т. К. Джанашиа¹, Г. И. Гедеванишвили¹

ВПЛИВ СТИМУЛЯЦІЇ БЕЗІМЕННОЇ СУБСТАНЦІЇ І ХВОСТАТОГО ЯДРА НА ПОСТСІНАПТИЧНІ РЕАКЦІЇ НЕЙРОНІВ СОМАТОСЕНСОРНОЇ КОРИ КОТА, АКТИВОВАНИХ ПОДРАЗНЕННЯМ НОЦИЦЕПТОРІВ

¹Центр експериментальної біомедицини
ім. І. С. Беріташвілі, Тбілісі (Грузія).

Резюме

Досліджено вплив електричної стимуляції безіменної субстанції (БС) і хвостатого ядра (ХЯ) на постсинаптичні процеси, викликані в нейронах соматосенсорної кори kota збудженням ноцицептивних і неноцицептивних аферентних входів (інтенсивне подразнення пульпи зуба та помірне за силою подразнення вентропостеромедіального ядра таламуса – ВПМЯ – відповідно). Була проаналізована внутрішньоклітинно відведена активність семи кортикальних клітин, активованих виключно внаслідок стимуляції ноцицепторів, і дев'яти клітин, активованих як ноцицептивними, так і неноцицептивними впливами («ноцицептивних» і конвергентних нейронів відповідно). У нейронах обох груп стимуляція і ноцицептивних аферентів, і ВПМЯ таламуса викликала розвиток комплексів ЗПСП – потенціал дії (ПД) або їх серія – ГПСП (тривалість ГПСП 200–300 мс). Ізольовані подразнення БС і ХЯ короткими високочастотними серіями стимулів призводили до розвитку в кортикальних нейронах ПД, які супроводжувалися тривалими високоамплітудними ГПСП. Кондиціонуючі подразнення ХЯ і БС, що передували тестуючому подразненню пульпи зуба або ВПМЯ таламуса з інтервалами від 100 до 900 мс, викликали пригнічення імпульсних відповідей на тест-стимуляцію згаданих аферентних входів у початковий період розвитку ГПСП (100–150 мс після кондиціонуючої стимуляції). Часткове відновлення тест-відповідей відмічалось під час розвитку другого (ГАМК_B-опосередкованого) компонента ГПСП. Повне відновлення тест-реакцій відбувалось у межах пізньої ділянки гіперполяризаційного потенціалу, викликаного кондиціонуючою стимуляцією, та після його закінчення. Подразнення ХЯ і БС, які призводять до вивільнення в корі ацетилхоліну, діючого на нейрони-мішені через мускаринові і нікотинові рецептори, забезпечують модуляцію активності відповідних

популяцій ноцицептивних і неноцицептивних кортикальних нейронів. Подібна модуляція, видимо, базується на змінах, котрі відбуваються як у пре-, так і в постсинаптичних інтракортикальних механізмах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. J. Foote and J. H. Morrison, "Extrathalamic modulation of cortical function," *Ann. Rev. Neurosci.*, **10**, 67-95 (1987).
2. В. М. Сторожук, Л. Э. Зинюк, "Реакции нейронов неокортекса, вызванные стимуляцией безымянной субстанции у кошек", *Нейрофизиология*, **24**, № 1, 11-20 (1992).
3. E. H. Chudler and W. K. Dong, "The role of the basal ganglia in nociception and pain," *Pain*, **60**, 3-38 (1995).
4. D. Borsoock, J. Upadhyay, E. H. Chudler, and P. L. Becerra, "A key role of the basal ganglia in pain and analgesia investigated through human functional imaging," *Mol. Pain*, **6**, 1-17 (2010).
5. Y. Zhang, Y. Yi, Z. Zhao, and J. Mei, "Electrophysiological and pharmacological properties of nucleus basalis magnocellularis neurons in rats," *Acta Pharmacol. Sin.*, **25**, No. 2, 161-170 (2004).
6. A. E. Power, L. J. Thal, and J. L. McGaugh, "Lesions of the nucleus basalis magnocellularis induced by 192 IgG-saporin block memory enhancement with posttraining norepinephrine in the basolateral amygdala," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, No. 4, 2315-2319 (2002).
7. A. Matthew, M. Howard, and D. J. Simons, "Physiological effects of nucleus basalis magnocellularis stimulation on rat barrel cortex neurons," *Exp. Brain Res.*, **102**, No. 1, 21-33 (1994).
8. M. Cecchi, M. B. Rassani, L. Bacciottini, et al., "Cortical acetylcholine release elicited by stimulation of histamine H1 receptors in the nucleus basalis magnocellularis: a dose-probe microdialysis study in the freely moving rat," *Eur. J. Neurosci.*, **13**, No. 1, 68-78 (2001).
9. H. P. Rang, M. M. Dala, and J. M. Ritter, "Analgesic drugs in the central nervous system," in: *Pharmacology*, Churchill Livingstone, London (1996), pp. 609-628.
10. D. R. Kenshalo, K. Iwata, M. Sholts, and D. A. Thomas, "Responsive properties and organizations of nociceptive neurons in area 1 of monkeys' primary somatosensory cortex," *J. Neurophysiol.*, **84**, No. 2, 719-729 (2000).
11. T. Sh. Labakhua, T. K. Dzhnanashiya, G. I. Gedevanishvili, et al., "Postsynaptic reactions in somatosensory cortex neurons activated by stimulation of nociceptors: modulation upon stimulation of the central grey, locus coeruleus, and substantia nigra," *Neurophysiology*, **41**, No. 2, 137-147 (2009).
12. F. Reinoso-Suarez, *Topographischer Hirnatlas der Katze*, E. Merck, Darmstadt (1961).
13. С. М. Бутхузи, *Электрфизиологические исследования функций хвостатого ядра*, Мецниереба, Тбилиси (1971).
14. М. Л. Кукушкин, "Патофизиологические механизмы болевых синдромов", *Боль*, **1**, 5-12 (2003).
15. М. Л. Кукушкин, В. Н. Градова, В. И. Смирнова, "Роль оксида азота в механизмах развития болевого синдрома", *Анестезиология и реаниматология*, **4**, 4-6 (2002).
16. Г. П. Крыжановский, *Общая патофизиология нервной системы*, Т. 1, Медицина, Москва (1997).
17. А. С. Пивоваров, Г. Н. Саганелидзе, "Ионные механизмы

- вызванной ацетилхолином/никотином деполяризации нейрона Па4 виноградной улитки”, *Нейрофизиология*, **21**, № 3, 305-314 (1989).
18. Ch. Ph. Buhrle, D. W. Richter, and U. Sonnhof, “The action of glutamate upon the motoneuron investigated by measuring extra- and intracellular ion activities,” *J. Physiol.*, **284**, 44-45 (1978).
19. S. G. Cull-Candy and M. M. Usowicz, “Glutamate and aspartate activated channels and inhibitory synaptic currents in large cerebellar neurons grown in culture,” **402**, No. 1, 182-187 (1987).
20. P. Wahl, A. Schousboe, T. Honore, and J. Drejer, “Glutamate-induced increase in intracellular Ca^{2+} in cerebral cortex neurons is transient in immature cells but permanent in mature cells,” *J. Neurochem.*, **53**, No. 4, 1316-1319 (1989).
21. K. Krnjevic, R. J. Reiffenstein, and N. Ropert, “Disinhibitory action of acetylcholine in the hippocampus,” *J. Physiol.*, **308**, 73-74 (1980).
22. Н. А. Отмахов, “Множественное действие ацетилхолина на пирамидные нейроны гиппокампа: феноменология, ионные механизмы”, *Успехи соврем. биологии*, **99**, № 3, 450-462 (1985).
23. J. P. Donaghue and K. L. Carrol, “Cholinergic modulation of sensory responses in rat primary somatic sensory cortex,” *Brain Res.*, **408**, Nos. 1/2, 367-371 (1987).
24. D. A. McCormic and D. A. Prince, “Actions of acetylcholine in the guinea-pig and cat medial and lateral geniculate nuclei *in vitro*,” *J. Physiol.*, **39**, No. 2, 643-672 (1987).
25. D. A. McCormic and D. A. Prince, “Mechanisms of action of acetylcholine in the guinea-pig cerebral cortex *in vitro*,” *J. Physiol.*, **37**, No. 5, 169-194 (1987).
26. V. M. Okudjava, T. Sh. Labakhua, S. Mestvirishvili, et al., “Ionic mechanisms of hyperpolarizing afterpotentials accompanying epileptic discharges in neurocortical neurons of the cat,” *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **31**, № 3, 195-203 (1999).