

## МОДУЛЯЦИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ «НОЦИЦЕПТИВНЫХ» КОРТИКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ КОШКИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА И АППЛИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Поступила 05.06.16

Исследовали влияние электрической стимуляции центрального серого вещества (ЦСВ) и системного введения морфина на постсинаптические процессы в нейронах соматосенсорной коры активируемых ноцицептивными влияниями. Раздражение ЦСВ приводило к длительному подавлению синаптических реакций, возникающих вследствие возбуждения ноцицепторов. Наблюдался определенный параллелизм между кондиционирующими влияниями раздражения ЦСВ и эффектами системного введения морфина. Ионофоретическое подведение стрихнина к подобным пирамидным нейронам коры не вызывало в них пароксизмальных деполяризационных сдвигов (ПДС) мембранного потенциала, тогда как поверхностная аппликация этого агента, действуя на большую популяцию кортикальных нейронов, приводила к значительным ПДС, что подтверждает синаптическую гипотезу генеза последних. Аппликация стрихнина обоими способами вызывала блокирование в основном раннего компонента ТПСР в пирамидных нейронах и существенно не влияла на поздние компоненты этих потенциалов, что указывает на разный генез данных компонентов. Предполагается, что ранний компонент ТПСР генерируется в результате активации аксо-соматических тормозящих синапсов, в то время как поздний компонент этих реакций связан с активностью тормозящих синапсов, расположенных на дендритах. Обсуждаются механизмы модуляции постсинаптических реакций нейронов соматосенсорной коры, возникающих при возбуждении высокопороговых (ноцицептивных) афферентных входов. Подобная модуляция, видимо, основывается на изменениях, происходящих как в пре-, так и в постсинаптических интракортикальных механизмах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** соматосенсорная кора, ноцицепция, ТПСР, модуляция постсинаптических реакций, центральное серое вещество, морфин, стрихнин.

### ВВЕДЕНИЕ

Активность кортикальных нейронов, имеющих отношение к системе ноцицепции, как и активность нейронов других церебральных ноцицептивных/антиноцицептивных структур, подвержена модулирующим воздействиям, поступающим от ряда центров головного мозга. Выяснение механизмов модуляции синаптической передачи в этих системах может иметь не только теоретическую ценность

для нейробиологии, но и представляет практический интерес для медицины.

В основе этиологии ряда психических заболеваний лежат нарушения функционирования экстраламических стволово-кортикальных нейрохимических систем. Известно, что электрическое раздражение центрального серого вещества (ЦСВ) приводит к существенной модификации реакций, вызываемых ноцицептивной стимуляцией в спинальных, медуллярных [1] и таламических [2] нейронах. Влияние стимуляции ЦСВ на синаптические процессы в нейронах коры больших полушарий, имеющих отношение к системе ноцицепции, пока остается сравнительно слабо изученным.

Введение в ЦНС микродоз опийных алкалоидов

<sup>1</sup> Центр 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).

дов и опиоидных пептидов обуславливает ярко выраженные анагетические эффекты [3]. Подобные экспериментальные факты свидетельствуют в пользу особого отношения ЦСВ к церебральной антиноцицептивной системе, функции которой реализуются с участием опиоидных рецепторов. В то же время информация о влияниях опиоидергических церебральных систем на различные нейронные популяции коры больших полушарий пока остается фрагментарной [4].

Выяснению физиологических характеристик кортикальных ноцицептивных и конвергентных (реагирующих на стимуляцию болевого и неболевого диапазонов) нейронов было посвящено ограниченное число работ. Лишь единичные работы касались клеточных, мембранных и молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции синаптической передачи ноцицептивных влияний в коре мозга млекопитающих.

В настоящее время не вызывает сомнений, что эпилептическая и эпилептиформная активность кортикальных нейронов связана с их гиперактивацией и нарушениями процессов центрального торможения. Использование моделей эпилепсии, индуцируемых у экспериментальных животных электрическим раздражением разных структур мозга, и эффектов воздействия эпилептогенных веществ с применением микроэлектродной техники позволяет исследовать активность отдельных нервных клеток во время развития, формирования и прекращения эпилептиформной активности [5]. Изучение связи нарушений центрального торможения с гиперактивностью корковых нейронов дает возможность выявить специфические изменения, возникающие при эпилептогенезе, и способствует пониманию особенностей фармакологии синаптической передачи, организации и функционирования корковых элементов, структурных и функциональных основ генерации эпилептиформных ЭЭГ-явлений и ряда других важных аспектов нейрофизиологии коры.

Исследование механизмов боли и анальгезии занимает одно из центральных мест в современной биологии и медицине. Эти механизмы являются предметом широких междисциплинарных исследований, поскольку имеют важнейшее теоретическое и практическое значение. Многие аспекты регуляции синаптической передачи в мозгу млекопитающих пока остаются далеко не ясными. Дальнейший прогресс в понимании механизмов модуляции процессов в системе ноцицепции немислим без анали-

за тонких клеточных, мембранных и молекулярных феноменов, лежащих в их основе; в этом направлении прилагаются значительные усилия многочисленных исследователей.

Поиск новых болеутоляющих средств и эффективных мер купирования боли требует четких теоретических представлений о нейрофизиологических, нейрохимических и патофизиологических механизмах восприятия, формирования и контроля боли. Прогресс в данной области имеет большое значение для совершенствования лечения осложнений широкого спектра неврологических заболеваний.

## МЕТОДИКА

Острые опыты выполнялись на кошках. Оперативные процедуры (трахеотомия, катетеризация бедренной вены, наложение пневмоторакса и трепанация черепа над перикруциатной областью коры) осуществлялись под эфирным наркозом, после чего животному вводились  $\alpha$ -хлоралоза или ардуан (40 мг/кг) в условиях постоянного контроля эффективности обезболивания. Глубинные образования головного мозга раздражались через константановые биполярные электроды с межполюсным расстоянием 0.5 мм. Электроды вводили согласно координатам стереотаксического атласа [6] в области, соответствующие локализации ЦСВ и вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса. Электрическое раздражение мозговых структур производилось прямоугольными толчками тока.

В верхних клыках экспериментального животного зубным бором проделывали отверстия, через которые для стимуляции пульпы этих зубов вводили тонкие проволочные электроды, изолированные вплоть до кончика. Электроды фиксировали в отверстиях с помощью зубного цемента. Перед иммобилизацией животного тестировали эффекты раздражения афферентов зубной пульпы и определяли болевой порог (БП). Пороговой считалась интенсивность стимула, при которой у животного возникал рефлекс открывания рта; использовали стимулы силой не более 3 БП.

Активность кортикальных нейронов отводили внутриклеточно с использованием стандартных методических приёмов. Использовались микроэлектроды, заполненные раствором цитрата калия (2.0 М). Электроды погружали в соматосенсорную зону коры под визуальным контролем. Кортикальные

нейроны идентифицировали как клетки, принадлежащие к первой группе («чисто ноцицептивные»), в том случае, если в них возникали синаптические потенциалы исключительно в ответ на раздражение афферентов зубной пульпы с интенсивностью не менее 2 БП; применение более слабых стимулов не вызывало в таких нейронах каких-либо постсинаптических реакций. Нейроны второй группы (конвергентные) возбуждались как при раздражении зубной пульпы, так и при стимуляции ВПМЯ таламуса. Исследовали изменения этих синаптических эффектов в нейронах двух упомянутых групп после системного введения 0.3 мг/кг морфина.

Ионофоретическая аппликация 1 %-ного раствора стрихнина осуществлялась с помощью двухствольных склеенных стеклянных микроэлектродов с расстоянием между кончиками отводящего и апплицирующего электродов 50–60 мкм (постоянный электрический ток до 200 нА). Для предотвращения утечки стрихнина через апплицирующий микроэлектрод в межстимуляционные периоды пропускали ток 5 нА обратной полярности (запирающий ток).

Для поверхностной аппликации на кору применяли растворы цитрата стрихнина (1 %) и бензилпенициллина натриевой соли (250 000–500 000 ед., растворенные в 3 мл физиологического раствора). Поверхностную аппликацию этих веществ производили через тонкую полиэтиленовую трубку, вставленную в трепанационное отверстие и соединенную с микрошприцем.

Электрические сигналы, отведенные от нервных клеток, усиливали по постоянному току и записывали на магнитную ленту магнитографа для последующего воспроизведения и анализа.

По окончании эксперимента через электроды, введенные в глубинные образования мозга (ЦСВ и ВПМЯ таламуса), пропускали ток, обеспечивающий формирование электрокоагуляционных меток. Локализацию кончиков электродов верифицировали гистологически на фронтальных срезах мозга.

Числовые результаты обрабатывали статистически с использованием стандартных приемов, в частности *t*-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия считали достоверными в случаях  $P \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

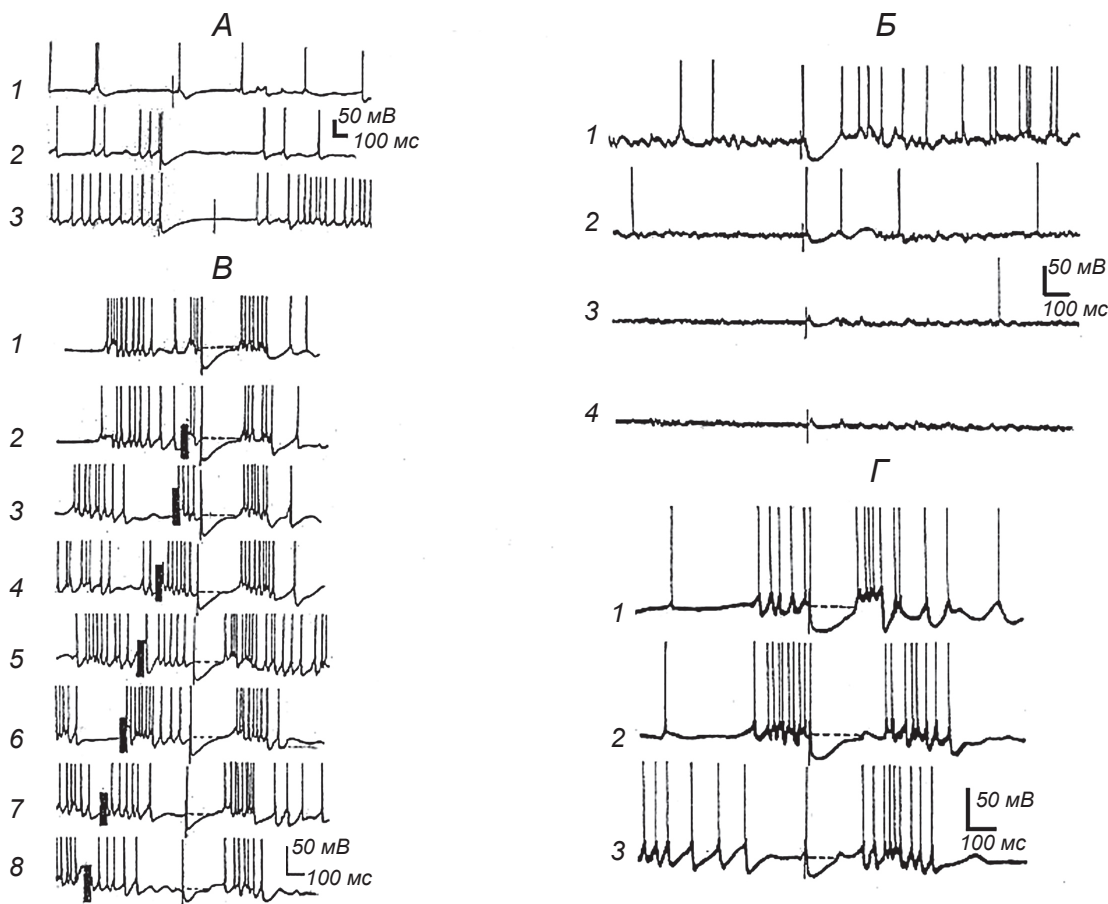
Внутриклеточные отведения удовлетворительного качества (мембранный потенциал – МП – не менее

–50 мВ) были получены от более чем 50 нейронов, локализованных в пределах соматосенсорной зоны коры. Исследованные нейроны были идентифицированы как ноцицептивные (отвечающие исключительно на стимуляцию пульпы зуба, афференты которой представлены только  $A_\delta$ -и С-волоконками) и конвергентные, имевшие синаптические входы как от болевых, так и от неболевых афферентов.

Одинокое раздражение ипсилатерального локуса ЦСВ вызывало в ноцицептивных нейронах реакцию в виде комплекса ВПСР – потенциал действия (ПД) – ТПСР (рис. 1, А, 2). Подобные реакции были сходны с ответами, возникающими при раздражении пульпы зуба (А, 1). Кондиционирующее раздражение ЦСВ обеспечивало почти полное подавление эффектов тест-стимуляции пульпы зуба – не возникали ни ранний ВПСР, ни последующий ТПСР более или менее значительной амплитуды (А, 3).

Из рис. 1, В видно, что кондиционирующее раздражение ЦСВ короткой высокочастотной серией стимулов ( $200 \text{ с}^{-1}$ ) приводило к существенной модуляции ответа, вызванного тестирующим раздражением ВПМЯ таламуса в конвергентном нейроне. Указанный нейрон относился к группе конвергентных, поскольку он отвечал не только на раздражение пульпы зуба, но и на относительно низкоинтенсивные раздражения ВПМЯ таламуса. Интенсивное раздражение ВПМЯ таламуса вызывало в этом нейроне комплекс ВПСР–ПД–ТПСР. Когда раздражение ЦСВ использовалось в качестве кондиционирующего и его эффект тестировали с помощью раздражения ВПМЯ таламуса, синаптические эффекты при определенных интервалах между раздражениями кардинально подавлялись. Особенно интенсивную депрессию испытывал ТПСР, развивавшийся после ПД. Депрессия достигала максимума при интервалах между кондиционирующей и тестирующей стимуляциями порядка 600–800 мс. Амплитуда указанного синаптического потенциала оставалась существенно уменьшенной (порядка 50–70 % контрольной) и в случае более длительных интервалов.

Тормозные эффекты, вызываемые в ноцицептивных и конвергентных нейронах соматосенсорной коры раздражением ЦСВ, проявляли значительное сходство с эффектами системного введения морфина (0.3 мг/кг). В ноцицептивных нейронах уже через 3–4 мин после такой инъекции синаптические эффекты, вызываемые раздражением пульпы зуба, подавлялись полностью (рис. 1, Б, 3, 4). Следует подчеркнуть, что такое подавление синаптических



**Р и с. 1.** Влияние кондиционирующей стимуляции центрального серого вещества (ЦСВ) и системного введения морфина на активность ноцицептивных (А, Б) и конвергентных (В, Г) нейронов соматосенсорной коры.

А – отведения от ноцицептивного нейрона: 1 – реакция на ноцицептивное раздражение (стимуляцию пульпы зуба), 2 – на одиночное раздражение ЦСВ; 3 – влияние кондиционирующего раздражения ЦСВ на эффект тест-стимуляции пульпы зуба. Глубина локализации нейрона 1.80 мм, мембранный потенциал покоя (МП) = -65 мВ. Б – отведения от другого ноцицептивного нейрона: 1-4 – эффекты раздражения пульпы зуба дб (1) и через 1, 3 и 5 мин (2-4 соответственно) после инъекции морфина. Глубина локализации нейрона 2.30 мм, МП = -59 мВ. В – отведения от конвергентного нейрона: 1 – реакция на одиночное раздражение вентропостеромедиального ядра (ВПМЯ) таламуса; 2 – 8 – ответы на кондиционирующее раздражение ЦСВ короткой высокочастотной серией стимулов и тестирующее раздражение ВПМЯ таламуса с интервалами от 100 до 800 мс. Глубина локализации нейрона 1.90 мм, МП = -65 мВ. Г – отведения от другого конвергентного нейрона: 1 – реакции на раздражение ВПМЯ таламуса дб, 2, 3 – через 2 и 5 мин соответственно после инъекции морфина. Глубина локализации нейрона 1.80 мм, МП = -64 мВ.

**Р и с. 1.** Вплив кондиціонуючої стимуляції центральної сірої речовини та системного введення морфіну на активність ноцицептивних (А, Б) і конвергентних (В, Г) нейронів соматосенсорної кори.

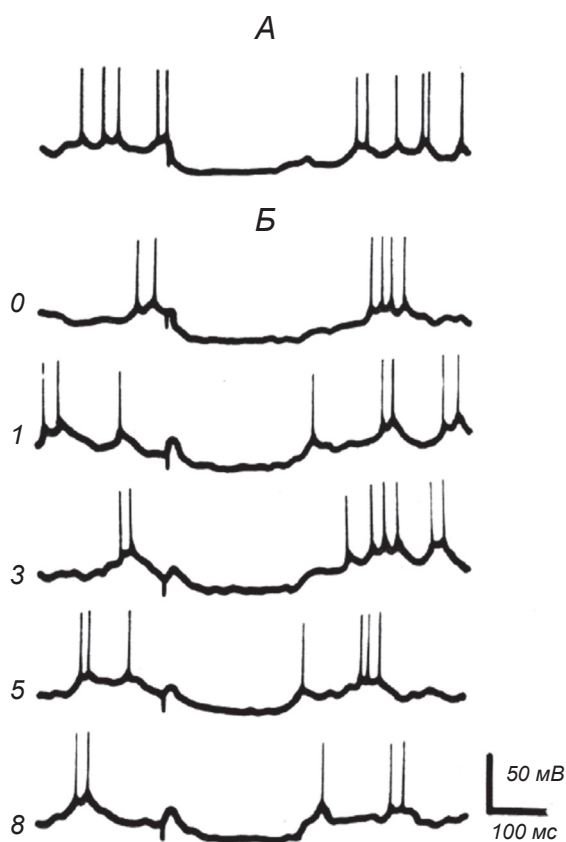
потенциалов не было связано с деполяризацией исследуемого нейрона, так как их МП по сравнению с исходным существенно не изменялся.

Изменения синаптических реакций в конвергентных нейронах отличались значительной специфичкой. Введение морфина обуславливало прогрессивное уменьшение амплитуды ТПСР, и уже через 5 мин после инъекции депрессия ТПСР была почти двукратной (рис. 1, Г). При этом инъекция морфина не устраняла фоновой синаптической активности таких клеток и генерации ими фоновых ПД (Г, 2, 3).

Учитывая, что стрихнин является блоком глицинергической тормозной передачи, мы исследовали влияние ионофоретической аппликации данного агента на ТПСР в пирамидных нейронах соматосенсорной коры. После ионофоретической аппликации стрихнина заметно ослаблялся преимущественно ранний компонент ТПСР упомянутых нейронов, что свидетельствует о прямом действии стрихнина на данную фазу постсинаптического торможения. В то же время аппликация стрихнина существенно не влияла на поздние компоненты тор-

мозного синаптического действия, что указывает на разный генез этих двух компонентов ТПСР.

На рис. 2 приведен пример активности нейрона, в котором раздражение ВПМЯ таламуса вызвало ТПСР (фон). После ионофоретической аппликации стрихнина ранний компонент уменьшался, и в пределах начальной фазы этого компонента появлялось деполяризационное колебание небольшой амплитуды – ВПСР, который обычно не достигал порога генерации ПД. В некоторых случаях, однако, ВПСР, который замещал ранний компонент ТПСР, вызывал генерацию одного или нескольких ПД. Во всех случаях после аппликации стрихнина поздний компонент ТПСР не изменялся или изменялся незначительно. Нужно подчеркнуть, что ионофоретическая аппликация стрихнина не приводила к



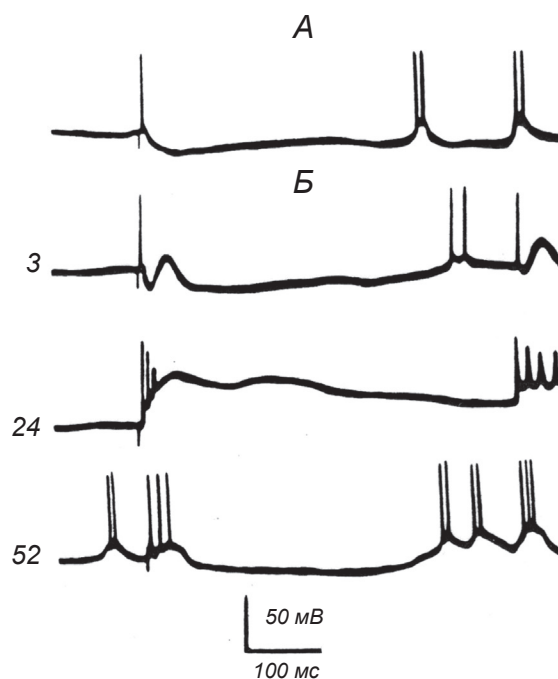
**Р и с. 2.** Влияние ионофоретической аппликации стрихнина на реакции пирамидного нейрона коры, вызванные стимуляцией вентропостеромедиального ядра таламуса.

*А, Б* – до и после аппликации соответственно. На *Б* время после аппликации (мин) указано слева.

**Р и с. 2.** Вплив іонофоретичної аплікації стрихніну на реакції пірамідного нейрона кори, викликані стимуляцією вентропостеромедіального ядра таламуса.

каким-либо существенным изменениям МП исследуемых нейронов.

Изменения реакций нейронов на первых минутах при поверхностной аппликации стрихнина во время стимуляции ВПМЯ таламуса (рис. 3) были сходны с изменениями синаптических реакций нейронов, возникающими при ионофоретической аппликации этого агента (рис. 2). В основном отмечалось уменьшение раннего компонента ТПСР либо замещение раннего компонента ТПСР деполяризационным потенциалом (рис. 3, 3). Однако в дальнейшем электростимуляция ВПМЯ таламуса в указанном нейроне вызывала возникновение пароксизмального деполяризационного сдвига (ПДС) МП амплитудой около 50 мВ. Длительность такого сдвига совпадала с длительностью первоначального ТПСР. ПДС характеризовался весьма крутым фронтом нарастания; на фоне данного сдвига генерировались ПД. По мере нарастания деполяризации амплитуда этих пиков уменьшалась, и при достижении деполяризационного плато они практически исчезали, что свидетельствовало о деполяризационной



**Р и с. 3.** Влияние поверхностной аппликации стрихнина на реакцию пирамидного нейрона, вызванные стимуляцией вентропостеромедиального ядра таламуса.

Глубина локализации нейрона 2.2 мм, мембранный потенциал покоя –65 мВ. Остальные обозначения те же, что и на рис. 2.

**Р и с. 3.** Вплив поверхневої аплікації стрихніну на реакції пірамідного нейрона, викликані стимуляцією вентропостеромедіального ядра таламуса.

инактивации механизма генерации ПД. В поздний период поверхностной аппликации стрихнина (на 52-й мин регистрации) раздражение ВПМЯ таламуса меньшей интенсивности по сравнению с первоначальной не вызывало ПДС, а на месте раннего компонента ТПСП развивался деполяризационный потенциал умеренной амплитуды с генерацией одного или нескольких (до трех) ПД.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Эпилепсия – неврологическое заболевание, этиология которого остается пока в значительной мере неясной. Известно, однако, что эпилептизация нейронов обусловлена существенными пластическими изменениями в их синаптическом аппарате. В ходе исследований процесса эпилептизации накапливается все больше данных о нейрохимической природе данного дефекта. Изменения затрагивают одну или несколько медиаторных систем, в частности ГАМК-эргическую – систему главного тормозного медиатора в ЦНС. Развитие и прекращение эпилептических разрядов кортикальных нейронов почти всегда связано с пространственной генерализацией такой активности.

Результаты исследования механизмов постсинаптического торможения корковых нейронов показали, что соответствующие тормозные потенциалы имеют значительную продолжительность. Это обусловлено в основном длительным действием тормозного медиатора на постсинаптическую мембрану, а не продолжительностью разрядов тормозных интернейронов или временной дисперсией активации тормозных синапсов [7].

Как оказалось, ионофоретическая и поверхностная аппликации стрихнина весьма эффективно блокирует преимущественно ранний компонент ТПСП, возникающих в пирамидных нейронах коры. Это, видимо, свидетельствует о прямом действии стрихнина на раннее постсинаптическое торможение в коре и наличии в нем глицинергического компонента. Вряд ли можно объяснить эффект стрихнина “растормаживанием” возбуждающих интернейронов. Аппликации стрихнина с использованием обоих способов вызывают блокирование в основном ранних компонентов ТПСП и существенно не влияют на их поздние компоненты, что указывает на разный генез этих двух составляющих ТПСП. В пользу такой точки зрения свидетельствуют и наши данные, и данные литературы. В частности, вну-

триклеточная инъекция ионов хлора в пирамидные нейроны новой коры, нейроны гиппокампа и мотонейроны спинного мозга вызывает селективную инверсию раннего компонента ТПСП [8–11]. Стрихнин, причем в относительно низких концентрациях, весьма специфически блокирует тормозные эффекты, вызванные глицином [12]. Таким образом, можно предположить, что тормозным медиатором в аксо-соматических синапсах, расположенных преимущественно на соме пирамидных нейронов, может быть глицин (или таурин, так как стрихнин является антагонистом и этого аминокислотного трансмиттера).

Многочисленные результаты физиологических и биохимических исследований свидетельствуют в пользу того, что основным тормозным медиатором в коре головного мозга является ГАМК; известно, что стрихнин в умеренных концентрациях не блокирует тормозные эффекты ГАМК [14].

Таким образом, на основании данных литературы и наших данных о разной чувствительности компонентов кортикальных ТПСП к стрихнину можно предположить, что тормозным медиатором в аксо-соматических синапсах, расположенных на пирамидных нейронах и ответственных за генез раннего компонента ТПСП, являются глицин или родственные ему аминокислоты, такие как таурин и, возможно, бета-аланин. В аксо-дендритных тормозящих синапсах, расположенных на проксимальных более дистальных дендритах и ответственных за генерацию поздних компонентов ТПСП, тормозным медиатором является ГАМК [5, 15].

Возникновение ВПСП на месте раннего компонента ТПСП в условиях аппликаций стрихнина можно объяснить конкурентным действием данного алкалоида на субсинаптические рецепторы, элиминацией соответствующего тормозящего компонента и выявлением замаскированного ВПСП. Используемый нами способ стимуляции, очевидно, оказывает на пирамидные нейроны смешанное действие.

Сравнение эффектов ионофоретической и поверхностной аппликации стрихнина показало, что первый способ его подведения (ионофоретический), как и внутриклеточная стимуляция отдельных нейронов, не вызывает возникновения в этих клетках ПДС. Таким образом, подтверждается гипотеза, согласно которой ПДС возникает не в результате изменений свойств электрически возбудимой мембраны кортикальных нейронов. В то же время поверхностная аппликация данного агента, действуя, как и тетанизация коры, на обширную по-

пуляцию клеток коры, приводит к возникновению в пирамидных нейронах интенсивных ПДС, что подтверждает синаптическую природу данного феномена [16].

Исследования с использованием фармакологических методов позволили выявить существенные различия между пре- и постсинаптическим торможением в коре. Постсинаптическое торможение снимается под действием целого ряда препаратов, индуцирующих судороги, – стрихнина, бруцеина и др. Влияние этих препаратов обусловлено связыванием их с рецепторами, обеспечивающим конкуренцию по отношению к тормозному транsmиттеру.

Пикротоксин, подавляющий пресинаптическое торможение, не оказывает влияния на постсинаптическое торможение. Пресинаптическое торможение, обеспечиваемое транссинаптической деполяризацией возбуждающих синаптических окончаний, основывается на снижении амплитуды пресинаптических ПД и, как следствие этого, уменьшении выброса пресинаптическими элементами возбуждающего передатчика [17].

Опиоиды реализуют свое модулирующее действие в основном на пресинаптическом уровне, изменяя эффективность передачи через синапс в результате изменения МП пресинаптического окончания. Факторы, от которых зависит МП пресинаптических окончаний, и значение этих факторов для выделения медиатора пока еще изучены относительно слабо. Для полного понимания процессов синаптической передачи пока не хватает данных морфологических исследований о разных типах синаптических связей, а также ряда данных о молекулярной структуре различных рецепторов [18].

Стимуляция ЦСВ и системное введение морфина обуславливают усиление опиоидергических влияний на ноцицептивные компоненты нейронных механизмов соматосенсорной коры. Эндогенные опиоиды типа энкефалинов и экзогенный опиат морфин, воздействуя на соответствующие рецепторы, обуславливают выход ионов  $K^+$  через пресинаптическую мембрану, вызывая гиперполяризацию пресинаптических терминалей и, как следствие, подавление входа ионов  $Ca^{2+}$  в них, что необходимо для экзоцитоза нейротрансммиттера. В результате происходит общее подавление синаптических реакций, вызываемых активацией ноцицептивных входов.

Результаты наших опытов, в которых выявилось определенное сходство между эффектами, вызы-

ваемыми в кортикальных нейронах электрической стимуляцией ЦСВ и системным введением морфина, могут рассматриваться как подтверждение высказанных выше соображений. Оба подобных воздействия приводят к угнетению и ВПСП, и ТПСП, т. е. к общей депрессии синаптических эффектов, вызванных активацией ноцицепторов, что и определяет развитие анальгезии. Подобные воздействия также обуславливают уменьшение синаптических потенциалов в конвергентных нейронах. Как необходимо подчеркнуть, стрихнин оказывает заметно более слабые влияния на синаптические процессы в конвергентных нейронах, которые реагируют на влияния, поступающие и по низкопороговым, и по ноцицептивным путям [19].

Влияния эндогенных нейропептидов (энкефалинов и эндорфинов) в головном мозгу в норме сходны с действием морфина. Установлено, что опиоидные рецепторы сосредоточены в головном и спинном мозгу млекопитающих в тех центральных структурах, которые имеют отношение к восприятию и интеграции боли и эмоций.

Болевая, или ноцицептивная, чувствительность имеет особое значение для выживания организма, так как сигнализирует об опасности в случае поступления любых чрезмерно сильных и вредных воздействий. Предполагают, что наиболее общей причиной возникновения боли можно считать изменение концентрации ионов  $H^+$  при токсическом воздействии на дыхательные ферменты или при механическом или термическом повреждении клеточных мембран. Для уменьшения или устранения болевых ощущений в клетке используются множество специальных веществ-аналгетиков, анестетиков и наркотиков. В последние годы выяснена анальгезирующая активность нейропептидов.

Результаты проведенных нами исследований модуляции постсинаптических реакций нейронов соматосенсорной коры, активируемых раздражением ноцицепторов, показали, что в обработке ноцицептивной информации на уровне высших отделов ЦНС, помимо опиоидергической системы [20], важную роль играют и норадренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая и ацетилхолинергическая системы.

Мембранные рецепторы норадреналина и других аминов связываются в мембране клетки-мишени с ферментом аденилатциклазой, которая катализирует превращение АТФ в цАМФ. Затем цАМФ воздействует на биохимический аппарат клетки, активируя специфические ферменты протеинкиназы.

Последние катализируют фосфорилирование специальных белков в мембране нейрона, изменяя проницаемость этой мембраны для ионов и, соответственно, изменяя возбудимость клетки-мишени. цАМФ инактивируется в клетке под действием фосфодиэстеразы; препараты, ингибирующие данный фермент (кофеин, теofilлин), повышают уровень цАМФ в постсинаптических клетках, усиливая действие трансммиттера. Некоторые препараты, в частности ингибиторы моноаминоксидазы, потенцируют действия медиатора. Ингибирование указанного фермента усиливает постсинаптические эффекты моноаминов; именно этим объясняется антидепрессивное действие лекарств данной группы.

Изменения МП пресинаптических терминалей влияют на высвобождение медиатора, регулируя кальциевую проводимость. Среди внутренних факторов, действующих в пресинаптических окончаниях, следует отметить суммацию следовых потенциалов в случае генерации серий импульсов, а среди внешних факторов – импульсную активность, поступающую по аксонам других клеток, образующих синапсы непосредственно на мембранах пресинаптических окончаний возбуждающих аксонов. В «обычных» тормозных синапсах выделенный тормозящий медиатор вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и шунтирование ее сопротивления. При воздействии же тормозного передатчика на пресинаптические терминалы, как известно, происходит деполяризация мембраны последних. Амплитуда такой деполяризации может достигать 20–25 мВ; соответственно, амплитуда приходящих в терминалы ПД существенно снижается. Именно деполяризация мембран возбуждающих пресинаптических терминалей лежит в основе феномена пресинаптического торможения. Следует полагать, что транссинаптически вызванная гиперполяризация подобных терминалей будет обеспечивать феномен пресинаптического облегчения.

Представляется вероятным, что синаптические медиаторы не только обеспечивают передачу нервных сигналов, но и регулируют биохимические процессы в клетках-мишенях с участием внутриклеточных посредников, таких как цАМФ и цГМФ [21–24]. При болевых раздражениях уменьшение амплитуды или полное подавление ТПСР в ноцицептивных нейронах, а также частичное уменьшение амплитуды ТПСР в конвергентных нейронах, очевидно, связано с процессами развития анальгезии, а полное подавление ТПСР в конвергентных нейронах ассоциируется, видимо, с развитием в

коре состояний, подобных судорожному. Вероятно, подобная модуляция основывается на изменениях, происходящих как в пре-, так и в постсинаптических интракортикальных механизмах.

Все стадии проведенного исследования соответствовали положениям Европейской Конвенции о защите животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (86/609/ЕЕС, 1986, Страсбург), и нормативам Комитета по биоэтике Центра экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили.

Авторы настоящей статьи – Т. Ш. Лабахуа, Т. К. Джанашиа и Г. И. Гедеванишвили – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые могли быть связаны с исследованием, а также взаимоотношений соавторов статьи.

*Т. Ш. Лабахуа<sup>1</sup>, Т. К. Джанашиа<sup>1</sup>, Г. И. Гедеванишвили<sup>1</sup>*

#### МОДУЛЯЦІЯ СИНАПТИЧНИХ РЕАКЦІЙ «НОЦИЦЕПТИВНИХ» КОРТИКАЛЬНИХ НЕЙРОНІВ КОТА ПРИ СТИМУЛЯЦІЇ ЦЕНТРАЛЬНОЇ СІРОЇ РЕЧОВИНИ ТА АПЛІКАЦІЇ ДЕЯКИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ

<sup>1</sup> Центр експериментальної біомедицини ім. І. С. Бериташвілі, Тбілісі (Грузія).

#### Резюме

Досліджували вплив електричної стимуляції центральної сірої речовини (ЦСР) і системного введення морфіну на постсинаптичні процеси, викликані в нейронах соматосенсорної кори, які активувалися ноцицептивними впливами. Подразнення ЦСР призводило до тривалого пригнічення синаптичних реакцій, котрі виникли внаслідок збудження ноцицепторів. Спостерігався певний паралелізм між кондиціонуючими впливами подразнення ЦСР та ефектами системного введення морфіну. Іонофоретичне підведення стрихніну до пірамідних нейронів кори не викликало в них пароксизмального деполяризаційного зміщення (ПДЗ) мембранного потенціалу, тоді як поверхнева аплікація цього агента (дія на велику популяцію кортикальних нейронів) призводила до значних ПДЗ, що підтверджує синаптичну гіпотезу генеза останніх. Аплікація стрихніну обома способами викликала блокування в основному раннього компонента ГПСР у пірамідних нейронах та істотно не впливала на їх пізні компоненти, що вказує на різний генез даних компонентів. Робиться припущення, що ранній компонент ГПСР генерується в результаті активації аксо-соматичних гальмівних синапсів; у той же час пізній компонент цих реакцій є пов'язаний із активацією гальмуючих синапсів, розташованих на дендритах. Обговорюються механізми модуляції постсинаптичних реакцій нейронів соматосенсорної кори, які виникають при збудженні високопорогових (ноцицептивних) аферентних входів.



Подібна модуляція, видимо, базується на змінах, що відбуваються як у пре-, так і в постсинаптичних інтракортикальних механізмах.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. R. Dubner and G. J. Bennet, "Spinal and trigeminal mechanisms of nociception," *Annu. Rev. Neurosci.*, No. 6, 381-418 (1983).
2. E. V. Gura and V. V. Garkavenko, "Influence of the midbrain central grey matter stimulation on responses of the thalamic ventro-postero-medial nucleus neurons in cats," *Neurophysiology*, **20**, No. 5, 688-693 (1988).
3. J. Hosobuchi, I. Rossier, F. F. Bloo, and R. Guillemin, "Periaqueductal gray stimulation for pain suppression in humans," in: *Adv. Pain Res. Ther.*, Raven Press, New York (1979), pp. 515-523.
4. D. R. Kenshalo, R. Iwata, M. Sholas, and D. A. Thomas, "Response properties and organization of nociceptive neurons in area 1 of monkey primary somatosensory cortex," *J. Neurophysiol.*, **84**, No. 2, 419-429 (2000).
5. Т. Ш. Лабахуа, В. М. Окуджава, *Электрогенез вызванных потенциалов коры больших полушарий мозга*, Мецниереба, Тбилиси (1992).
6. F. Reinoso-Suares, *Topografischer Hirnatlas der Catse*, Merck, Darmstadt (1961).
7. D. A. Prince, "Neurophysiology of epilepsy," *Ann. Rev. Neurosci.*, No. 1, 395-418 (1978).
8. C. Stefanis and H. Jasper, "Strychnine reversal of inhibitory potentials in pyramidal tract neurons," *Int. J. Neuropharmacol.*, **4**, No. 1, 125-138 (1965).
9. M. Takata and K. Ogata, "Two components of inhibitory postsynaptic potentials evoked in hypoglossal motoneurons by lingual nerve stimulation," *Exp. Neurol.*, **60**, No. 2, 299-310 (1980).
10. J. S. Kehoe, "Pharmacological characteristics and ionic bases of two component postsynaptic inhibition," *Nature*, **215**, No. 5105, 1503-1505 (1967).
11. G. Levi, G. Bernardi, and E. Cherubini, "Evidence in favor of a neurotransmitter role of glycine in the rat cerebral cortex," *Brain Res.*, **236**, No. 1, 121-131 (1982).
12. R. Cunningham and R. Miller, "Electrophysiological analysis of taurine and glycine action on neurons of the retina - intracellular recording," *Brain Res.*, **197**, No. 1, 123-138 (1980).
13. K. Krnjevic and S. Schwartz, "Is gamma-aminobutyric acid an inhibitory transmitter?" *Nature*, **211**, No. 5056, 1372-1374 (1966).
14. D. A. Pollen, K. H. Reid, and P. Perot, "Microelectrode studies of experimental 3/sec wave and spike in the cat," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **17**, No. 2, 57-67 (1964).
15. M. G. Kokaya, T. Sh. Labakhua, and V. M. Okujava, "Influence of strychnine on evoked potentials and postsynaptic responses of neurons of sensorimotor cortex," *Neurophysiology*, **16**, No. 4, 480-487 (1984).
16. В. М. Окуджава, *Роль процессов торможения в эпилептической активности*, Мецниереба, Тбилиси (1980).
17. Дж. Эклс, *Физиология синапсов*, Мир, Москва (1966).
18. Э. Р. Кендел, *Клеточные основы поведения*, Мир, Москва (1980).
19. T. Sh. Labakhua, S. M. Buthuzi, G. L. Bekaya, et al., "Effect of stimulation of the periaqueductal grey and locus coeruleus on postsynaptic reactions of cat somatosensory cortex neurons activated by nociceptors," *Neurophysiology*, **37**, No. 1, 55-66 (2005).
20. Y. T. Williams, M. Y. Cristic, and O. Mensoni, "Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence," *J. Physiol. Rev.*, **81**, No. 1, 243-299 (2001).
21. T. Sh. Labakhua, T. K. Dzhnanashiya, G. I. Gedevanishvili, et al., "Modulation of postsynaptic responses of cat somatosensory cortex neurons, activated by nociceptors, during stimulation of substantia nigra," *Neurophysiology*, **40**, Nos. 5/6, 342-349 (2008).
22. 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, 160-172 (2009).
23. T. Sh. Labakhua, T. K. Janashia, and G. I. Gedevanishvili, "Raphe stimulation - evoked modulation of postsynaptic response by neurons of the cat somatosensory cortex activated by stimulation of nociceptors," *Neurophysiology*, **42**, No. 6, 412-418 (2011).
24. T. Sh. Labakhua, T. K. Janashia, and G. I. Gedevanishvili, "Modulation of synaptic processes in cortical neurons in response to painful stimulation and analgesia," *Int. J. Neurol. Res.*, **2**, 51-67 (2015).