

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-теоретический журнал ● Основан в 1955 г. ● Выходит 1 раз в 2 месяца

Том 31, № 5, сентябрь—октябрь, 1985

Киев Наукова думка

УДК 612.825.23

Ф. Н. Серков

ПРИРОДА И СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОРМОЖЕНИЯ В НЕЙРОНАХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вопрос о природе и синаптических механизмах коркового торможения изучался в последние десятилетия достаточно интенсивно. В результате широкого применения для изучения коркового торможения современных электрофизиологических методов исследования получены данные об условиях его возникновения, основных свойствах и нейронных механизмах.

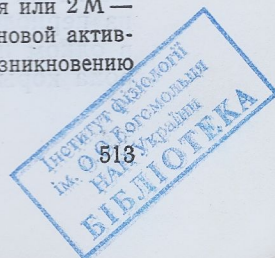
Особое значение для решения этих вопросов имели данные о тормозных постсинаптических потенциалах (ТПСП), отражающих течение процесса торможения в нейронах коры мозга.

На основании полученных данных высказан ряд предположений о сущности процессов, происходящих в синапсах, постсинаптической мембране и вызывающих торможение нейрона.

Представлены результаты, полученные автором и его сотрудниками при изучении торможения в нейронах коры мозга, проведено их сопоставление с данными других исследователей и изложены современные концепции о природе и синаптических механизмах коркового торможения.

Методика

Опыты проведены на кошках, наркотизированных пентоталом и обездвиженных *d*-тубокурарином. Изучали вне- и внутриклеточные реакции нейронов разных областей коры мозга на афферентные раздражения (вспышки света, звуковые щелчки, электрическое раздражение кожи — ЭКР), раздражение таламокортикальных волокон и прямое раздражение коры мозга. Потенциалы отдельных нейронов отводили с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных 3 М раствором хлористого калия или 2 М — цитрата калия. О развитии в нейроне торможения судили по угнетению фоновой активности, угнетению тест-ответа при действии парных раздражений и возникновению ТПСП.



Результаты

В подтверждение данных других исследователей [2] установлено, что афферентные раздражения любой модальности вызывают в нейронах коры мозга продолжительное угнетение импульсной фоновой активности. У одних нейронов это угнетение возникает первично, у других — после кратковременного начального учащения импульсации. У большинства нейронов после периода угнетения активности в виде

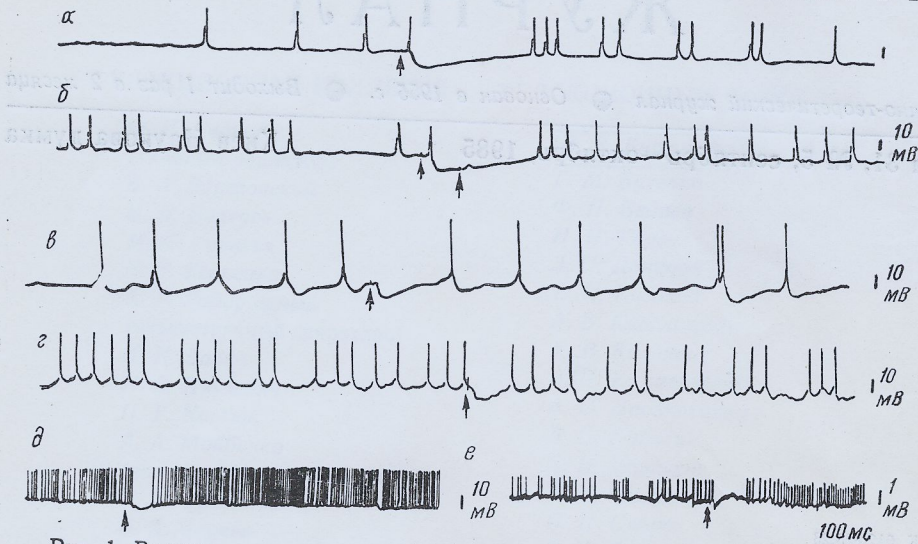


Рис. 1. Внутриклеточные реакции нейронов слуховой коры мозга на щелчок. а — постимпульсный ТПСП с угнетением фоновой активности и последующим посттормозным ее учащением, б — реакция того же нейрона на два щелчка, один из которых применен во время ТПСП; в — первичный ТПСП в ответ на щелчок; г — ответ на щелчок в виде нескольких ТПСП с торможением фоновой активности; д — ТПСП и торможение разряда поврежденного; е — торможение фоновой активности при внеклеточном отведении. Стрелки — момент раздражения, вертикальные линии — амплитуда (10 мВ), горизонтальная — время (100 мс).

тормозной паузы возникает усиление активности с последующим ее угнетением. Продолжительность тормозной паузы у разных нейронов неодинакова при действии одиночных афферентных раздражений (вспышка света, звуковой щелчок, одиночное электрокожное раздражение) и колеблется от 30 до 300 мс. При действии несколькими быстро следующими друг за другом стимулами продолжительность тормозной паузы увеличивается до 500—800 мс.

Продолжительность тормозной паузы значительно увеличивается при действии нембутала и хлоралозы.

Афферентные раздражения угнетают как естественную фоновую активность корковых нейронов, так и вызванную деполяризацией нейрона электрическим током или электрофоретической аппликацией глутамата. В этих случаях продолжительность тормозной паузы зависит от частоты импульсации нейрона, вызываемой глутаматом или поляризацией, т. е. от степени его возбуждения: чем чаще импульсация, тем короче тормозная пауза при одном и том же афферентном раздражении.

На основании данных, полученных при изучении влияния разных афферентных раздражений на фоновую активность нейронов коры мозга, можно сделать следующие выводы о свойствах коркового торможения. Торможение является обязательным компонентом реакции корковых нейронов на афферентные раздражения. В ответ на любое афферентное раздражение в одних нейронах коры мозга возникает возбуждение, в других — торможение. Реакции большинства нейронов коры мозга на афферентные раздражения имеют фазный характер и состоят из периодов возбуждения и торможения, т. е. в ответ на раздражение в одном и том же нейроне возникают оба эти процесса. Реакция нейрона коры мозга на любое афферентное раздражение является резуль-

татом взаимодействия исходного возбуждения нейрона с возбуждением и торможением, вызываемым раздражением. Процесс торможения в нейронах коры мозга способен к пространственной и временной суммации, он усиливается нембуталом и хлоралозой, не угнетается стрихнином.

Данные, полученные в опытах с парными раздражениями, подтвердили в основном результаты исследований о влиянии афферентных раздражений на фоновую активность нейронов коры мозга. Тормозящее

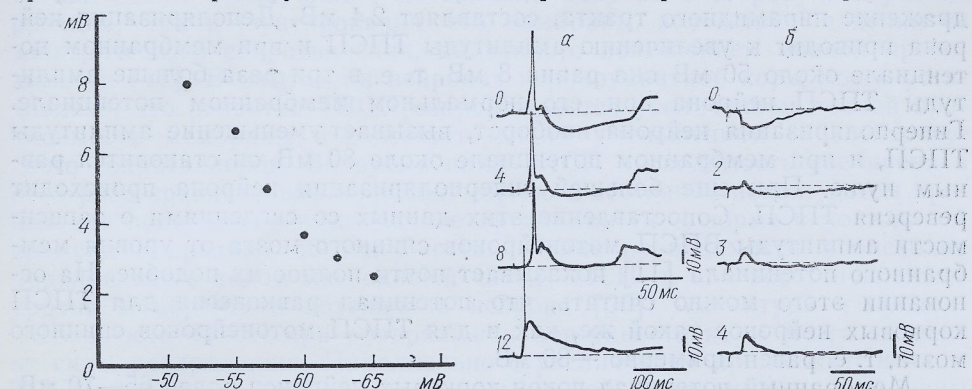


Рис. 2. Зависимость амплитуды ТПСП (по вертикали) нейрона коры мозга от уровня его мембранного потенциала (по горизонтали), изменяемого поляризацией нейрона через внутриклеточный микроэлектрод.

Рис. 3. Изменение ТПСП двух нейронов слуховой коры при отведении потенциалов микроэлектродом, заполненным раствором хлористого калия.

a — постимпульсный ТПСП; *b* — первичный ТПСП. Цифры слева — время в минутах после введения микроэлектрода.

кондиционирующее раздражение вызывает угнетение ответов на тестирующее раздражение на протяжении 200—300 мс. В динамике восстановления ответоспособности нейрона после кондиционирующего раздражения можно выделить период абсолютной и относительной рефрактерности нейрона к тестирующему раздражению и период посттормозного повышения возбудимости.

Для решения вопроса о природе и сущности синаптических механизмов процесса торможения в нейронах коры головного мозга наиболее ценные данные получены при изучении их постсинаптических потенциалов методом внутриклеточного отведения [1, 4, 5, 19, 20, 23, 25]. Установлено, что торможение в корковых нейронах в виде угнетения их импульсной фоновой активности, вызываемое естественным афферентным раздражением или стимуляцией проводящих путей сенсорных систем и прямым электрическим раздражением коры мозга, сопровождается развитием в нейронах тормозных постсинаптических потенциалов (рис. 1). Это является убедительным доказательством того, что торможение, возникающее в нейронах коры мозга, является постсинаптическим.

Во время развития в нейроне ТПСП происходит угнетение не только фоновой активности, но и его ответов на тестирующие афферентные раздражения (рис. 1, *b*). Возбудимость нейрона к прямому электрическому раздражению, действующему через внутриклеточный микроэлектрод под влиянием ТПСП, значительно понижена. Частая импульсная активность нейрона, вызываемая раздражением его микроэлектродом (разряд повреждения), также угнетается во время развития ТПСП (рис. 1, *d*).

В ответ на раздражение ТПСП возникают в корковых нейронах первично или в виде компонента реакций типа ВПСП-пик-ТПСП и ВПСП-ТПСП. У большинства нейронов после ТПСП появляется небольшая по амплитуде, но продолжительная деполяризация, на фоне которой у части нейронов возникает посттормозный импульсный разряд (рис. 1, *a*).

Амплитуда ТПСР у разных корковых нейронов при действии одного и того же раздражения не одинакова и колеблется от 0,5 до 15 мВ (чаще 3—8 мВ). У одного и того же нейрона она зависит от уровня мембранного потенциала в момент отведения [23]. На рис. 2 представлены данные о такой зависимости в условиях искусственного изменения уровня мембранного потенциала через внутриклеточный электрод. На рис. 2 видно, что при мембранном потенциале 65 мВ амплитуда ТПСР, возникающего в пирамидном нейроне в ответ на раздражение пирамидного тракта, составляет 2,4 мВ. Деполаризация нейрона приводит к увеличению амплитуды ТПСР и при мембранном потенциале около 50 мВ она равна 8 мВ, т. е. в три раза больше амплитуды ТПСР нейрона при его нормальном мембранном потенциале. Гиперполяризация нейрона, наоборот, вызывает уменьшение амплитуды ТПСР, и при мембранном потенциале около 80 мВ он становится равным нулю. При еще большей гиперполяризации нейрона происходит реверсия ТПСР. Сопоставление этих данных со сведениями о зависимости амплитуды ВПСР мотонейронов спинного мозга от уровня мембранного потенциала [11] показывает почти полное их подобие. На основании этого можно считать, что потенциал равновесия для ТПСР корковых нейронов такой же, как и для ТПСР мотонейронов спинного мозга, т. е. равен примерно —80 мВ.

Мембранный потенциал покоя корковых нейронов равен 65—70 мВ. Деполаризация нейрона, возникающая после введения в него микроэлектрода, способствует возникновению ТПСР большой амплитуды. Однако при мембранном потенциале ниже 40 мВ амплитуда ТПСР значительно уменьшается. Слишком высокий уровень мембранного потенциала также не способствует возникновению в нейроне ТПСР большой амплитуды, так как она ограничивается величиной его потенциала равновесия. Так, у нейронов, имеющих мембранный потенциал выше 70 мВ, при активации даже большого количества на нем тормозящих синапсов возникают ТПСР небольшой амплитуды. Поэтому неодинаковая амплитуда ТПСР у разных нейронов коры мозга при действии одного и того же раздражения может обуславливаться разным уровнем мембранного потенциала. У нейронов с одинаковым и высоким уровнем мембранного потенциала основной причиной возникновения ТПСР разной амплитуды при действии одного и того же раздражения является, по-видимому, разное количество тормозящих синапсов, активируемых на исследуемом нейроне данным раздражением. Возможно, что определенное значение при этом имеет и расположение активируемых синапсов на тормозимом нейроне.

Время развития ТПСР нейронов коры мозга, определяемое по продолжительности его восходящей части, колеблется у разных нейронов при действии афферентных раздражений от 4 до 20 мс, в среднем 10,2 мс [4]. Время развития ТПСР, возникающих в нейронах двигательной области коры мозга в ответ на раздражение пирамидного тракта, колеблется от 3 до 40 мс. В какой-то степени это время отражает синхронность залпа тормозящих импульсов, поступающих к нейрону.

Нисходящая часть ТПСР у большинства корковых нейронов характеризуется медленным и почти экспоненциальным падением амплитуды (рис. 1, а). Только у некоторых нейронов такое правильное течение ТПСР осложняется дополнительными колебаниями на его восходящей и нисходящей частях.

Общая продолжительность ТПСР, возникающих в корковых нейронах слуховой коры в ответ на раздражение щелчком, колеблется у разных нейронов от 20 до 300 мс (чаще 40—80 мс) [4, 5]. Постоянная времени мембраны корковых нейронов равна 8,4 мс [18], т. е. значительно короче продолжительности ТПСР. В нейронах соматосенсорной коры среднее значение продолжительности нисходящей части ТПСР составляет 56 мс, что в несколько раз больше постоянной времени мембраны нейрона. Это указывает на то, что значительная продолжительность ТПСР корковых нейронов обусловлена не пассивны-

ми электрическими свойствами мембраны нейрона, а активным физиологическим процессом, длительность которого вызвана продолжительным присутствием тормозящего медиатора в синаптической щели или длительной реакцией постсинаптической мембраны на действие медиатора.

Угнетение процесса генерации потенциалов действия в нейроне при действии тормозного медиатора происходит, как известно, в результате как сдвига мембранного потенциала нейрона в сторону гиперполяризации, так и шунтирования его мембраны, вследствие падения ее электрического сопротивления, вызванного повышением ионной проводимости [11]. В опытах на нейронах перикруциатной коры мозга установлено, что развитие ТПСР сопровождается увеличением ионной проводимости мембраны и соответствующим уменьшением ее электрического сопротивления. Во время пика ТПСР проводимость увеличена в 3—4 раза сравнительно с проводимостью в состоянии покоя. Затем происходит постепенное возвращение проводимости к норме с постоянной времени в среднем 56 мс. Восстановление проводимости происходит параллельно с ходом нисходящей части ТПСР, т. е. с восстановлением уровня мембранного потенциала нейрона [25]. Амплитуда и продолжительность ТПСР при раздражении поверхности коры мозга зависят от силы раздражения. Параллельно с увеличением продолжительности ТПСР увеличивается и время повышенной проводимости мембраны нейрона.

При отведении ТПСР корковых нейронов микроэлектродом, заполненным хлористым калием, происходит быстрое уменьшение амплитуды ТПСР, а затем и реверсия его полярности, вследствие поступления в нейрон ионов хлора. На основании этого сделан вывод, что ТПСР в нейронах коры мозга возникают в результате активации тормозным медиатором хлорных каналов и что ионные механизмы ТПСР в корковых и спинальных нейронах одинаковы. Однако при более детальном исследовании оказалось, что реверсия полярности разных компонентов ТПСР корковых нейронов происходит неодновременно и в разной степени (рис. 3). Начальная высокоамплитудная часть ТПСР реверсирует уже в первые минуты после введения в нейрон микроэлектрода, тогда как поздняя часть является более устойчивой, ее амплитуда уменьшается при поступлении в сому нейрона ионов хлора очень медленно, и полной реверсии ее полярности не происходит. Неодинаково изменяются эти компоненты ТПСР и при поляризации нейрона электрическим током.

Одной из причин неодинакового влияния указанных воздействий на разные компоненты ТПСР является, по-видимому, характер расположения на нейроне тормозящих синапсов. Известно, что большая их часть находится на соме нейрона, а меньшая — на дендритах. Из-за значительного расстояния аксодендритных тормозящих синапсов от сомы нейрона ее поляризация или проникновение в нее ионов хлора оказывают на дендритный компонент ТПСР более слабое влияние, чем на начальный — соматический. Этим объясняется отсутствие или слабая выраженность реверсии полярности поздней части ТПСР в корковых нейронах. Согласно этому объяснению природа и ионные механизмы начальной и поздней части ТПСР корковых нейронов неодинаковы и вызываются одним и тем же медиатором.

Важные сведения о генезе и ионных механизмах разных компонентов ТПСР получены при изучении торможения в нейронах гиппокампа [12, 14, 15] и таламуса [21]. ТПСР, возникающие в релейных нейронах вентролатерального ядра таламуса в ответ на раздражение коры мозга, очень сходны по своей форме и параметрам с ТПСР корковых нейронов. Они также состоят из начальной части, обусловленной активацией аксосоматических тормозящих синапсов, и поздней, вызываемой активацией аксодендритных синапсов. Показано, что поляризация нейрона или поступление в его сому ионов хлора вызывают реверсию полярности начального компонента и почти не влияют на поздний ком-

понент ТПСР. Сделан вывод, что начальный соматический компонент ТПСР возникает в результате увеличения проводимости хлорных каналов постсинаптической мембраны, а поздний — дендритный — повышения Са-зависимой калиевой проводимости [21]. Возможно, поздний компонент ТПСР корковых нейронов также возникает в результате увеличения калиевой, а не хлорной проводимости.

Приведенные данные характеризуют основные параметры ТПСР нейронов коры мозга как на естественные афферентные раздражения,

так и на раздражения таламо-кортикальных путей. Полученные при этом ТПСР являются ди- и полисинаптическими, так как возникают при обязательном участии корковых тормозящих интернейронов. Поэтому многие свойства ТПСР корковых нейронов зависят от процессов, происходящих как в тормозимом нейроне, так и в промежуточных звеньях тормозного пути. Для выяснения этих вопросов были необходимы данные о параметрах моносинаптических ТПСР корковых нейронов.

Единичные (2 %) моносинаптические ТПСР получены в нейронах слуховой коры в ответ на раздражение ГКВ. Скрытый период их возникновения 0,7—1,3 мс, амплитуда 2,5—13,0 мВ, продолжительность 20—50 мс.

Более детально моносинаптические ТПСР корковых нейронов изучены при применении

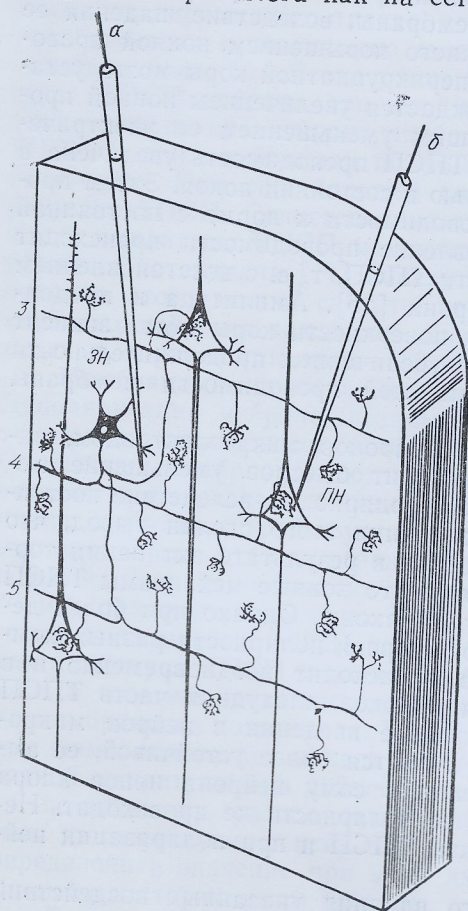


Рис. 4. Схема расположения раздражающих (а) и отводящих (б) электродов при внутрикорковой микроstimуляции. ЗН — звездчатый нейрон, ПН — пирамидный нейрон, 3, 4, 5 — слои коры мозга.

внутрикорковой макро- и микроstimуляций [4, 6]. Поскольку в коре мозга значительная часть тормозящих нейронов находится в четвертом слое, то, поместив раздражающий микроэлектрод в эту область, можно было ожидать, что при этих условиях раздражения будут возбуждать как тела, так и аксоны тормозящих нейронов. В обоих случаях в некоторых близко расположенных к месту раздражения нейронах должны возникать моносинаптические ТПСР. Активным электродом при микроstimуляции служила стеклянная пипетка с диаметром кончика 10—15 мкм, заполненная 4 % агар-агаром на 6 % растворе хлористого натрия. Для раздражения применяли ток силой 20—50 мкА. Радиус эффективного пространства при такой силе тока равен 120—250 мкм [24]. Внутриклеточное отведение потенциалов производили от нейронов, расположенных на расстоянии 0,8—1,5 мм от места раздражения. Схема расположения электродов представлена на рис. 4.

Среди разнообразных реакций, возникающих в нейронах слуховой коры в ответ на ее внутрикорковую микроstimуляцию, имелись и первичные ТПСР. Скрытый период этих ТПСР колебался у разных нейронов от 0,42 до 6,0 мс. ТПСР со скрытым периодом 0,42—1,2 мс возникали, по-видимому, моносинаптически, т. е. непосредственно в ответ

на импульсы корковых тормозящих нейронов, так как для дисинаптического их возникновения с участием промежуточного тормозящего нейрона этого времени недостаточно. Следовало полагать, что эти ТПСП возникали в ответ на прямое раздражение тел или аксонов тормозящих интернейронов. Некоторые из этих ТПСП представлены на рис. 5. Амплитуда таких ТПСП колебалась от 3 до 15 мВ, продолжительность от 20 до 150 мс, время развития 1,5—5,0 мс. На восходя-

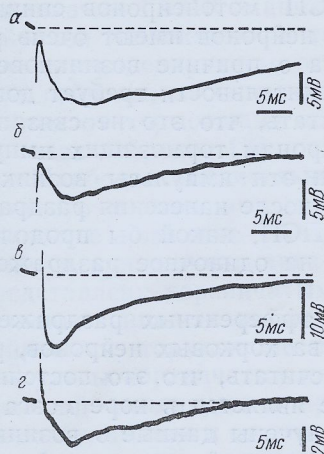


Рис. 5. Моносинаптические ТПСП (α, β, γ, δ) нейронов слуховой коры разной амплитуды и продолжительности, полученные при внутрикоровом раздражении.

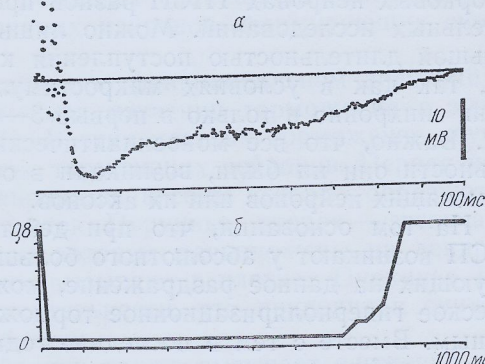


Рис. 6. Продолжительность ТПСП (α) и периода торможения (δ), возникающих после раздражения таламокортикальных волокон пачкой из пяти стимулов.

щей части некоторых из них ясно виден изгиб, указывающий на то, что к исследуемому нейрону кроме начальных тормозящих импульсов поступают и более поздние, имеющие ди- или даже полисинаптическое происхождение, а моносинаптическим было только начало этих ТПСП.

Наряду с такими сложными ТПСП с начальным моносинаптическим компонентом в ответ на микроstimуляцию получено несколько простых моносинаптических ТПСП. Они имели амплитуду от 3 до 10 мВ и продолжительность от 4 до 25 мс, время развития от 0,6 до 3,0 мс. Некоторые из них имели большое сходство с моносинаптическими ТПСП мотонейронов спинного мозга.

Так как некоторые ТПСП при внутрикоровой макро- и микроstimуляции возникают со скрытым периодом 0,42—0,46 мс и, учитывая, что часть этого времени необходима для проведения импульса по тормозящему аксону, можно считать, что синаптическая задержка ТПСП в корковых нейронах имеет такую же продолжительность, как и у мотонейронов спинного мозга, т. е. 0,35—0,4 мс. Более продолжительные скрытые периоды моносинаптических ТПСП связаны, по-видимому, с тем, что в этих случаях место возникновения возбуждения тормозящего аксона находится на некотором расстоянии от исследуемого нейрона.

Обращает на себя внимание очень большая амплитуда коротколатентных моносинаптических ТПСП. В части случаев она несомненно является результатом суммации моно- и дисинаптических тормозящих влияний. Однако некоторые несомненно простые моносинаптические ТПСП имели амплитуду 10 мВ. Если считать, что гиперполяризация, возникающая в нейроне в ответ на один импульс, приходящий по одному тормозящему аксону, составляет не более 250 мкВ [13], то для получения ТПСП амплитудой 10 мВ необходимо возбуждение нескольких десятков тормозящих аксонов, конвергирующих на исследуемый нейрон. Это возможно при макроstimуляции, когда зона эффективного раздражения достаточно велика, но мало вероятно при микроstimуляции. Возможно, что ТПСП большой амплитуды возникают в этом слу-

чае потому, что один аксон тормозящего корзинчатого нейрона образует на теле пирамидного нейрона большое количество синапсов. Ветви такого аксона оплетают тело пирамидного нейрона и образуют на нем синапсы по типу «*en passant*».

В результате этого тормозящий импульс, поступающий к нейрону даже по одному аксону, активирует большое количество синапсов. Поскольку синапсы активируются в этом случае неодновременно, это приводит к увеличению продолжительности восходящей части ТПСР.

В отличие от моносинаптических ТПСР мотонейронов спинного мозга, моносинаптические ТПСР корковых нейронов имеют очень разную продолжительность. Выяснение вопроса о причине возникновения в корковых нейронах ТПСР разной продолжительности требует дополнительных исследований. Можно лишь считать, что это не связано с большой длительностью поступления к нейронам тормозящих импульсов, так как в условиях микростимуляции эти импульсы возникают очень синхронно и только в первые 3—4 мс после нанесения раздражения. Важно, что все моносинаптические ТПСР, какой бы продолжительности они ни были, возникали в ответ на одиночное раздражение тормозящих нейронов или их аксонов.

На том основании, что при действии афферентных раздражений ТПСР возникают у абсолютного большинства корковых нейронов, реагирующих на данное раздражение, можно считать, что это постсинаптическое гиперполяризационное торможение является в коре мозга основным. Вместе с тем в последние годы получены данные о возникновении в нейронах некоторых корковых образований постсинаптического торможения особого типа. Так, в главных нейронах пириформной коры кролика зарегистрированы ТПСР двух типов. Первый, получивший название «быстрого», имеет небольшую амплитуду и продолжительность в несколько десятков миллисекунд, второй — медленный, имеет амплитуду 10—27 мВ и продолжительность 450—2000 мс. Быстрый ТПСР реверсирует при поступлении в нейрон ионов хлора, его амплитуда линейно изменяется в зависимости от интенсивности внутриклеточной поляризации мембраны нейрона. На основании этих данных сделано заключение, что быстрый ТПСР является обычным гиперполяризационным ТПСР и что он возникает при активации тормозящих синапсов, расположенных на соме нейрона. Что же касается медленного ТПСР, то он не реверсирует при поступлении в нейрон ионов хлора. При внутриклеточной поляризации мембраны его амплитуда изменяется нелинейно, и увеличение проводимости во время развития этого ТПСР происходит за счет ионов калия, а не хлора. Предполагается, что активация калиевых каналов осуществляется через ГАМК_B рецепторы. Сделан вывод, что медленный ТПСР отражает развитие в нейроне торможения особого типа и что это торможение вызывается активацией тормозящих синапсов, расположенных на дендритах [22].

В пирамидных нейронах гиппокампа также обнаружено торможение двух видов. Одно из них является классическим гиперполяризационным торможением, характеризующимся развитием в нейроне ТПСР, вызываемого ионами хлора. Это торможение возникает вследствие действия на нейрон импульсов тормозящих корзинчатых интернейронов. Оно является преимущественно возвратным, но в его составе может быть и компонент прямого афферентного торможения.

Показано, что ТПСР, возникающие в пирамидных нейронах гиппокампа в ответ на ортодромное и антидромное раздражение, неодинаковы. Ортодромные ТПСР характеризуются большой продолжительностью, сложностью и многофазностью, тогда как антидромные ТПСР относительно просты. Антидромный ТПСР возникает в результате активации тормозящих синапсов, расположенных только на соме нейрона, тогда как ортодромный ТПСР состоит из двух дендритных компонентов, один из которых вызывается ГАМК, а другой каким-то другим медиатором [7, 8]. Кроме того, барбитураты вызывают появление в ортодромном ТПСР деполяризационного компонента. Изучены особен-

ности в изменении ионной проводимости мембраны нейрона при этих двух видах торможения.

На основании данных о распределении в гиппокампе потенциалов поля [12, 15], а также задержки в реверсии позднего медленного компонента ТПСР при поступлении в нейрон ионов хлора сделан вывод, что ортодромный ТПСР возникает в результате активации тормозящих синапсов, расположенных на дендритах [7, 12]. Это подтверждается результатами, полученными при локальной электрофоретической аппликации ГАМК к апикальным и базальным дендритам пирамидных нейронов гиппокампа, а также данными опытов с регистрацией ТПСР при внутридендритном отведении [26]. Предполагается, что тормозящие нейроны, аксоны которых образуют синапсы на дендритах, отличаются от тормозящих корзинчатых нейронов, формирующих синапсы на телах нейронов [7].

Наиболее убедительные данные о функциональном значении дендритного торможения получены при изучении торможения в клетках Пуркинье мозжечка [3, 16, 17]. В этих клетках торможение осуществляется при помощи двух систем тормозящих нейронов. Первая из них представлена корзинчатыми нейронами, аксоны которых образуют тормозящие синапсы на телах клеток Пуркинье, вторая — звездчатыми нейронами, тормозящие синапсы которых расположены на дендритах. Импульсы корзинчатых нейронов вызывают в клетках Пуркинье ТПСР большой амплитуды и продолжительности, что приводит к снижению их возбудимости и ответоспособности.

Активация звездчатых нейронов также вызывает снижение возбудимости клеток Пуркинье, что выражается в уменьшении их антидромных реакций [11]. Но кроме этого импульсы звездчатых нейронов вызывают в клетках Пуркинье местное дендритное торможение. При изучении этого торможения в дендритах клеток Пуркинье мозжечка крокодила с применением внутридендритного отведения потенциалов показано, что в ответ на раздражение звездчатых нейронов в дендритах возникают ТПСР, развитие которых сопровождается угнетением дендритных пиковых потенциалов действия [16, 17]. На основании этих данных сделан вывод, что ТПСР, возникающий в какой-либо ветви дендритного дерева клетки Пуркинье, кроме его электротонического влияния на уровень мембранного потенциала всей клетки, а следовательно, и на ее возбудимость, может селективно подавлять возбуждение только в том дендрите, в котором он возник.

В неокортексе также часть тормозящих синапсов находится на дендритах. Так, в слуховой коре около 30 % тормозящих синапсов являются аксодендритными. Значительное количество тормозящих синапсов находится на дендритах переключающих звездчатых нейронов проекционных областей коры мозга.

Данные о наличии в ТПСР нейронов неокортекса двух компонентов, один из которых мало и нелинейно изменяется при внутриклеточной поляризации нейрона [19], показывают, что часть синапсов, участвующих в генерации ТПСР, находится на дендритах на некотором расстоянии от сомы нейрона. Это подтверждается и данными о неодинаковой скорости реверсии раннего и позднего компонентов ТПСР при проникновении в сому нейрона ионов хлора [4, 5]. Можно полагать, что ТПСР, возникающие в дендритах нейронов коры мозга, могут осуществлять парциальное локальное торможение.

Вопрос об участии тормозящих синапсов, расположенных на дендритах, в корковом торможении изучен пока недостаточно в основном из-за трудности регистрации вне- и внутриклеточных реакций дендритов корковых нейронов. Поэтому прямых доказательств возникновения в дендритах корковых нейронов локального торможения при действии афферентных раздражений пока нет. При изучении торможения в нейронах коры мозга, вызываемого одиночными и ритмическими стимулами, нами получены данные, указывающие на возможность развития в дендритах корковых нейронов местного локального торможения [6].

Опыты проведены на кошках. Регистрировались вне- и внутриклеточные потенциалы нейронов слуховой коры на парные электрические раздражения ГКВ. Первое раздражение (один или пять стимулов с частотой 400/с и силой в три порога) было кондиционирующим, второе (одиночное раздражение пороговой силы) — тестирующим. Кондиционирующее раздражение ГКВ одиночным стимулом вызывает в нейронах слуховой коры импульсный ответ, после которого возникает тормозный период (ТП) в виде ареактивности нейрона к тестирующему стимулу.

Продолжительность ТП у разных нейронов колебалась от 10 до 200 мс. При внутриклеточном отведении потенциалов ТП сопровождался развитием в нейроне ТПСР, продолжительностью 20—200 мс.

В отличие от этого, при применении в качестве кондиционирующего раздражения пачки из пяти стимулов ТП имел значительно большую (100—1000 мс) продолжительность. Начальная часть этого длительного ТП сопровождалась ТПСР продолжительностью 20—200 мс. Во время остальной части ТП ареактивность нейрона к тестирующему раздражению никакими изменениями уровня мембранного потенциала сомы нейрона не сопровождалась (рис. 6).

Отсутствие торможения в соме нейрона во время этой поздней части ТП подтвердилось данными, полученными нами при изучении влияния раздражения ГКВ на импульсную активность сомы нейрона, вызываемую ее поляризацией. Оказалось, что продолжительность угнетения импульсной активности нейрона при действии одиночного стимула и раздражения из пяти стимулов примерно одинакова, тогда как ареактивность к тестирующему стимулу после кондиционирующего раздражения из пяти стимулов продолжалась значительно больше, чем после одиночного раздражения ГКВ.

Для выяснения вопроса о месте развития длительного торможения, вызываемого пачкой частых стимулов, нами проведены опыты, в которых изучали реакции одного и того же нейрона зоны А1 на парные раздражения двух разных входов: таламокортикального и коркового из зоны АП. Оказалось, что продолжительность ТП при действии пачки стимулов увеличивалась только в тех случаях, когда кондиционирующее и тестирующее раздражения действовали через один и тот же вход. Если кондиционирующее раздражение прикладывалось к ГКВ, а тестирующее к АП, то ТП имел очень малую продолжительность или даже отсутствовал. Эти данные показывают, что во время поздней части ТП, возникающего при действии пачки из частых стимулов, сома нейрона не заторможена, и нейрон способен реагировать на импульсы, поступающие к нему по другим входам.

Таким образом, при действии афферентных раздражений в нейронах коры мозга может возникать торможение двух видов. Первое возникает при действии как одиночного, так и пачечного стимулов. Оно обусловлено развитием в нейроне высокоамплитудного ТПСР, возникающего в результате активации тормозящих синапсов, расположенных на соме нейрона и ближайших к ней дендритов. Это постсинаптическое гиперполяризационное торможение охватывает весь нейрон и угнетает процесс генерации в нем потенциалов действия при активации любого его возбуждающего входа.

В отличие от этого торможение второго типа не сопровождается гиперполяризацией сомы нейрона. Оно оказывает угнетающее действие на реакции нейрона, вызываемые только определенными раздражениями, т. е. является не общим, а частичным. Это торможение возникает при действии частых ритмических раздражений, имеет значительную продолжительность и малую эффективность, угнетая реакции нейрона только на пороговые раздражения.

Можно полагать, что это частичное торможение развивается в нейроне в результате возникновения локальных ТПСР на тонких верхушечных дендритах. Поскольку количество тормозящих синапсов на верхушечных дендритах невелико, то амплитуда ТПСР, возникающих

при их активации, незначительна. По этой причине, а также из-за значительного расстояния места возникновения дендритных ТПСП от сомы нейрона, они не оказывают существенного влияния на уровень ее мембранного потенциала, а следовательно, и на ее возбудимость. Вместе с тем они угнетают эффект возбуждающих синапсов, расположенных на дендрите рядом с тормозящими синапсами или более дистально.

Наличие у дендритов нейронов коры мозга механизма локального торможения значительно повышает роль торможения в интегративной деятельности коркового нейрона, так как при этом имеется возможность дифференцированного угнетения его афферентного входа через одну или несколько ветвей дендритного дерева без существенного влияния на эффективность импульсов, поступающих к нейрону через другие ветви дендритов.

Окончательное решение вопроса о том, ограничивается ли функциональное значение дендритных ТПСП в коре мозга только тем, что они влияют на уровень общего мембранного потенциала нейрона, участвуя, таким образом, в торможении деятельности всего нейрона, или они могут вызывать и локальное торможение, ограниченное той ветвью дендрита, в которой в данный момент активируются тормозящие синапсы, возможно только после получения более точных данных о распределении на корковых нейронах тормозящих синапсов.

Заключение

Торможение, вызываемое в нейронах коры головного мозга афферентными раздражениями, является постсинаптическим. У большинства корковых нейронов оно обусловлено возникновением гиперполяризационного ТПСП и значительным уменьшением электрического сопротивления мембраны, вследствие увеличения ионной проводимости. Так же как и в мотонейронах спинного мозга, гиперполяризация и уменьшение электрического сопротивления мембраны происходят в корковых нейронах в результате активации тормозящим медиатором хлорных и, возможно, калиевых ионных каналов постсинаптической мембраны.

Продолжительность ТПСП у разных нейронов коры мозга неодинакова и варьирует при действии одиночных раздражений от 20 до 300 мс. Значительная продолжительность ТПСП в корковых нейронах обусловлена длительным действием тормозящего медиатора на постсинаптическую мембрану, а не продолжительностью разряда тормозящих импульсов.

Процесс торможения происходит в нейронах коры мозга при взаимодействии с процессом возбуждения. В одном и том же нейроне афферентное раздражение вызывает обычно оба эти процесса, которые возникают последовательно друг за другом или одновременно. Электрофизиологически это выражается реакциями ВПСП-пик-ТПСП и ВПСП-ТПСП.

Формирование реакции коркового нейрона на раздражение происходит путем взаимодействия его исходного возбуждения с возбуждением и торможением, вызываемыми данным раздражением.

Тормозящие синапсы корковых нейронов составляют около 10 % общего количества синапсов коры мозга. Большая часть их расположена на телах и крупных дендритных ветвях нейронов. Активация этих синапсов приводит к возникновению в нейроне ТПСП и к эффективному торможению активности всего нейрона. ТПСП, возникающие в дистальных дендритах, вследствие значительного расстояния места их возникновения от тела нейрона, не оказывают существенного влияния на уровень его мембранного потенциала и на возбудимость нейрона. Вместе с тем они могут эффективно влиять на развитие ВПСП, возникающих в дистальных дендритах при действии афферентных раздражений. Возможно, что такое местное взаимодействие дендритных ВПСП и ТПСП обеспечивает осуществление в коре мозга локального

дендритного торможения, при котором происходит избирательное блокирование возбуждения в одном или нескольких дендритах нейрона без существенного влияния на его возбудимость и активность.

F. N. Serkov

NATURE AND SYNAPTIC MECHANISMS OF THE CEREBRAL CORTEX NEURONS INHIBITION

The data presented have revealed that the inhibition of the cerebral cortical neurons is postsynaptic and hyperpolarizing one. It is shown that the hyperpolarization of neurons and an increase in the ionic conduction of their membranes develop in response to activation of chloride and probably potassium channels of the postsynaptic membrane by an inhibitory transmitter. A suggestion is advanced that in addition to the mechanism providing the inhibition of the whole neuron a local inhibition of separate dendritic branches may occur.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Список литературы

1. Воронин Л. Л. Постсинаптические потенциалы нейронов двигательной зоны коры бодрствующего кролика.— Физиол. журн. СССР, 1967, 33, № 6, с. 623—631.
2. Кондратьева И. Н. Торможение в системах нейронов зрительной области коры мозга.— Журн. высш. нерв. деятельности, 1964, 14, № 6, с. 1069—1078.
3. Ллинас Р. Роль дендритных импульсов в нейрональной интеграции. В кн.: Механизмы объединения нейронов в нервные центры.— Л.: Наука, 1974, с. 12—21.
4. Серков Ф. Н. Электрофизиология высших отделов слуховой системы.— Киев: Наук. думка, 1977.— 212 с.
5. Серков Ф. Н., Яновский Е. Ш. Постсинаптические потенциалы нейронов слуховой коры кошки.— Нейрофизиология, 1971, 3, № 4, с. 339—349.
6. Серков Ф. Н., Яновский Е. Ш., Тальнов А. Н. О моносинаптических постсинаптических потенциалах нейронов коры больших полушарий.— Там же, 1975, 7, № 5, с. 458—467.
7. Alger B. E., Nicoll R. A. Feed-forward dendritic inhibition in rat hippocampal cells studies *in vitro*.— J. Physiol., 1982, 328, N 1, p. 105—123.
8. Alger B. E., Nicoll R. A. Pharmacological evidence for two kinds of Gaba receptor on rat hippocampal cells studies *in vitro*.— Ibid., p. 125—141.
9. Andersen P., Tangmoen J. A. Synaptic interaction on pyramidal cells.— In: Advances in physiological sciences. New York etc.: Pergamon press, 1981, vol. 30, p. 65—78.
10. Dreifuss J. D., Kelly J. S., Krnjevic K. Cortical inhibition and g — aminobutyric acid.— Exp. Brain Res., 1969, 9, N 2, p. 137—154.
11. Экклс Дж. Физиология синапсов.— М.: Мир, 1966.— 395 с.
12. Fugita G. Evidence for the existence of inhibition postsynaptic potentials in dendrites and their functional significance in hippocampal pyramidal cells of adult rabbits.— Brain Res., 1979, 175, N 1, p. 59—69.
13. Jankowska E., Roberts W. Function of the single interneurons established by their monosynaptic inhibitory effects on motoneurons.— Acts physiol. scand., 1971, 82, N 3, p. 24a—25a.
14. Kandel E. R., Spenser W. A., Brinley F. J. Electrophysiology of hippocampal neurons.— J. Neurophysiol., 1964, 24, N 3, p. 225—242.
15. Leung L. S. Hippocampal CA1 region demonstration of antidromic dendritic spike and dendritic inhibition.— Brain Res., 1978, 158, p. 219—222.
16. Llinas R., Nicholson C. Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator Purkinje cells.— J. Neurophysiol., 1971, 34, N 4, p. 532—551.
17. Llinas R. R. Electrophysiology of the cerebellar networks.— In: The nervous system. Bethesda, 1981, p. 831—876. (Handbook of physiology / Amer. Physiol. Soc.; Vol. II).
18. Lux H. D., Pollen D. A. Electrical constants of neurons in the motor cortex of the cat.— J. Neurophysiol., 1966, 29, N 1, p. 207—220.
19. Nacimiento A. C., Lux H. D., Creutzfeldt O. D. Postsynaptischen potential von nervenzellen des motorischen cortex noch elektrischer reizung Spezifischer und unspezifischer thalamus kerne.— Pfl. ugers. Arch., 1964, 281, N 2, s. 152—169.
20. Ribaupierre F., Goldstein M., Komsian G. Intracellular study of the cat's primary auditory cortex.— Brain Res., 1972, 48, N 1, p. 185—204.
21. Roy J. P., Clerc M., Steriade M., Deschenes M. Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: Mechanisms of longlasting hyperpolarisations.— J. Neurophysiol., 1984, 51, N 6, p. 1220—1235.
22. Satou M., Mori K., Tazawa Y., Takeda S. Two types of postsynaptic inhibition in pyriform cortex of the rabbit.— Ibid., 1982, 48, N 5, p. 1142—1156.