

23. *Stefanis C., Jasper H.* Intracellular studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons.— *Ibid.*, 1964, 27, N 5, p. 828—854.
24. *Stoney J. D., Thompson W. D., Asanuma H.* Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation; effective extent of stimulating current.— *Ibid.*, 1968, 31, N 5, p. 659—669.
25. *Watanabe S., Konishi M., Creutzfeldt O. D.* Postsynaptic potentials in the cat's visual cortex following electrical stimulation of afferent pathway.— *Exp. Brain Res.*, 1966, 1, N 3, p. 272—283.
26. *Wong R. K., Prince D. A., Basbaum A.* Intradendritic recording from hippocampal neurons.— *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, 1979, 76, p. 986—990.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 17.05.85

УДК 612.825:612.014.42

А. И. Ройтбак, И. В. Очерашвили

НЕСИНАПТИЧЕСКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ В ПОВЕРХНОСТНОМ НЕЙРОПИЛЕ КОРЫ МОЗГА: ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ИОНОВ КАЛИЯ

Известно, что при электрическом раздражении поверхности коры может происходить угнетение импульсной активности большинства корковых нейронов в области приложения раздражения [9]. Установлено, что угнетение активности нейрона ассоциируется с его гиперполяризацией, регистрируемой при внутриклеточном отведении [2, 19] и отражающей тормозящий постсинаптический потенциал (ТПСП). Возникающий на поверхности коры при ее электрическом раздражении медленный отрицательный потенциал (МОП) стали рассматривать как отражение ТПСП из-за возникновения диполей [3, 19]. Однако в опытах с отведением внеклеточных электрических полей и внутриклеточным отведением изменений мембранного потенциала нервных и глиальных клеток отмечено, что основным источником генерации МОП являются глиальные клетки коры [12], деполяризующиеся под действием K^+ , которые аккумулируются в межклеточных щелях в результате возбуждения нервных элементов [10, 11]. С другой стороны, получены факты, указывающие, что наряду с механизмом торможения, в основе которого лежит ТПСП, связанный с повышением проницаемости мембраны нейронов к ионам хлора [18], в коре оперирует и другой механизм торможения. В частности, установлено, что на фоне МОП, возникающего в ответ на сильный одиночный стимул, приложенный к поверхности коры, происходит угнетение дендритного потенциала (ДП), вызываемого сравнительно слабым стимулом, наносимым через другую пару электродов [6]. Получены данные о том, что ДП отражает ВПСП верхушечных дендритов, возникающих вследствие возбуждения волокон I слоя [8]. На фоне МОП происходит также угнетение отрицательной фазы первичного ответа, вызываемого электрокожным раздражением [7] или раздражением вентро-постеро-латерального ядра (ВПЛЯ) таламуса [4]. Длительность угнетения ДП или отрицательной фазы первичного ответа на фоне МОП может составить несколько секунд, что на порядок больше продолжительности ТПСП в корковых нейронах; по имеющимся данным, ТПСП на одиночное раздражение поверхности коры длится не более 0,4 с [13]. В данной статье будут приведены результаты дальнейших исследований этого явления.

Методика

Опыты проводили на кошках под нембуталовым наркозом (60—80 мг/кг, подкожно). Трепанационное отверстие в одних опытах располагали над супрасильвиевой, в других — над задней сигмовидной извилиной. После размещения электродов кору для

устранения пульсаций мозга заливали нагретой до 38°C смесью вазелинового масла с воском.

Выполнены две серии опытов. В I серии два биполярных раздражающих электрода (межполюсное расстояние 0,1 мм) располагали в области супрасильвиевой извилины на расстоянии 3—4 мм друг от друга; между ними помещали отводящий макроэлектрод (рис. 1). В других случаях один раздражающий и отводящий электроды устанавливали на задней сигмовидной извилине, а второй раздражающий электрод (две стальные проволоки в стеклянной изоляции, расстояние по вертикали между кончиками электродов 0,5 мм) вводили в ВПЛЯ таламуса (координаты: $A - 9$, $H - 2$, $L - 7$ [17]). В опытах II серии около отводящего макроэлектрода в кору на глубину до 300 мкм с помощью шагового микроманипулятора вводили калийселективный микроэлектрод (рис. 3 и 4).

Прямоугольные раздражающие стимулы подавали от двухканального стимулятора. Серебряные макроэлектрод и пластинку, служившую индифферентным электродом и укреплявшуюся под кожей на шее, хлорировали. В опытах с регистрацией внеклеточной концентрации ионов K^+ ($[K^+]_o$) использовали калийселективные микроэлектроды, заполненные жидким ионообменником (Corning 477317), методика приготовления которых подробно описана ранее [10, 11].

Для усиления потенциалов электрического поля и калиевых сигналов использовали усилители постоянного тока. Потенциалы фотографировали с экрана двухлучевого катодного осциллографа; калиевые потенциалы регистрировали на бумаге самописца.

Результаты

Угнетение ДП на фоне МОП. Как известно, стимул некоторой малой интенсивности, наносимый на кору, вызывает ДП в чистом виде, который представляет собой отрицательный потенциал продолжительностью около 20 мс. В ответ на небольшое усиление стимула после ДП возникает положительное колебание. При усилении стимула примерно на порядок вслед за этими потенциалами развивается МОП, амплитуда которого может во много раз превышать амплитуду ДП. Длительность МОП измеряется в секундах.

Если тестирующий стимул постоянной интенсивности, вызывающий ДП (рис. 1, А), наносили на поверхность супрасильвиевой извилины

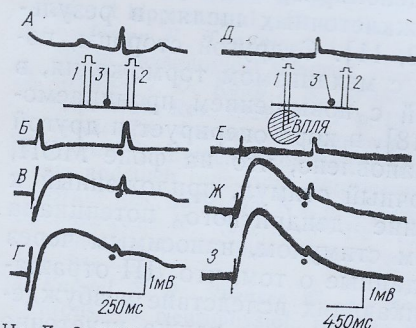


Рис. 1. Угнетение дендритного потенциала (ДП) на фоне медленного отрицательного потенциала (МОП).

На А—Г МОП вызывается прямым раздражением коры; расположение электродов в области супрасильвиевой извилины показано на схеме: 1 и 2 — раздражающие электроды R^1 и R^2 , 3 — отводящий макроэлектрод. А — ДП в ответ на стимул R^2 ; Б — стимулу R^2 на 0,5 с предшествует стимул R^1 , вызвавший только ДП; В — то же, но стимул R^1 усилен и вызывает МОП; Г — то же, при большей интенсивности стимула R^1 . Интенсивность стимула R^2 не менялась. На Д—З МОП вызывается раздражением вентро-постеро-латерального ядра (ВПЛЯ), ДП — раздражением задней сигмовидной извилины; расположение электродов показано на схеме. Д — ДП на стимул R^2 ; Е — стимулу R^2 на 0,9 с предшествует стимул R^1 , вызывающий только первичный ответ; Ж — то же, но стимул R^1 усилен и вызывает МОП; З — то же при большей интенсивности стимула R^1 . Интенсивность стимула R^2 оставалась постоянной. Здесь и далее отклонение вверх соответствует отрицательности, под активным электродом. Точки — момент нанесения тестирующего стимула R^2 .

через электрод R^2 , а за 0,5 с ему предшествовал стимул через электрод R^1 , интенсивность которого менялась, то, когда стимул R^1 был небольшой интенсивности, он не вызывал МОП, а вызывал только ДП. При таких условиях тестируемый ДП не менялся или даже несколько увеличивался (рис. 1, Б). Когда в связи с усилением стимула R^1 возникал МОП, то ДП на стимул R^2 угнетался, и угнетение это было тем больше выраженным, чем интенсивнее был стимул R^1 , т. е. чем больше был отрицательный сдвиг в момент нанесения стимула R^2 (рис. 1, В и Г).

На том же рис. 1 приведены результаты опытов, в которых тестирующий стимул P^2 , вызывавший ДП (рис. 1, Д), наносился на поверхность коры задней сигмовидной извилины, а предшествующий стимул наносился через электрод P^1 на ВПЛЯ. Когда стимул P^1 был малой интенсивности и вызывал только первичный ответ, при интервале 0,9 с он заметно не влиял на ДП (рис. 1, Е). (При данной скорости развертки первичный ответ регистрировался в виде черточки). По мере

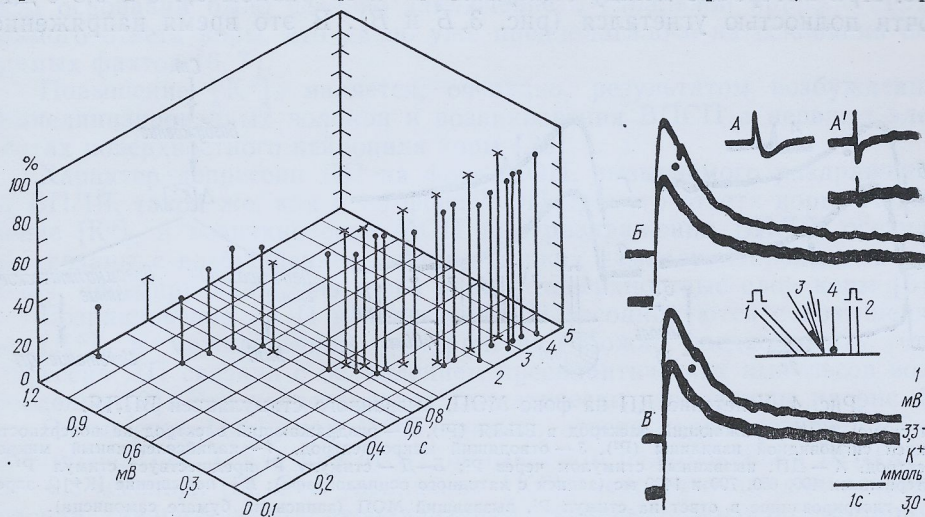


Рис. 2. Степень угнетения ДП в связи с уровнем отрицательного потенциала.

Стимул через электрод P^2 наносится через разные интервалы времени после стимула P^1 (в разные моменты спада МОП). Расположение электродов то же, что и на рис. 1, слева. Вертикали с кружком и с крестиком — результаты измерений в двух сериях опытов на одном препарате. Абсциссы — напряжение отрицательного сдвига в момент вызова ДП; интервал между стимулами P^1 и P^2 , логарифмическая шкала. Ордината — амплитуда ДП, в % от фоновой.

Рис. 3. Угнетение ДП на фоне МОП прямого ответа коры и повышения $[K^+]_n$.

На схеме: 1 и 2 — раздражающие электроды P^1 и P^2 , 3 — калийселективный микроэлектрод, 4 — отводящий макроэлектрод. А — ДП на стимул P^2 при быстрой развертке; А' — ДП (верхний луч) и запись $[K^+]_n$ (нижний луч) в ответ на стимул P^2 при медленной развертке; Б — стимул P^2 наносится через 0,4 с после стимула P^1 , вызвавшего МОП и повышение $[K^+]_n$; В — то же, интервал между стимулами 0,5 с.

усиления стимула P^1 после первичного ответа возникал МОП, на фоне которого происходило угнетение ДП (рис. 1, Ж и З). Как и в опытах, где МОП вызывался прямым раздражением коры, угнетение ДП было тем большим, чем больше была амплитуда МОП, т. е. чем больше был отрицательный сдвиг в момент нанесения стимула P^2 .

Заключение, что угнетение ДП выражено тем сильнее, чем больше напряжение отрицательного потенциала, подтверждается в опытах, в которых изменялся интервал между стимулами P^1 и P^2 .

МОП достигает вершины за несколько десятков мс, а затем экспоненциально спадает. Длительность спада МОП тем больше, чем глубже наркоз и ниже температура коры. В условиях наших опытов, т. е. при глубоком наркозе, МОП спадал за несколько секунд. В опытах с нанесением стимула P^2 в разные моменты спада МОП прямого ответа коры интервал между стимулами P^1 и P^2 составлял от 0,2 с до 4 с (рис. 2). На графике видно, что при интервале 0,2 с и уровне отрицательного сдвига 1,2 мВ; при интервале 0,7 с и уровне отрицательного сдвига 0,45 мВ; при интервале 3,5 с и уровне отрицательного сдвига 0,07 мВ ДП уменьшался по амплитуде соответственно на 70, 40 и 17 %. Таким образом, степень угнетения ДП демонстрирует четкую зависимость от уровня отрицательного сдвига электрического потенциала поверхности коры. Следует отметить, что ДП продолжал оставаться заметно ослабленным при весьма малых сдвигах потенциала.

Угнетение ДП на фоне МОП и повышения $[K^+]_n$. На рис. 3 представлены результаты опытов с комбинацией раздражений двух точек коры и регистрацией изменений $[K^+]_n$. Записи велись при медленной

развертке луча осциллографа, при которой ДП (в данном случае с последующей положительной фазой — рис. 3, А) регистрировался в виде черточки (рис. 3, А'). При возникновении ДП изменение $[K^+]_n$ было незначительным и кратковременным (рис. 3, А', нижняя кривая). Сильный стимул, нанесенный через электрод P^1 , вызвал МОП и повышение $[K^+]_n$. Оба сигнала имели сходную форму и сходное временное течение. При интервале между стимулами P^1 и P^2 равном 0,4 с и 0,5 с ДП почти полностью угнетался (рис. 3, Б и В). В это время напряжение

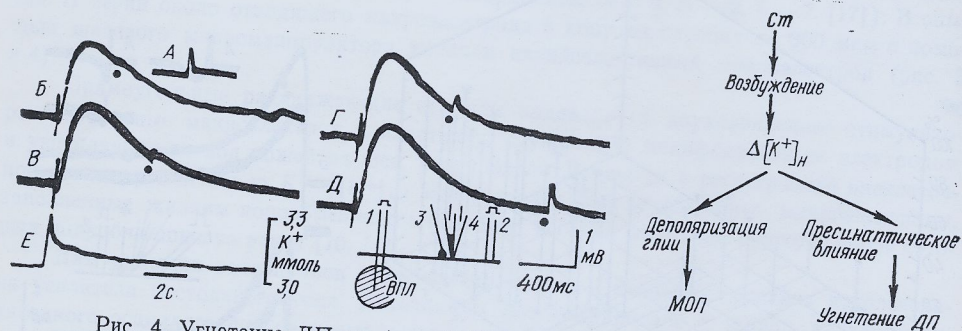


Рис. 4. Угнетение ДП на фоне МОП, вызванного стимуляцией ВПЛЯ. На схеме: 1 — раздражающий электрод в ВПЛЯ (P^1), 2 — раздражающий электрод на поверхности задней сигмовидной извилины (P^2), 3 — отводящий макроэлектрод, 4 — калий-селективный микроэлектрод. А — ДП, вызванный стимулом через P^2 ; Б — Д — стимулу P^2 предшествует стимул P^1 с интервалами 400, 650, 700 и 1400 мс (записи с катодного осциллографа); Е — повышение $[K^+]_n$, зарегистрированное в ответ на стимул P^1 , вызвавший МОП (запись на бумаге самописца).

Рис. 5. Схема предполагаемого механизма возникновения МОП и депрессии ДП на фоне МОП. Ст — стимуляция коры мозга; $\Delta[K^+]_n$ — прирост концентрации K^+ во внеклеточном пространстве. Объяснения в тексте.

электрического потенциала соответственно составляло 2 и 1,7 мВ, а прирост $[K^+]_n$ — 0,4 и 0,38 ммоль/л. Таким образом, явлению угнетения ДП на фоне МОП сопутствует заметное увеличение $[K^+]_n$. Одиночное раздражение ВПЛЯ вызывало первичный ответ и затем МОП, на фоне которого происходило подавление ДП, степень угнетения которого зависела от интервала между стимулами, как и при угнетении ДП на фоне МОП прямого ответа коры (рис. 4). В этих опытах одновременно велась запись изменений $[K^+]_n$ на бумаге самописца. Пример такой записи приведен на рис. 4, Е, из которого видно, что прирост $[K^+]_n$ в ответ на раздражение ВПЛЯ составлял около 0,3 ммоль/л. Таким образом, и в этих опытах угнетение ДП на фоне МОП ассоциировалось с повышением $[K^+]_n$.

Обсуждение результатов

Ранее показано, что степень угнетения ДП коррелирует с уровнем сдвига отрицательного потенциала, вызываемого прямым раздражением коры [8]. В настоящем исследовании это явление детально исследовано. При этом обнаружено, что ДП продолжает угнетаться при малых напряжениях сдвига, порядка десятков мкВ. Можно было бы думать, что угнетение ДП связано с развитием депрессии коры вследствие применения (для вызова МОП) сильных стимулов. Это обстоятельство исключается опытами с вызовом МОП посредством раздражения ВПЛЯ. Поскольку кривые степени угнетения ДП и спада МОП примерно совпадают, можно было бы предположить, что электрические токи, пронизывающие внеклеточное пространство нейропилля коры во время МОП, влияют на элементы, участвующие в генезе ДП, что приводит к его угнетению. В какой-то степени это предположение соответствует бы «нейропильной гипотезе» торможения И. С. Беритова [1]. Но расчеты показали, что сила этих внеклеточных токов (доли мкА) недостаточна для эффективного воздействия на нервные элемен-

ты. Можно думать, что оба процесса — депрессия ДП и возникновение МОП — являются следствием некоторой общей причины.

Ранее было установлено и подтверждено в этом исследовании, что МОП, возникающий в ответ на нанесение одиночного стимула на поверхность коры, сходен по форме и временному течению с калиевым потенциалом [10, 11] и с деполяризацией глиальных клеток [12]. На этом основании было сделано заключение о глиальной природе МОП прямого ответа коры, что давно уже предполагалось на основании не-
прямых фактов [6, 7].

Повышение $[K^+]_n$ является, очевидно, результатом возбуждения немиелинизированных волокон и возникновения ВПСП в нервных элементах поверхностного нейропила коры [20].

Характер депрессии ДП на фоне МОП, вызываемого раздражением ВПЛЯ, такой же, как и на фоне МОП прямого ответа коры. Повышение $[K^+]_n$ и возникновение МОП при раздражении ВПЛЯ, очевидно, связаны с возбуждением системы тонких немиелинизированных волокон, проецирующихся из этого ядра в поверхностные слои коры [5].

Возникновение МОП и депрессия ДП ассоциируются с повышением $[K^+]_n$ в межклеточном пространстве. Можно предположить, что депрессия ДП связана с ослаблением пресинаптических импульсов возбуждения [9]. Эти представления схематически изображены на рис. 5.

Повышение $[K^+]_n$ при МОП прямого ответа коры достигает 0,5—1,5 ммоль/л [10, 11], а при МОП, вызываемом раздражением ВПЛЯ, — 0,2—0,3 ммоль/л [5]. Эти увеличения $[K^+]_n$ недостаточны для возникновения значительной деполяризации нервных волокон, которая, следовательно, не может быть причиной ослабления пресинаптических импульсов. В опытах на беспозвоночных установлено, что блок проведения возбуждения в немиелинизированных аксонах при малых повышениях концентрации K^+ происходит помимо деполяризации мембраны аксона; показано, что блок проведения возникает в первую очередь в местах бифуркации аксона [16]. Механизм этого явления неизвестен; высказываются лишь предположения [14, 15].

С другой стороны, нельзя полностью исключить возможность того, что при нанесении на кору сильного электрического стимула и возбуждения массы пресинаптических волокон, оканчивающихся в поверхностном нейропиле коры, происходит диффузия в межклеточные щели выделившихся медиаторов (ацетилхолин, серотонин, гаммааминомасляная кислота и др.), которые могут вызвать угнетение передачи возбуждения в аксодендритных синапсах.

Описанное несинаптическое торможение в нейропиле коры мозга способно отключать возбуждающее влияние на верхушечные дендриты пирамидных нейронов, что приводит к снижению их активности. Можно думать, что этот механизм специфичен для нейропила новой коры [9].

A. I. Roitbak, I. V. Ocherashvili

THE NONSYNAPTIC INHIBITION IN THE NEUROPILE OF THE CEREBRAL CORTEX: POSSIBLE ROLE OF POTASSIUM IONS

Experiments were carried out on cats under nembutal anaesthesia. Electrodes were placed on the gyrus suprasylvius or gyrus sigmoides post. The recording macroelectrode and the K^+ -sensitive microelectrode were placed between two stimulating electrodes (S^1 and S^2). A strong stimulus applied through S^1 elicited slow negative potential (SNP) and an increase in $[K^+]_o$. At this time the depression of dendritic potential, EPSP of apical dendrites, evoked by stimulation through S^2 takes place. The greater the negative shift and the $[K^+]_o$ increase, the greater the depression. The same results were obtained in experiments with stimulation of ventro-postero-lateral thalamic nucleus. It is supposed that the depression of dendritic potentials expresses presynaptic inhibition in the cortical neuropile based on the action of K^+ ions.

Institute of Physiology, Academy of Sciences,
Georgian SSR, Tbilisi