

М.С. Шипшина, М.С. Веселовський

Пре- та постсинаптичні механізми довготривалої депресії глутаматергічної нейропередачі в синапсах нейронів спінальних гангліїв на нейронах дорсальних рогів спинного мозку щурів у кокультури

У кокультури нейронів спінальних гангліїв (СГ) і дорсальних рогів (ДР) спинного мозку щурів досліджували механізми дієзалежної довготривалої депресії (ДТД) глутаматергічної нейропередачі внаслідок низькочастотної (5 с^{-1}) стимуляції (НЧС) нейронів СГ. Аналізували опосередковані активацією АМПА-рецепторів викликані збуджувальні постсинаптичні струми (вЗПСС) у нейронах ДР у відповідь на потенціал дії поодиноких нейронів СГ. Стимуляція останніх тривалістю від 60 до 360 с впливала на рівень ДТД і на залучення механізмів її експресії. Амплітуда та значення коефіцієнта варіації (CV) мініатюрних ЗПСС не змінювалися після стимуляції різних тривалостей. НЧС протягом 60 с не призводила до змін амплітуд вЗПСС, але збільшувала CV на $56,8\% \pm 11,5\%$ ($n=5$), коефіцієнт парної стимуляції (КПС) на $37,8\% \pm 11,4\%$ ($n=5$) і зменшувала ймовірність вивільнення глутамату (p) на $21,9\% \pm 5,6\%$ ($n=5$). Результати свідчать про можливе залучення пресинаптичних механізмів депресії. Стимуляція нейронів СГ протягом 120 с зменшувала амплітуду вЗПСС на $14,3\% \pm 3,9\%$ ($n=13$), але не змінювала CV, КПС та p . ДТД за таких умов експресується постсинаптично. НЧС протягом 160, 200, 240 та 360 с зменшувала амплітуду вЗПСС на $37,3 \pm 4,3$ ($n=9$), $48,1 \pm 3,5$ ($n=7$), $58,3 \pm 2,5$ ($n=8$) та $57,3\% \pm 2,8\%$ ($n=8$) відповідно, але не змінювала КПС та p . При цьому рівень ДТД після НЧС цих тривалостей корелював зі збільшенням значень CV ($r=0,96$). Можливо, в реалізації ДТД задіяні механізми, що “вимикають” функціональні синапси без зміни p . Ключові слова: синаптична передача, довготривала депресія, низькочастотна стимуляція, спінальні ганглії, дорсальні роги, кокультура, глутамат, АМПА-рецептори.

ВСТУП

Перші сенсорні синапси, сформовані між центральними терміналами нейронів спінальних гангліїв (СГ) і нейронами дорсальних рогів (ДР) спинного мозку, відіграють визначальну роль у передачі соматосенсорної інформації з периферії в ЦНС. Дієзалежна синаптична пластичність у цих синапсах призводить до зміни ефективності нейропередачі і може впливати на параметри сенсорних сигналів, що надходять до мозку [9]. Відомо, що електрична стимуляція соматосенсорних шляхів призводить до збільшення або зменшення чутливості у ноцицептивній системі. Так, низькочастотна

© М.С. Шипшина, М.С. Веселовський

черезшкірна електроакупунктурна стимуляція при низьких або середніх інтенсивностях, що продукують терпимий біль, чинить гіпоалгезивну та аналгезивну дію [2, 17, 18]. Такий ефект може бути пов'язаний з індукцією довготривалої депресії (ДТД) у синапсах первинних аферентів [13]. Однак цей аспект досліджений недостатньо.

Відомо, що ноцицептивні нейрони СГ щурів реагують на природні стимули (укол, защемлення ділянки шкіри, сильне нагрівання) генерацією потенціалів дії (ПД) з частотою $5\text{--}20\text{ с}^{-1}$ (при електричному відведенні від соми) [6, 7]. Вочевидь, для таких нейронів генерація ПД з частотою 5 с^{-1} може біти

інтерпретована як реакція на стимули, що викликають терпимий біль. Наші попередні дослідження довели, що тривала умовна стимуляція саме з такою частотою індукує ДТД глутаматергічної нейропередачі в синапсах поодиноких нейронів СГ на нейронах ДР у кокультурі [14]. Мета нашої роботи – визначити вплив тривалості НЧС з частотою 5 с^{-1} на рівень ДТД глутаматергічної нейропередачі та визначити основні локуси експресії цієї форми пластичності.

МЕТОДИКА

Кокультуру нейронів ДР і СГ шурів отримували згідно з методикою, що була описана раніше [15]. З використанням методу patch-clamp у конфігурації “ціла клітина” у парі синаптично зв’язаних нейронів, у нейронах ДР реєстрували викликані збуджувальні постсинаптичні струми (вЗПСС) внаслідок генерації ПД у нейроні СГ поштовхами струму тривалістю 30 мс та амплітудою 50 пА. ДТД у досліджуваних синапсах викликали низькочастотною стимуляцією (НЧС): на сому нейрона СГ протягом 60–360 с з частотою 5 с^{-1} подавали серію поштовхів струму, кожен з яких викликав ПД. У контролі та після НЧС вЗПСС викликали з частотою 0,1 або $0,05 \text{ с}^{-1}$. Як показники стабільності фіксації потенціалу на нейронах ДР розраховували амплітуду струму витoku ($I_{\text{вит}}$) та значення сталої часу емнісного струму ($\tau_{\text{емн}}$) у відповідь на стимул тривалістю 10 мс та амплітудою -10 мВ. Під час експериментів варіації значень $\tau_{\text{емн}}$ та $I_{\text{вит}}$ не перевищували 20 %.

Внутрішньоклітинний розчин у patch-піпетках містив (ммоль/л): калію глюконату – 155; EGTA – 0,5; MgCl_2 – 1; NEPES – 20 (рН доводили до 7,4 додаванням КОН). Зовнішньоклітинний розчин такого складу (ммоль/л): NaCl – 140; KCl – 3; CaCl_2 – 2; MgCl_2 – 2; глюкози – 12; NEPES – 20 (рН доводили до 7,4 додаванням NaOH). Аплікація та зміна розчинів, що мали блокатори, відбувалася

безупинно (швидкість зміни розчинів 2 мл/хв). Реактиви були отримані від фірми “Sigma” (США), а SYM 2081 від фірми “Tocris” (Велика Британія).

Аналіз результатів виконували за допомогою програмних пакетів “Clampfit 9.0” (“Axon Instruments”, США), “Excel 2007” (“Microsoft Corporation”, США). Просту біноміальну модель [4, 16] використовували для визначення ймовірності вивільнення нейро-медіатора (p) у досліджуваних синапсах: $p = 1 + CV_q^2 - m \cdot CV^2$, де CV_q – коефіцієнт варіації амплітуд одиничних квантових подій, (q), m – квантовий вміст (середня кількість квантів медіатора, що вивільняється на один пресинаптичний ПД); $m = \text{вЗПСС}_{\text{сер.}}/q$. Розмір кванта q визначали, як середню амплітуду мініатюрних ЗПСС (мЗПСС). Коефіцієнт варіації вЗПСС розраховували за наступним рівнянням: $CV = \sigma/\text{вЗПСС}_{\text{сер.}}$, де σ – стандартне відхилення амплітуд вЗПСС, $\text{вЗПСС}_{\text{сер.}}$ – середнє значення амплітуд вЗПСС. Коефіцієнт парної стимуляції (КПС) розраховували як співвідношення другого вЗПСС до першого в парі, виміряних з міжімпульсним інтервалом 200 мс. Результати представлені як середнє значення \pm середньо-квадратична похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як пресинаптичні обирали нейрони СГ із середнім діаметром $17,09 \text{ мкм} \pm 0,54 \text{ мкм}$ ($n=45$). Значення потенціалу спокою нейронів СГ ($-50,1 \text{ мВ} \pm 0,9 \text{ мВ}$; $n = 43$), входного опору ($0,41 \text{ ГОм} \pm 0,02 \text{ ГОм}$) та клітинної ємності ($38,79 \text{ пФ} \pm 1,15 \text{ пФ}$) не значно відрізнялись у досліджуваних нейронів СГ. Вони генерували ПД з характерною плато-подібною компонентою у фазі реполяризації. Середні значення ширини (на піввисоті) окремого ПД, амплітуд ПД і слідової гіперполяризації та порога виникнення ПД становили: $3,27 \text{ мс} \pm 0,13 \text{ мс}$ ($n = 43$), $83,75 \pm 4,16$ ($n = 43$), $-16,93 \pm 2,97$ ($n = 34$) та $27,51 \text{ мВ} \pm 1,07 \text{ мВ}$ ($n = 43$) відповідно.

Генерація ПД цих нейронів викликала вЗПСС у клітинах ДР у режимі парної реєстрації. Враховуючи діапазон розмірів клітинних тіл, електричні характеристики нейронів СГ узгоджуються з такими, описаними в літературних джерелах для ноцицептивних первинних аферентних нейронів [5, 8, 12].

Швидка збуджуюча нейропередача в синапсах нейронів СГ на нейронах ДР у кокультурі відбувається завдяки пресинаптичному вивільненню глутамату [15]. При підтримуваному потенціалі -70 мВ глутаматергічні вЗПСС були опосередковані активацією постсинаптичних АМПА-рецепторів. Аплікації селективних блокаторів НМДА-рецепторів D_L -AP5 (10 мкмоль/л) і кайнатних рецепторів SYM 2081 (10 мкмоль/л) не впливали на амплітуду та кінетику спаду вЗПСС. Прикладання антагоніста неНМДА-рецепторів DNQX (10 мкмоль/л) повністю блокувало вЗПСС (не показано).

Ми визначали вплив НЧС тривалістю 60, 120, 160, 200, 240 та 360 с на рівень ДТД у синапсах поодиноких нейронів СГ. НЧС протягом 60 с не призводила до достовірного зменшення амплітуд вЗПСС ($n=5$), а впродовж 120 с викликала вірогідне зменшення амплітуди вЗПСС на $14,3 \pm 3,9 \%$ ($n=13$). Після НЧС протягом 160, 200, 240 та 360 с в усіх випадках спостерігалось достовірне зменшення середньої амплітуди вЗПСС у порівнянні зі значеннями в контролі на $37,3 \pm 4,3$ ($n=9$), $48,1 \pm 3,5$ ($n=7$), $58,3 \pm 2,5$ ($n=8$) та $57,3 \pm 2,8 \%$ ($n=8$) відповідно (рис.1).

Для визначення локусу експресії ДТД внаслідок НЧС різних тривалостей аналізували значення коефіцієнтів варіації (CV) вЗПСС, коефіцієнтів парної стимуляції (КПС) та власне r в досліджуваних синапсах [4, 16]. Пресинаптична експресія ДТД пов'язана зі зниженням r , про що свідчать дос-

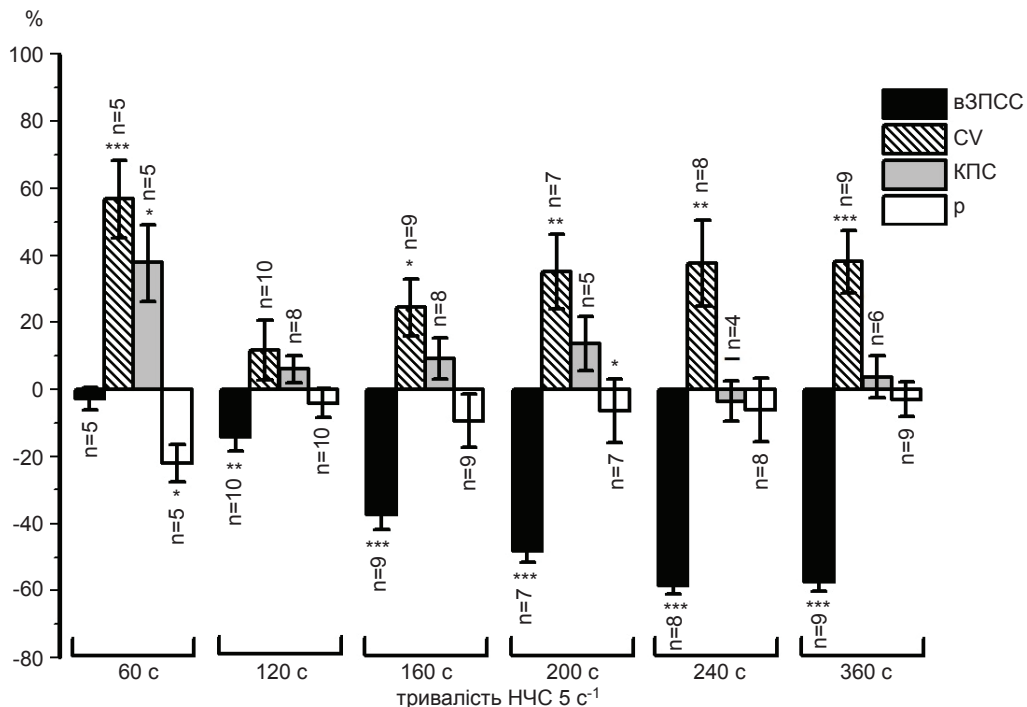


Рис. 1. Статистичне порівняння показників довготривалої депресії (ДТД) глутаматергічної нейропередачі в синапсах поодиноких нейронів спінальних гангліїв (СГ) залежно від тривалості їх низькочастотної стимуляції (НЧС) з частотою 5c^{-1} . За 0 % приймали 100%-ве значення кожного параметра в контролі. На графіку позначені: вЗПСС – середнє значення амплітуди вЗПСС; CV – коефіцієнт варіації амплітуд вЗПСС; КПС – коефіцієнт парної стимуляції; r – ймовірність вивільнення глутамату в синапсах поодинокого нейрона СГ. * $P<0,05$; ** $P<0,005$; *** $P<0,001$ порівняно з контролем

товірні зміни у значеннях CV, КПС, або зі зменшенням кванта медіатора, що відображує зменшення амплітуди мЗПСС після індукції ДТД.

мЗПСС реєстрували в нейронах ДР при підтримуваному потенціалі -70 мВ на фоні аплікації ТТХ (0,25 мкмоль/л). Глутаматергічні мЗПСС блокувалися антагоністом нНМДА-рецепторів DNQX (10 мкмоль/л), характеризувалися унімодальним розподілом амплітуд. Квант q глутамату, визначений як середнє значення амплітуд мЗПСС, становив $19,47 \text{ пА} \pm 0,69 \text{ пА}$ ($n = 25$). Моді амплітудних розподілів мЗПСС відповідали значенням перших мод двох або тримодальних розподілів амплітуд спонтанних ЗПСС ($20,56 \text{ пА} \pm 0,42 \text{ пА}$; $n=25$), зареєстрованих у тих самих нейронах ДР. На підставі цього, в експериментах з індукції ДТД ефект вивільнення одиничного кванта глутамату визначався за першою модою амплітудних гістограм сЗПСС. Значення q та CV_q , виміряні для різних пар досліджуваних нейронів при аналізі сЗПСС, у контролі та після дії НЧС різних тривалостей достовірно не відрізнялися (рис.2). Отже, ДТД не супроводжувалася зменшенням кванта нейромедіатора в досліджуваних синапсах.

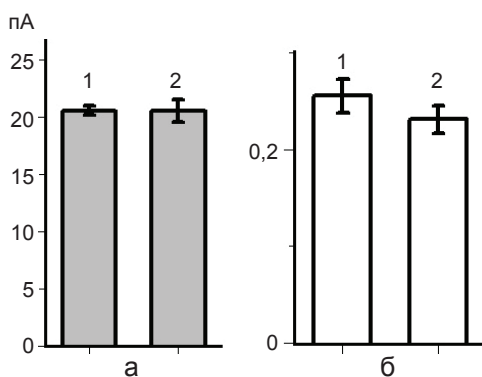


Рис. 2. Статистичне порівняння значень ефекту вивільнення кванта глутамату в синапсах поодиноких нейронів спінальних гангліїв у контролі – 1 ($n=23$) та після індукції довготривалої депресії – 2 ($n=12$). На а – усереднені значення амплітуд одиничних квантових подій (q), на б – усереднені значення коефіцієнтів варіації квантових амплітуд (CV_q)

Різні тривалості НЧС з частотою 5 с^{-1} призводили до змін CV і КПС після індукції депресії у порівнянні з відповідним значеннями у контролі. Після НЧС протягом 60 с спостерігалася вірогідне збільшення CV вЗПСС на $56,8 \pm 11$ та КПС на $37,8 \% \pm 11,4 \%$ ($n=5$; див. рис.1), p , розрахована за біноміальним законом, вірогідно знижувалася на $21,9 \% \pm 5,6 \%$ ($n=5$). Отримані результати вказують на залучення пресинаптичних механізмів ДТД після НЧС протягом 60 с, які, враховуючи незмінність середньої амплітуди вЗПСС, вочевидь пов'язані зі збільшення числа зон вивільнення медіатора. Можливо НЧС призводить до активації раніше незадіяних у нейротрансмісії синапсів поодинокого нейрона СГ, оскільки не всі синапси первинних аферентів беруть участь у синаптичній передачі за нормальних умов. Внаслідок НЧС упродовж 120 с ДТД не супроводжувалася зміною CV, КПС та p ($n=13$; див. рис.1). Отже, при НЧС такої тривалості до експресії ДТД залучалися постсинаптичні механізми, що спричиняли ефективно зменшення сили синаптичної передачі в досліджуваних синапсах. ДТД, викликана НЧС протягом 160, 200, 240 та 360 с, пов'язана з вірогідним збільшенням значень CV на $24,4 \pm 8,6$ ($n=6$), $35,1 \pm 11,2$ ($n=6$), $37,7 \pm 12,8$ ($n=7$) та $38,1 \% \pm 9,3 \%$ ($n=8$) відповідно. При цьому різниця у значеннях p та КПС у контролі та після індукції ДТД не сягала статистично значущого рівня (див. рис.1), що свідчить про постсинаптичну експресію ДТД.

За даними деяких досліджень, збільшення значень CV при незмінності p і КПС є показником редукції кількості активних синапсів, що роблять внесок у реалізацію інтегрального вЗПСС, тобто про “замовкання” окремих синапсів [1, 3, 11]. У літературі описаний механізм забезпечення процесу “замовкання” синапсів, пов'язаний із зменшенням кількості функціональних постсинаптичних АМПА-рецепторів через їх інтерналізацію [10]. Такі ефекти пластичності відомі в глутаматергічних синапсах

на ранніх стадіях постнатального розвитку в різних регіонах мозку [1, 11, 19]. Очевидно, що зниження числа постсинаптичних рецепторів повинно призводити до зменшення одиничної квантової події, чого не спостерігалося в наших експериментах. Отже, найбільш імовірним механізмом експресії ДТД внаслідок тривалої (160 – 360 с) пресинаптичної НЧС є зменшенням кількості залучених до нейропередачі синапсів у результаті їх стомлення після тривалої активності. В такому разі ДТД є наслідком змін у пресинаптичних зонах первинних аферентних терміналей на нейронах ДР. При збільшенні тривалості НЧС від 160 до 360 с рівень ДТД лінійно залежав від збільшення значень CV ($r=0,96$; рис.3), що свідчить про залежність процесу “замовкання” глутаматергічних синапсів від тривалості умовної стимуляції з частотою 5 с^{-1} .

Зараз відомо, що аферентна стимуляція може полегшувати або стримувати (гальмувати) синаптичну передачу ноцицептивної інформації в спинному мозку. Наведені ре-

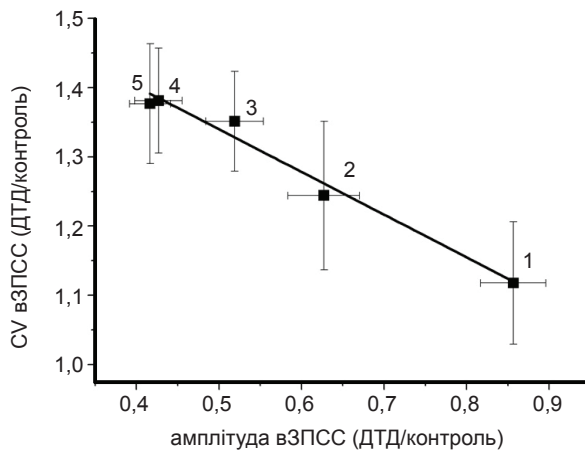


Рис. 3. Лінійна залежність змін відносних значень середніх амплітуд викликаних збуджуючих постсинаптичних струмів (вВПСС) і коефіцієнтів варіації (CV) вВПСС після індукції довготривалої депресії (ДТД) внаслідок низькочастотної стимуляції (НЧС) нейронів СГ. Цифрами позначені усереднені значення показників, отриманих при аналізі ефектів ДТД, викликаного НЧС 5 с^{-1} наступних тривалостей: 1 – 120 с ($n=8$), 2 – 160 с ($n=6$), 3 – 200 с ($n=6$), 4 – 240 с ($n=7$), 5 – 360 с ($n=8$). Експериментальні результати апроксимовані лінійною функцією ($r=0,96$)

зультати демонструють, що маніпуляції тривалістю низькочастотної стимуляції нейронів СГ можуть забезпечити спрямовану корекцію ефективності глутаматергічної нейропередачі в первинних аферентних синапсах.

Результати, представлені в роботі, частково фінансувалися за проектом НАНУ «Функціональна геноміка міжнейронної взаємодії та субнейронних процесів за нормальних та патологічних умов» і сумісним російсько-українським проектом «З'ясування природи нейротропних ефектів пептидів групи гліпролінів у нормі та на моделях пошкодження нейронів».

М.С. Шипшина, Н.С. Веселовский

ПРЕ- И ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ДЕПРЕССИИ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЕРЕДАЧИ В СИНАПСАХ НЕЙРОНОВ СПИНАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ НА НЕЙРОНАХ ДОРСАЛЬНЫХ РОГОВ СПИННОГО МОЗГА КРЫС В КОКУЛЬТУРЕ

В кокультуре нейронів спинальних ганглієв (СГ) і дорсальних рогов (ДР) спинного мозку крыс исследовали механизмы долговременной депрессии (ДВД) глутаматергической нейропередачі в синапсах нейронів СГ вследствие их низькочастотной (5 с^{-1}) стимуляції (НЧС). Анализировали опосредованные активацией АМ-ПА-рецепторов вызванные возбуждающие постсинаптические токи (вВПСТ) в нейронах ДР в ответ на потенциал действия одиночных нейронів СГ. НЧС нейронів СГ длительностью от 60 до 360 с влияла на амплитуду ДВД и на вовлечение механизмов ее экспрессии. Амплитуда и значения коэффициента вариации (CV) миниатюрных постсинаптических токов достоверно не изменялись после индукции депрессии. НЧС на протяжении 60 с не приводила к изменениям амплитуд вВПСТ, но вызывала увеличение CV на $56,8\% \pm 11,5\%$ ($n=5$), коэффициента парной стимуляции (КПС) на $37,8\% \pm 11,4\%$ ($n=5$) и снижение вероятности выброса глутамата (р) на $21,9\% \pm 5,6\%$ ($n=5$). Результаты свидетельствуют о вовлечении пресинаптических механизмов депрессии нейропередачі. НЧС на протяжении 120 с вызывала уменьшение амплитуды вВПСТ на $14,3\% \pm 3,9\%$ ($n=13$), но не изменяла CV, КПС и р. В таких условиях долговременная депрессия развивается постсинаптически. Стимуляция на протяжении 160, 200, 240 и 360 с вызывала снижение амплитуды вВПСТ на $37,3\% \pm 4,3\%$ ($n=9$), $48,1\% \pm 3,5\%$ ($n=7$), $58,3\% \pm 2,5\%$ ($n=8$) и $57,3\% \pm 2,8\%$ ($n=8$) соответственно, но не вызывала изменений значений КПС и р. При этом уровень депрессии после стимуляции указанных длительностей

коррелировал с увеличением значений CV ($r=0,96$). Вероятно, в реализации долговременной депрессии задействованы механизмы, стимулирующие “умолкание” функциональных синапсов без изменения p .
 Ключевые слова: синаптическая передача, долговременная депрессия, низкочастотная стимуляция, спинальные ганглии, дорсальные рога, кокультура, глутамат, АМПА-рецепторы.

M.S. Shyphyna, M.S. Veselovsky

PRE- AND POSTSYNAPTIC EXPRESSION MECHANISMS OF LONG-TERM DEPRESSION AT RATS GLUTAMATERGIC PRIMARY AFFERENT SYNAPSES ON DORSAL HORN SPINAL CORD NEURONS IN CO-CULTURE

In co-culture of dorsal root ganglion (DRG) and dorsal horn (DH) neurons we studied the long-term depression (LTD) caused by 5 sec⁻¹ low-frequency stimulation (LFS) of DRG neurons. Dual whole-cell patch clamp recording in the pairs of DRG and DH neurons was used. The monosynaptic AMPA-receptor mediated eEPSC initiated in DH neurons by LFS of DRG neurons were analyzed. LFS with durations from 60 to 360 sec affected the LTD magnitude and involved the different LTD expression mechanisms. The amplitude and variability of miniature EPSC were not changed during LTD. LFS during 60 sec did not alter the eEPSC amplitudes, but significantly increased the coefficient of variation (CV; 56,8%±11,5%, n=5; P<0,002) and the paired-pulse ratio (PPR; 37,8%±11,4%, n=5; P< 0,05), and decreased the release probability (p ; 21,9%±5,6%, n=5; P< 0,05) calculated using binomial analysis. LFS for 120 sec led to LTD (eEPSC decreased to 14%±3,3%, n=13; P<0,005); no changes in CV, PPR and p were found. LFS for 160, 200, 240 and 360 sec induced robust LTD: eEPSC decreased to 37,3±4,3 (n=9); 48,1±3,5 (n=7); 58,3±2,5 (n=8) and 57,3%±2,8% (n=8), respectively; P<0,001. LTD induced by such LFS durations was not accompanied by significant changing in PPR and p , but showed an increase in CV: 24,4±8,6 (n=6); 35,1±11,2 (n=6); 37,7±12,8 (n=7), and 38,1%±9,3% (n=8), respectively. LTD magnitude was correlated with the enhancement in CV value at different LFS duration ($r=0,96$). Our data suggest that the different mechanisms could be involved in LTD expression according to duration of LFS. Thus, 60 sec LFS induces presynaptic changes, but no change in eEPSC, whereas LTD elicited by 120 and 160 sec LFS affected the postsynaptic site. LTD initiated by longer LFS (200 – 360 sec) probably was caused by a silencing of functional synapses without changes in glutamate release probability.

Key words: synaptic transmission, long-term depression, low-frequency stimulation, DRG, DH, co-culture, glutamate, AMPA-receptors.

O.O. Bogomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv

International Center of Molecular Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abrahamsson T., Gustafsson B., Hanse E. Synaptic fatigue at the naive perforant path-dentate granule cell synapse in the rat // *J. Physiol.* – 2005. – **569**, № 3. – P. 737–750.
2. Chesterton L.S., Barlas P., Foster N.E., Lundeberg T., Wright C.C., Baxter G.D. Sensory stimulation (TENS): effects of parameter manipulation on mechanical pain thresholds in healthy human subjects // *Pain.* – 2002. – **99**, № 1–2. – P. 253–262.
3. Choi S., Lovinger D.M. Decreased probability of neurotransmitter release underlies striatal long-term depression and postnatal development of corticostriatal synapses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – **94**, № 6. – P. 2665–2670.
4. D’Errico A., Prestori F., D’Angelo E. Differential induction of bidirectional long-term changes in neurotransmitter release by frequency-coded patterns at the cerebellar input // *J. Physiol.* – 2009. – **587**, № 24. – P. 5843–5857.
5. Fang X., McMullan S., Lawson S.N., Djouhri L. Electrophysiological differences between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the rat in vivo // *J. Physiol.* – 2005. – **565**, № 3. – P. 927–943.
6. Fitzgerald M. Cutaneous primary afferent properties in the hind limb of the neonatal rat // *J. Physiol.* – 1987. – **383**, № 1. – P. 79–92.
7. Fulton B.P. Postnatal changes in conduction velocity and soma action potential parameters of rat dorsal root ganglion neurons // *Neurosci. Lett.* – 1987. – **73**, № 2. – P. 125–130.
8. Harper A.A., Lawson S.N. Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurones with different peripheral nerve conduction velocities // *J. Physiol.* – 1985. – **359**, № 1. – P. 47–63.
9. Huettner J.E., Kerchner G.A., Zhuo M. Glutamate and the presynaptic control of spinal sensory transmission // *Neuroscientist.* – 2002. – **8**, № 2. – P. 89–92.
10. Lin J. W., Ju W., Foster K., Lee S.H., Ahmadian G., Wyszynski M., Wang Y.T., Sheng M. Distinct molecular mechanisms and divergent endocytotic pathways of AMPA receptor internalization // *Nat. Neurosci.* – 2000. – **3**, № 12. – P. 1282–1290.
11. Meng K., Li Y.H., Zhang L., Li P., Han T.Z. Ca²⁺-permeable AMPA receptors mediate induction of test pulse depression of naive synapses in rat visual cortical slices at early postnatal stage // *Neuroscience.* – 2010. – **165**, № 3. – P. 684–691.
12. Petruska J.C., Napaporn J., Johnson R.D., Gu J.G., Cooper B.Y. Subclassified acutely dissociated cells of rat DRG: histochemistry and patterns of capsaicin-, proton-, and ATP-activated currents // *J. Neurophysiol.* – 2000. – **84**, № 1. – P. 2365–2379.
13. Sandkuhler J., Chen J.G., Cheng G., Randic M. Low-frequency stimulation of afferent Adelta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat // *J. Neurosci.* – 1997. – **17**, № 16. – P. 6483–6491.

14. Shipshina M.S., Fedulova S.A., Veselovsky M.S. Induction of long-term depression of synaptic transmission in a co-culture of DRG and spinal dorsal horn neurons of rat // *Neirofiziologiya /Neurophysiology*. – 2011. – 43, № 4. – P. 356–368.
15. Shypshyna M.S., Veselovsky M.S. Characteristics of sensory neurotransmission in co-culture of neurons from the dorsal root ganglion and dorsal horn spinal cord in rats // *Fiziol. Zh.* – 2010. – 56, № 4. – P. 26–36.
16. Sola E., Prestori F., Rossi P., Taglietti V., D'Angelo E. Increased neurotransmitter release during long-term potentiation at mossy fibre-granule cell synapses in rat cerebellum // *J. Physiol.* – 2004. – 557, № 3. – P. 843–861.
17. Walsh D.M., Liggett C., Baxter D., Allen J.M. A double-blind investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon experimentally induced ischaemic pain // *Pain*. – 1995. – 61, № 1. – P. 39–45.
18. Ward L., Wright E., McMahon S.B. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain // *Pain*. – 1996. – 64, № 1. – P. 129–138.
19. Wasling P., Strandberg J., Hanse E. AMPA receptor activation causes silencing of AMPA receptor-mediated synaptic transmission in the developing hippocampus // *PLoS. One*. – 2012. – 7, № 4. – e34474.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;
Міжнар. центр молек. фізіології НАН України, Київ
E-mail: shypshyna.mariia@gmail.com*

*Матеріал надійшов до
редакції 24.11.2011*