

Вплив норадреналіну на електричну активність культивованих нейронів ганглія трійчастого нерва

М.В. Телька, В.Ю. Маслов, С.А. Федулова, М.С. Веселовський

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ; e-mail: mariyka.t@gmail.com

На культивованих нейронах ганглія трійчастого нерва (ГТН) досліджено дію норадреналіну на викликану електричну активність. Аплікація норадреналіну моделює симпатосенсорний вплив на передачу сигналу по первинних аферентах трійчастого нерва. За характером активності у відповідь на деполяризацію мембрани нейрони ГТН було поділено на три типи: тонічні (68%, n = 52), адаптивні (28%, n = 21) та з затриманою генерацією (4%, n = 3). При дії норадреналіну у частини тонічних нейронів (25%, n = 13) втрачалася здатність до тонічної генерації. У них зменшувались амплітуди потенціалу дії (ПД; з 93 ± 5 до 68 ± 4 мВ) та слідової гіперполяризації (з -28 ± 2 до -22 ± 2 мВ). У 46% (n = 24) тонічних нейронів змінювалися амплітуда (з 98 ± 2 до 86 ± 3 мВ) та тривалість фази спаду (з $3,2 \pm 0,2$ до $2,6 \pm 0,2$ мс) ПД. Аплікація норадреналіну у адаптивних та з затриманою генерацією нейронах призводила до зменшення амплітуди (з 91 ± 1 до 76 ± 2 мВ; n = 17) та тривалості фази спаду (з $4,2 \pm 0,5$ до $3,2 \pm 0,3$ мс; n = 17) ПД. При гіперполяризації мембрани у тонічних (n = 34) та адаптивних (n = 11) нейронах зареєстровано ефект вхідного випрямлення, який зменшувався внаслідок дії норадреналіну (значення коефіцієнта вхідного випрямлення відносно контрольного становило $0,84 \pm 0,1$ та $0,76 \pm 0,04$ відповідно). Отримані результати свідчать, що адренергічний вплив на електричну активність нейронів ГТН реалізується внаслідок дії адренергічних рецепторів на потенціалкеровані високопорогові кальцієві канали та канали, що активуються гіперполяризацією. Ключові слова: ганглії трійчастого нерва; первинна культура; електрична активність; норадреналін.

ВСТУП

Адренергічна модуляція сенсорного сигналу в ганглії трійчастого нерва (ГТН) здійснюється постгангліонарними симпатичними входами від верхнього шийного ганглія, які утворюють арборизації на сомах нейронів та вивільнюють норадреналін [1, 2]. Подібні соматосенсорні зв'язки також утворюються на спінальних гангліях [3, 4]. Норадреналін активує метаботропні адренорецептори, які в свою чергу прямо або з залученням вторинних посередників впливають на потенціалкеровані іонні канали різних типів [5, 6]. Таким чином, зв'язок між адренергічними рецепторами та потенціалкерованими іонними каналами є важливим механізмом модуляторного впливу на передачу сенсорних сигналів. Ноцицептивні нейрони ГТН відрізняються від інших нейронів цього

ганглія своїми морфологічними (розмір соми), електрофізіологічними (характерна форма ПД) та фармакологічними (чутливість до капсаїцину, резистивність до тетродотоксину) властивостями [7–9].

Норадреналінвикликані зміни в електричній активності сенсорних нейронів описані на спінальних гангліях, тоді як адренергічний вплив на нейрони ГТН залишається практично недослідженим. Проте патологічні зміни у трійчастому нерві мають анатомічні та фізіологічні відмінності порівняно з такими у периферичних нервах. Наприклад, зростання арборизацій симпатичних волокон навколо клітинних тіл нейронів ГТН та спінальних гангліїв відбуваються за різних умов, а частота спонтанної активності нейронів ГТН менша, ніж у спінальних гангліях [10, 11]. Електрофізіологічні дослідження на

© М.В. Телька, В.Ю. Маслов, С.А. Федулова, М.С. Веселовський

сенсорних гангліях зручно проводити на нейронах первинної культури дисоційованих клітин. Ця відносно проста біосистема дає можливість вивчати зміни у клітинних та міжклітинних процесах в нормі та при моделюванні патологічних станів. Аплікація норадреналіну на культивовані нейрон ГТН можна розглядати як модель соматосенсорної адренергічної модуляції. Саме на цьому об'єкті раніше продемонстровано зміни в адренергічній модуляції кальцієвих струмів, викликані фактором росту нервової тканини, вміст якого значно підвищується при нейропатологіях [12, 13]. При цьому дослідження проводили на нейронах з розміром соми менше ніж 25 мкм, оскільки аксони саме таких клітин утворюють сенсорні А δ - та С-волокна трійчастого нерва [9]. Також раніше нами було встановлено, що серед культивованих нейронів ГТН виділяються групи клітин з різними електрофізіологічними та фармакологічними властивостями [14].

Мета нашої роботи – охарактеризувати вплив норадреналіну на електрофізіологічні параметри та електричну активність культивованих нейронів ГТН. Таке дослідження є важливим для виявлення механізмів впливу симпатичної нервової системи на передачу сенсорних сигналів в трійчастому нерві.

МЕТОДИКА

Електрофізіологічні експерименти проводили на нейронах первинної культури дисоційованих клітин ГТН за методикою, яка докладно описана в нашій попередній праці [14]. Всі використані в роботі реактиви, якщо не зазначено інше, були вироблені фірмою «Sigma» (США). Ганглії виділяли з однодобових щурів лінії Вістар обох статей та переносили в розчин, що містив буфер НЕРЕС, мінімальне середовище Ігла та антибіотики. Наступні етапи – це ферментативна обробка 0,2%-м розчином пронази та механічна дисоціація. Клітини розвивалися при 37°C у повітряно-газовому середовищі (вміст

СО₂ 5%), розчин для культивування містив мінімальне середовище Ігла з додаванням 10% кінської сироватки («Gibco», США), 6 мкг/мл інсуліну та антибіотиків. Проліферацію гліальних клітин зупиняли додаванням на 2-гу добу культивування цитозин-А-D-арабинофуранозиду (ARA-C, 7 мкмоль/л), заміну розчину на нормальний здійснювали на наступну добу.

Експерименти виконували при кімнатній температурі на 10–13-ту добу культивування. Покривні скельця з культивованими клітинами поміщали у камеру зі зовнішньоклітинним розчином такого складу (ммоль/л): NaCl – 140, KCl – 3, MgCl₂ – 2, CaCl₂ – 2, глюкоза – 10, НЕРЕС – 10; рН 7,4 (доведено NaOH). Електроди-піпетки для електрофізіологічного відведення у конфігурації «ціла клітина» заповнювали внутрішньоклітинним розчином, до складу якого входили (ммоль/л): глюконат калію – 155, EGTA – 10, MgCl₂ – 2, НЕРЕС – 10; рН 7,3 (доведено KOH). Розмір соми нейрона визначали як середнє арифметичне значень великого та малого діаметрів. Дослідження виконували на клітинах з розміром соми менше ніж 25 мкм. Для відведення використовували підсилювач Axopatch-1D («Axon Instruments», США), на якому встановлювали полюсу пропускання на рівні 5 кГц. Сигнали оцифровували і записували за допомогою аналогово-цифрового перетворювача Digi Data 1322A та програмного пакета pClamp 9.0 («Axon Instruments», США) з частотою оцифровки 10 кГц.

Аплікацію норадреналіну здійснювали через систему локальної суперфузії, що давало можливість уникнути тривалої затримки заміни розчину в камері [15]. Для уникнення артефактів, пов'язаних з подачею розчинів, на клітину по черзі подавали контрольний зовнішньоклітинний розчин та його разом з бітартратом норадреналіну в концентрації 100 мкмоль/л. Це супрамаксимальна концентрація, що застосовується в експериментах *in vitro*, і тому у більшості випадків не зареєстровано

відновлення після відмиву [16]. Тривалість аплікації норадреналіну не перевищувала 1 хв.

Мембранний потенціал спокою визначали одразу після прориву мембрани за відсутності стимуляції. Протягом досліду його підтримували на рівні -50 мВ, пропускаючи через клітину необхідний струм. Генерацію електричної активності реєстрували у відповідь на тестові імпульси вхідного струму прямокутної форми струму тривалістю 1 або 2 с з інкрементом 10 пА у серії імпульсів.

Параметри ПД (порог генерації, амплітуда, тривалість) визначали з реєстрації з поодиноким імпульсом. Якщо при стимуляції нейрона одразу ж виникала серія ПД, то враховували параметри першого з них. Порог ПД дорівнював мембранному потенціалу, при якому похідна сигналу перевищувала рівень шуму на 2 стандартних відхилення. Амплітуду ПД визначали як різницю між порогом та максимальним значенням потенціалу. За тривалість фази спаду брали проміжок часу, за який потенціал зменшувався від 90 до 10% максимального значення. Амплітуду слідової гіперполяризації обчислювали як різницю між мінімальним значенням потенціалу та порогом відповідного ПД.

Усі вибірки були перевірені на нормальність розподілу за критерієм Шапіро – Уїлка. Результати представлено у вигляді: середнє \pm стандартна похибка середнього. Наявність змін в електрофізіологічних параметрах визначали за парним t-критерієм Стьюдента при рівні значущості 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При деполяризації мембрани нейронів ГТН реєстрували імпульсну активність таких типів: тонічна у 68% ($n = 52$), адаптивна у 28% ($n = 21$) та затримана у 4% ($n = 3$) клітин. Аплікація норадреналіну призводила до змін у наступних електрофізіологічних показниках: мембранний потенціал, вхідне випрямлення, параметри ПД, слідової гіпер-

поляризації та характер імпульсації. Дію норадреналіну на мембранний потенціал спокою було перевірено у 17 нейронах. У 9 (53%) клітин (6 з тонічною, 2 з адаптивною та 1 з затриманою генерацією ПД) змін не було виявлено. Зміщення на 3–12 мВ до більш негативних значень зареєстровано у 8 (47%) нейронах (6 з тонічною та 2 з адаптивною відповіддю).

При гіперполяризації від'ємними поштовхами струму тривалістю 1 та 2 с мембранний потенціал нейронів ГТН змінювався до максимального за модулем значення (U_{peak}) після чого спостерігалася релаксація до стаціонарного значення (U_{steady} ; рис. 1, а, б). Цей ефект називається вхідним випрямленням і кількісно оцінюється за коефіцієнтом вхідного випрямлення:

$$\eta = \frac{U_{peak} - U_{steady}}{U_{peak}} \cdot 100\%$$

Коефіцієнт обчислювали для реєстрацій, у яких значення U_{peak} знаходилося в межах від -120 до -100 мВ. Якщо його значення перевищувало 5%, то вважається, що цій клітині притаманне вхідне випрямлення [17].

Для нейронів з усіма типами активності визначали коефіцієнт вхідного випрямлення та зміну його значення при аплікації норадреналіну. Значення цього коефіцієнта для тонічних нейронів ($38 \pm 2\%$; $n = 34$) було більшим порівняно з адаптивними ($25 \pm 3\%$; $n = 11$). У нейронів з затриманою генерацією ($n = 3$) вхідне випрямлення було практично відсутнє. Аплікація норадреналіну призводила до зменшення коефіцієнта вхідного випрямлення (див. рис. 1, а), відповідні середні значення становили $32 \pm 2\%$ для тонічних та $19 \pm 4\%$ для адаптивних нейронів. Різниця у впливі норадреналіну на вхідне випрямлення (див. рис. 1, в) у цих двох групах за тестом Стьюдента не була статистично значимою, середні η відносно контролю становили $0,84 \pm 0,1$ та $0,76 \pm 0,04$ для тонічних та адаптивних нейронів відповідно.

Для усіх трьох груп нейронів було досліджено норадреналініндуковані зміни у

викликаній електричній активності. Тонічні нейрони у відповідь на деполяризацію мембрани генерували серію ПД. При збільшенні сили стимуляції середня частота генерації ПД зростала, сягала стаціонарного рівня, а подальша деполяризація призводила до припинення генерації. Аплікація норадреналіну викликала зміни характеру імпульсації та параметрів ПД (рис. 2; 3) у 71% (n = 37) тонічних нейронів, решта тонічних клітин (29%, n = 15) були резистивними до адренергічного впливу. При цьому спостерігали модифікації у характері активності: у частини (65%, 24 з 37) нейронів тонічна імпульсна активність зберігалася, однак зрив генерації наставав при меншому стимулі (див. рис. 2, а). Ці зміни супроводжувалися статистично значимими змінами параметрів ПД: зниженням амплітуди та тривалості фази спаду

(див. рис. 2, б–г). У решти 13 з 37 тонічних нейронів (35%) при дії норадреналіну припинялася частотна імпульсація (див. рис. 3, а). Зареєстровано статистично значиме зниження амплітуд ПД та слідової гіперполяризації (див. рис. 3, б–г).

У адаптивних нейронах частка норадреналінчутливих нейронів становила 67% (n = 14). Аплікація норадреналіну в адаптивних та з затриманою генерацією (n = 3) нейронах призводила до пригнічення амплітуди та тривалості фази спаду ПД, змін у слідовій гіперполяризації не зареєстровано (рис. 4, а, в, г) У всіх клітин з затриманою генерацією зменшувалася затримка виникнення ПД (див. рис. 4, б).

Отримані результати надають можливість припустити, що збільшення адренергічного впливу з боку симпатичних волокон на

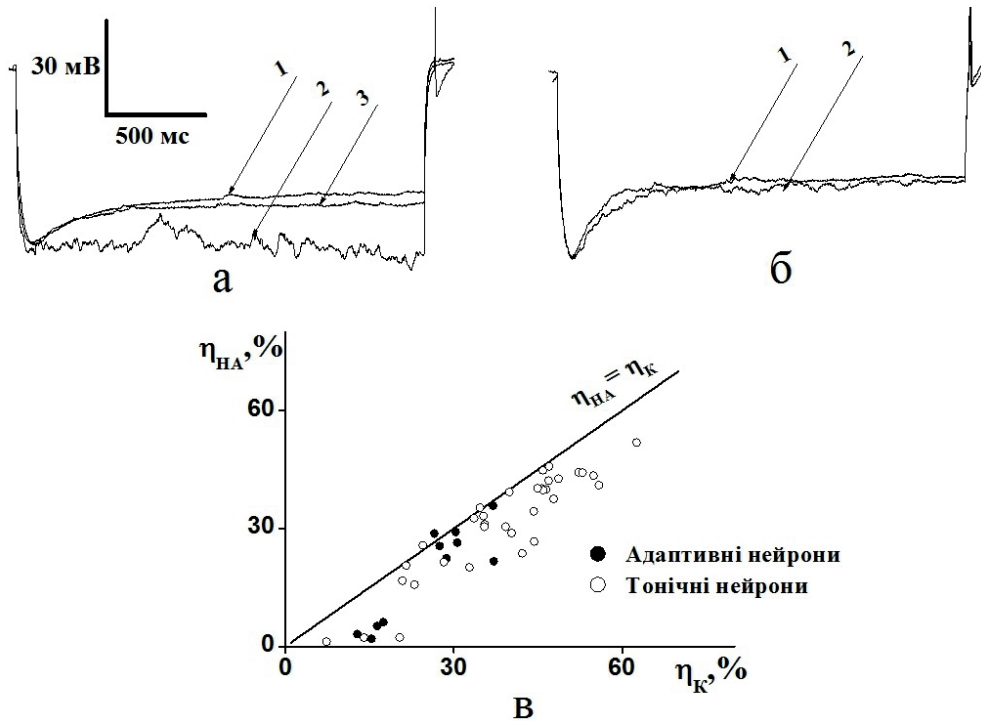


Рис. 1. Вплив норадреналіну на вхідне випрямлення нейронів ганглія трійчастого нерва (ГТН).

Представлено динаміку мембранного потенціалу при гіперполяризації мембрани двох різних нейронів ГТН з вираженими змінами (а) та з відсутнім ефектом при аплікації норадреналіну (б). 1 – контроль, 2 – при аплікації норадреналіну (100 мкмоль/л), 3 – відмив. В – діаграма розсіювання для значень коефіцієнта вхідного випрямлення (η); вісь абсцис – контроль (η_K), вісь ординат – при аплікації норадреналіну (η_{HA}). За відсутності у нейрона норадреналініндукованих змін η відповідна точка діаграми, розташована на прямій з одиничним коефіцієнтом нахилу ($\eta_{HA} = \eta_K$)

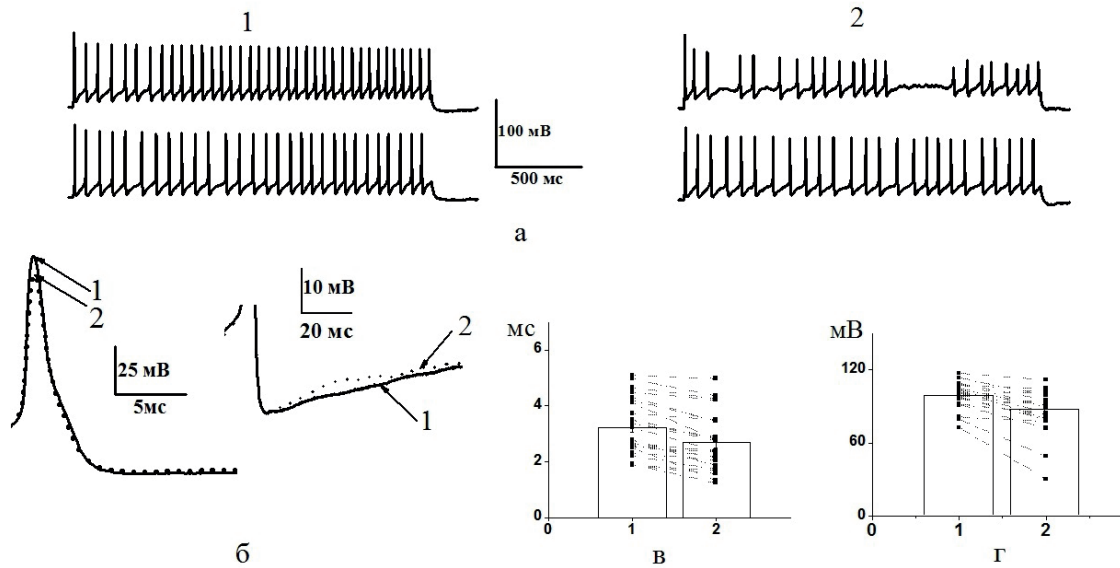


Рис. 2. Зміни електрофізіологічних параметрів нейронів ганглія трійчастого нерва (ГТН), що зберігали здатність до тонічної імпульсації при аплікації норадреналіну.

а – відповіді тонічного нейрона ГТН на деполаризацію мембрани пороговим та максимальним імпульсом струму в контролі та при аплікації норадреналіну; б – реєстрації потенціалів дії (ПД) та слідової гіперполяризації. Порівняння значень амплітуди (в) та фази спаду ПД (г). 1 – контроль, 2 – при аплікації норадреналіну (100 мкмоль/л)

провідні шляхи трійчастого нерва, що відбувається за патологічних умов, буде призводити до порушень у передачі сенсорної інформації.

Вплив норадреналіну на викликану електричну активність зумовлений зв'язком метаболічних адренорецепторів з різними

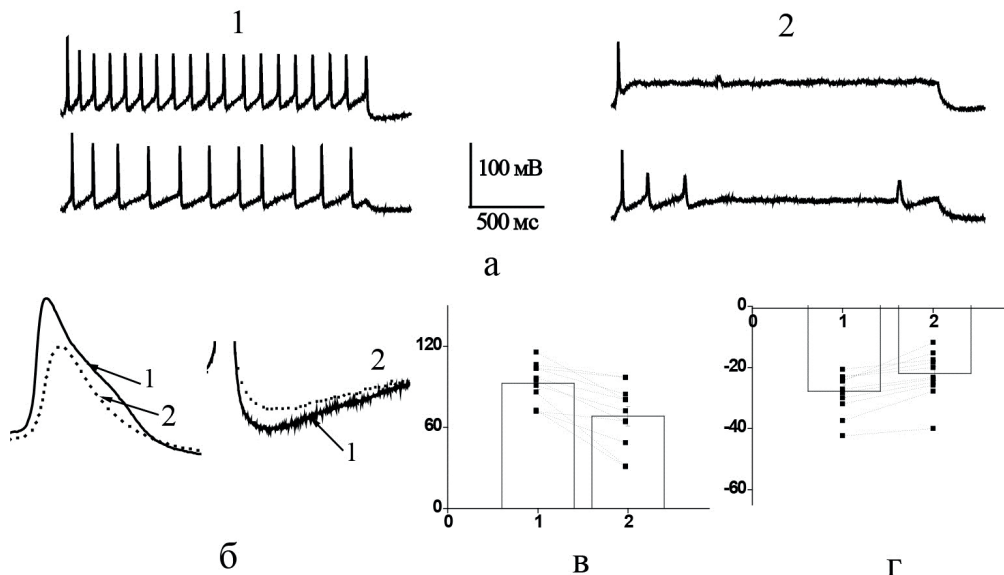


Рис. 3. Зміни електрофізіологічних параметрів нейронів ганглія трійчастого нерва (ГТН), що втрачали здатність до тонічної імпульсації при аплікації норадреналіну.

а – відповіді тонічного нейрона ГТН на деполаризацію мембрани пороговим та максимальним імпульсом струму в контролі та при аплікації норадреналіну. б – реєстрації потенціалів дії (ПД) та слідової гіперполяризації нейрона. Порівняння амплітуд ПД (в) та слідової гіперполяризації (г). 1 – контроль, 2 – при аплікації норадреналіну (100 мкмоль/л)

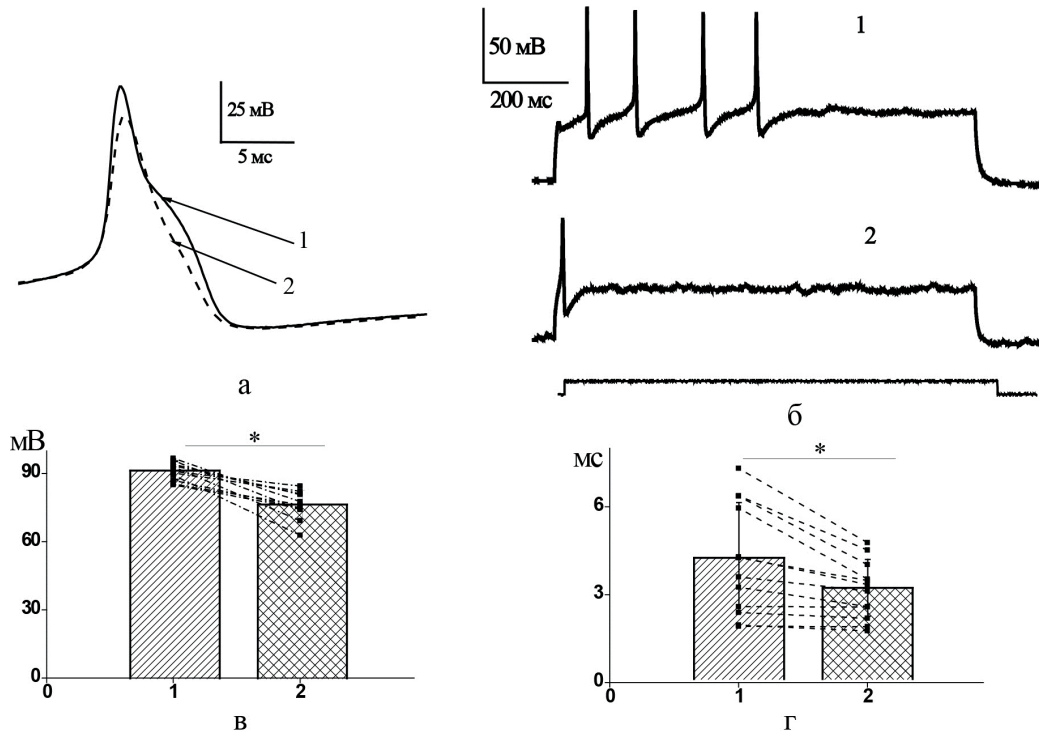


Рис. 4. Вплив норадреналіну на електрофізіологічні характеристики адаптивних та з затриманою генерацією нейронів ганглія трійчастого нерва (ГТН). а – реєстрації потенціалу дії (ПД) адаптивного нейрона; б – відповідь на деполаризацію нейрона з затриманою генерацією. Порівняння амплітуди(в) та тривалості фази спаду (г) ПД в адаптивних та з затриманою генерацією нейронах ГТН. 1 – контроль, 2 – при аплікації норадреналіну(100 мкмоль/л)

потенціалкерованими іонними каналами. Результати наших експериментів свідчать, що до цього впливу залучені декілька клітинних механізмів. Зниження мембранного потенціалу спокою у частини нейронів ГТН при аплікації норадреналіну, вірогідно, пояснюється взаємодією α_2 -адренорецепторів та калієвих каналів вхідного випрямлення. Ці зміни виникають при зв'язуванні норадреналіну з адренорецептором, внаслідок чого відбувається дисоціація $\beta\gamma$ -субодиниці, яка при зв'язуванні з калієвим каналом викликає його відкриття [6, 18]. Норадреналіндуковані зміни вхідного випрямлення при гіперполяризації пояснюються впливом адренорецепторів на канали, що активуються гіперполяризацією та викликають т.з. I_h -струм [19]. Достатньо

велику розбіжність у змінах цього ефекту в різних нейронах ГТН можна пояснити експресією різних типів цих каналів. Адже відомо, що існують чотири їх типи, що відрізняються кінетикою та чутливістю до внутрішньоклітинних посередників, вивільнення яких відбувається при активації метаботропних адренорецепторів [19, 20].

Зменшення амплітуди та тривалості фази спаду ПД зумовлено впливом адренорецепторів на високопорогові потенціалкеровані кальцієві канали, а норадреналінвикликані зміни у слідовій гіперполяризації можливі через зменшення входу кальцію під час ПД та відповідного зменшення кальційзалежного калієвого струму [21, 22]. Отримані нами результати свідчать, що в основі адренергічної модуляції електричної

активності лежить вплив адренорецепторів на потенціалкеровані високопорогові кальцієві канали. Цей висновок можна зробити з даних експериментів, виконаних на інших центральних та периферичних нейронах, в яких було показано, що саме кальцієві канали є головною мішенню адренергічної модуляції [5, 21, 23]. Особливості механізмів адренергічної модуляції потенціалкерованих кальцієвих каналів нейронів ГТН потребують подальшого дослідження.

Таким чином, модуляція норадреналіном електричної активності нейронів ГТН полягає у зміні характеру активності та параметрів ПД, а також у зменшенні ефекту вхідного випрямлення.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

М.В. Телька, В.Ю. Маслов, С.А. Федулова, М.С. Веселовский

ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ НЕЙРОНОВ ГАНГЛИЯ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

На культивированных нейронах ганглия тройничного нерва (ГТН) исследовано влияние норадреналина на вызванную электрическую активность. Аппликация норадреналина моделирует симпатосенсорное влияние на передачу сигнала по первичным афферентам тройничного нерва. По характеру активности в ответ на деполяризацию мембраны нейроны ГТН были разделены три типа: тонические (68%, $n = 52$), адаптивные (28%, $n = 21$) и с задержанной генерацией (4%, $n = 3$). При действии норадреналина у части тонических нейронов (25%, $n = 13$) терялась способность к тонической генерации. У них уменьшались амплитуды потенциалов действия (ПД) (с 93 ± 5 до 68 ± 4 мВ) и следовой гиперполяризации (с -28 ± 2 до -22 ± 2 мВ). У 46% ($n = 24$) тоническая генерация сохранялась, при этом изменялись амплитуда (с 98 ± 2 до 86 ± 3 мВ) и длительность фазы спада ($3,2 \pm 0,2$ до $2,6 \pm 0,2$ мс) ПД. Аппликация норадреналина у адаптивных и с задержанной генерацией нейронов ($n = 17$)

приводила к угнетению амплитуды (с 91 ± 1 до 76 ± 2 мВ) и уменьшению длительности фазы спада (с $4,2 \pm 0,5$ до $3,2 \pm 0,3$ мс) ПД. При гиперполяризации мембраны в тонических и адаптивных нейронах зарегистрирован эффект входного выпрямления, который уменьшался при действии норадреналина (значение коэффициента входного выпрямления относительно контрольного составило $0,84 \pm 0,1$ и $0,76 \pm 0,04$ соответственно). Полученные результаты показывают, что адренергическое влияние на проводящие пути тройничного нерва могут реализовываться за счет влияния адренергических рецепторов на высокопороговые кальциевые каналы и каналы, активируемые гиперполяризацией.

Ключевые слова: ганглий тройничного нерва; первичная культура; электрическая активность; норадреналин.

M.V. Telka, V.Yu. Maslov, S.A. Fedulova, N.S. Veselovsky

NORADRENALINE ACTION ON ELECTRICAL ACTIVITY OF CULTURED TRIGEMINAL GANGLION NEURONS

Noradrenaline action on electrical activity of cultured trigeminal ganglion neurons (TGN) was studied. Noradrenaline (NA) application on an isolated sensory neuron simulates sympathetic-sensory influences on signal transmission via primary trigeminal afferents. In response to depolarization the neurons exhibited three types of activity: tonic (68%, $n = 52$), adaptive (28%, $n=21$) and delayed-generation (4%, $n=3$). Under the NA application, part of tonic neurons (25%, $n=13$) lost the tonic firing ability; also, reducing of action potential (AP) (from 93 ± 5 mV to 68 ± 4 mV) and afterhyperpolarization (from -28 ± 2 mV to -22 ± 2 mV) amplitude was observed. In 46% ($n=24$) of tonic neurons, AP amplitude (from 98 ± 2 mV до 86 ± 3 mV) and repolarization phase duration (from 3.2 ± 0.2 ms to 2.6 ± 0.2 ms) were decreased. In adaptive and delayed-generation neurons, the NA application led to a reducing in AP amplitude (from 91 ± 1 mV to 76 ± 2 mV; $n=17$) and repolarization phase duration (from 4.2 ± 0.5 ms до 3.2 ± 0.3 ms; $n=17$). When hyperpolarized, tonic and adaptive neurons demonstrated inward rectification; this effect was reduced under the influence of NA (the relative inward rectification coefficient values compared to control were 0.84 ± 0.1 and 0.76 ± 0.04 respectively). The data obtained suggests that adrenergic action on electrical activity of TGN is provided via adrenergic receptors influence on high-threshold voltage-gated calcium channels and hyperpolarization-activated channels.

Key words: trigeminal ganglion neurons; primary culture; electrical activity; noradrenaline.

Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Chung K, Kim HJ, Na HS, Park MJ, Chung JM. Abnormalities of sympathetic innervation in the area of an

- injured peripheral nerve in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 1993;162:85-8.
2. McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*. 1993;363:543-6.
 3. Devor M, Janig W, Michaelis M. Modulation of activity in dorsal root ganglion neurons by sympathetic activation in nerve-injured rats. *J Neurophysiol*. 1994;71:37-47.
 4. Chung K, Yoon YW, Chung JM. Sprouting sympathetic fiber form synaptic varicosities in the dorsal root ganglion of the rat with neuropathic injury. *Brain Res*. 1997;751:275-80.
 5. Honma Y, Yamakage M, Ninomiya T. Effects of adrenergic stimulus on the activities of Ca^{2+} and K^{+} channels of dorsal root ganglion neurons in neuropathic pain model. *Brain Res*. 1999;832:195-206.
 6. Takeda M, Ikeda M, Tanimoto T, Lipski J and Matsumoto S. Changes of the excitability of rat trigeminal root ganglion neurons evoked by α_2 -adrenoreceptors. *Neurosci*. 2002;115(3):731-41.
 7. Catacuzzeno L, Fioretti B, Pietrobon D, Franciolini F. The differential expression of low-threshold K^{+} currents generates distinct firing patterns in different subtypes of adult mouse trigeminal ganglion neurons. *J Physiol*. 2006; 528(21):5101-18.
 8. Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurons with C-, $A\delta$ - or $A\alpha/\beta$ -fibers. *Exp Physiol*. 2002;87:239-244.
 9. Connor M, Naves LA, McCleskey EW. Contrasting phenotypes of putative proprioceptive and nociceptive trigeminal neurons innervating jaw muscle in rat. *Mol Pain*. 2005;1:31-44.
 10. Tal M, Devor M. Ectopic discharge in injured nerves: comparison of trigeminal and somatic afferents. *Brain Res*. 1992;579:148-51.
 11. Bongenhielm U, Boissonade FM, Westermark A, Robinson PP, Fried K. Sympathetic nerve fails to occur in the trigeminal ganglion after peripheral nerve injury in the rat. *Pain*. 1999;82:283-8.
 12. Telka MV, Rihalsky OV, Veselovsky MS. Nerve growth factor-induced changes in adrenergic modulation of calcium currents in trigeminal ganglion neurons. *Fiziol Zh*. 2017;63(4):17-29.
 13. Herzberg U, Dorsey JM, Gracely RH and Kopin IJ. NGF involvement in pain induced by constriction injury of the rat sciatic nerve. *NeuroReport*. 1997;8:1613-8.
 14. Telka MV, Rihalsky OV, Veselovsky NS. Excitability properties of trigeminal ganglion neurons. *FiziolZh*. 2016;62(2):24-34.
 15. Veselovsky NS, Engert F, Lux HD. Fast local superfusion technique. *Pflüger Arch*. 1996;432:351-4.
 16. Kitamura N, Konno A, Kuwahara T, Komagiri Y. Nerve growth factor induced hyperexcitability of rat sensory neuron in culture. *Biomed Res*. 2005;26(3):123-30.
 17. Cabanes C, Lopez de Armentia M, Viana F, Belmonte C. Postnatal changes in membrane properties of mice trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol*. 2002;87:2398-2407.
 18. Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. The beta gamma subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K channels in heart. *Nature*. 1987;6102:21-6.
 19. Cho H, Furness JB, Jennings EA. Postnatal maturation of the hyperpolarization-activated cation current, I_h , in trigeminal sensory neurons. *J Neurophysiol*. 2011;106:2045-56.
 20. Momin A, Cadiou H, Mason A, McNaughton P.A. Role of the hyperpolarization-activated current I_h in somatosensory neurons. *J Physiol*. 2008;586(24):5911-29.
 21. Faber ES, Sah P. Calcium-activated potassium: multiple contributions to neuronal function. *Neuroscientist*. 2003;9:181-94.
 22. Li C, Horn JP. Differential inhibition of Ca^{2+} channels by α_2 -adrenoreceptors in three functional subclasses of rat sympathetic neurons. *J Neurophysiol*. 2008;100:3055-63.
 23. Ishibashi H, Akaike N. Norepinephrine modulates high voltage-activated calcium channels in freshly dissociated rat nucleus tractus solitary neurons. *Neuroscientist*. 1995;68(4):1139-46.

Матеріал надійшов до редакції 19.09.2019