

В.М. Сторожук

Вплив дофаміну на активність нейронів сенсомоторної кори головного мозку при умовному рефлексі

В хронических экспериментах на кошках с выработанным инструментальным условным рефлексом при ионофоретической локальной аппликации дофамина, его антагонистов, а также антагонистов глутаматных и ГАМКергических рецепторов исследовали изменения фоновой и вызванной активности нейронов глубоких слоев сенсомоторной коры, а также латентного периода условнорефлекторного движения. Показано, что аппликация дофамина вблизи тел пирамидных нейронов умеренно повышает их фоновую и вызванную импульсную активность и мало влияет на латентный период условнорефлекторной реакции. Аппликация блокаторов дофамина сульпирида и SCH 23390 угнетает фоновую и вызванную импульсную активность, увеличивает латентный период нейронной реакции и условнорефлекторного движения. Этот эффект полностью устраняется при их совместной аппликации с дофамином. Дофамин также устраняет угнетающие эффекты на фоновую и вызванную импульсную активность и латентный период условнорефлекторного движения, которые вызываются аппликацией антагонистов глутаматных ионотропных и метаботропных рецепторов (AP-4 и MCPG). Подобные стабилизирующие влияния возникают и при ионофорезе бикикуллина. Сделано заключение, что эффекты дофамина связаны с его локальным угнетающим действием на тормозные интернейроны и их пресинаптические окончания на телах пирамидных нейронов.

ВСТУП

Питання про характер впливу дофаміну на активність нейронів неокортексу в фізіологічних і патофізіологічних процесах актуальне і нині. Зокрема, показано пригнічувальний вплив аплікації дофаміну на фонову та викликану активність нейронів кори [8, 11, 15, 23]. Інші дослідники на префронтальній корі щурів продемонстрували підвищення збудливості пірамідних нейронів під впливом цього препарату [9, 10]. Деякі автори відмічають різний вплив дофаміну на пірамідні нейрони кори [11]. Більшість таких досліджень виконувалися на переживаючих зрізах мозку або на тваринах під наркозом. Проведено досліді на префронтальній корі мозку ненаркотизованих тварин у стані неспанья [17, 18].

© В.М. Сторожук

Проте тепер добре відомо, що структура дофамінергічної іннервації нової кори мозку гризунів значно відрізняється від більш високорозвинутої структури кори вищих тварин. Тому метою нашого дослідження було вивчити модулюючий вплив дофаміну на активність нейронів неокортексу кішок за реальних умов під час виконання умовного рефлексу.

МЕТОДИКА

Досліді проведено на 9 кішках масою 3–4,5 кг. Попередньо кішку привчали знаходитися у гамаку з вільно звисаючими передніми лапами та незафіксованою головою. Дотик до дорсальної поверхні лівої передньої кінцівки рухливою плоскою пластинкою викликав безумовну реакцію постановки

лапи на цю опору. Умовний інструментальний рефлекс виробляли у відповідь на повторні короткі (4 мс) звукові подразнення інтенсивністю 60 дБ у комбінації з дотиком рухливої площадки та підкормкою, яку подавали тільки після виконання руху постановки лапи на опору. Необхідно було 5–50 таких комбінацій звукових і механічних стимулів, щоб кішка почала виконувати умовний рефлекс постановки лапи на опору в відповідь на звукове подразнення без механічного підкріплюючого стимулу. Латентний період таких умовнорефлекторних реакцій у однієї і тієї самої кішки коливався в межах 300–800 мс, а інколи і більше. Ця величина залежала від особливостей дослідної тварини, рівня її харчової мотивації, а також від дії деяких синаптично активних речовин. Припинення підкормки призводило до згасання умовнорефлекторних рухів.

Треновану кішку анестезували нембуталом (40 мг/кг інтраперитонеально) і закріплювали в стереотаксичному апараті. У місці лобної кістки черепа над сенсомоторною корою розрізали шкіру, з допомогою фрези робили отвір діаметром 10 мм, видаляли тверду мозкову оболонку над ділянкою кори в зоні проекції чутливості м'язів передньої кінцівки та розташування пірамідних нейронів, які ініціюють реакцію постановки лапи на опору [15, 16]. В отворі закріплювали металевий циліндр з пластиковою пробкою. Через 5–10 діб після операції кішку поміщали в гамак, в якому раніше проводили тренування, пробку заміняли на направляючу канюлю мікроманіпулятора з багатоканальним скляним мікроелектродом. Один із каналів мікроелектрода з опором 3–5 МОм заповнювали 3 моль/л NaCl і використовували для позаклітинного відведення імпульсної активності від нейронів сенсомоторної кори між ямкою та хрестоподібною борозною на відстані 6–8 мм від сагітальної лінії, на межі між полем 3 і 4, що відповідає проекції нервів передньої

лапи контралатерального боку [1, 6]. Інші канали мікроелектрода заповнювали розчинами синаптично активних речовин для мікроіонофоретичної аплікації. Досліджувані речовини фірми «Sigma» розчиняли в дистильованій воді з доданням при потребі NaOH або HCl: амантадин (10 ммоль/л; рН 5), дофамін (0,1 моль/л; рН 4), сульпірид (20 ммоль/л, рН 5), SCH 23390 (10 ммоль/л; рН 4), бікукулін метилїодид (10 ммоль/л; рН 5), блокатори глутаматної передачі AP₂-4 (10 ммоль/л; рН 8), MCPG, (10 ммоль/л; рН 10). При іонофорезі застосовували струми розміром 10–20 нА, а підтримуючий струм становив 5–10 нА. Імпульсну активність окремих нейронів починали реєструвати за 2 с до подачі умовного стимулу та продовжували протягом 30 с після нього. Іонофорез речовин розпочинали за 1 с до умовного стимулу і тривав він 4 с.

У кожному досліді простежували ефекти двох синаптично активних речовин окремо та при їх одночасній аплікації. Досліджували серії реакцій з 10 реалізацій кожна, що займало 7–10 хв. Після закінчення серії аплікацій однієї речовини робили 10-хвилинну перерву і вивчали характер реакцій у контролі. Тільки після цього переходили до дослідження ефектів аплікації іншої синаптично активної речовини або комбінованої дії двох речовин.

Запис імпульсної активності нейрона, моменти подачі звукового стимулу та початку умовнорефлекторного руху, час іонофоретичної аплікації вводили в комп'ютер. Початковий аналіз імпульсної активності (підсумування даних 10 реалізацій відносно рівня фонові активності, побудова перистимульних гістограм і гістограм, побудованих відносно початку умовнорефлекторного руху) проводили за допомогою спеціальної програми, розробленої нашими співробітниками Батлуком Ю.С. та Потягайло А.І., а також стандартних програм "Origin" і "Sigma Plot". Усього зареєстро-

вано та проаналізовано активність 102 нейронів.

РЕЗУЛЬТАТИ

В одному з варіантів дослідів вивчали ефекти аплікації релізера дофаміну амантадину та блокатора D2-рецепторів сульпіриду. Амантадин було вибрано тому, що він звільняє натуральний дофамін з синаптичних закінчень і варикозитетів дофамінових волокон, тобто локалізація та кількість згаданого трансмітера близькі до природних. На гістограмах (рис. 1,а) показано, що вивільнений під впливом іонофорезу амантадину дофамін підвищує рівень фонові та викликані активності нейрона, не впливаючи значно на латентний період нейронної реакції. Антагоніст D2-рецепторів сульпірид, навпаки, пригнічує фонову та викликану імпульсну активність і, головне, призводить до значного збільшення латентного періоду імпульсної реакції. Одночасно відчутно збільшується латентний період умовнорефлекторного руху кінцівки. Ефект, який викликається сульпіридом, зникає при комплексній аплікації сульпіриду та амантадину: до початкового рівня повертається фонові та викликана активність нейрона. Відновлюються латентний період умовнорефлекторного руху та імпульсної реакції кінцівки.

На рис. 2,б наведено приклад пригнічувального впливу AP-4 на нейронну активність глутаматних іонотропних НМДА-рецепторів. Видно, що фонові імпульсна активність зменшується, відповідь на звукове подразнення також зменшується та розтягується в часі. Ефект зникає при одночасній аплікації дофаміну з блокаторами НМДА-рецепторів. Слід зазначити, що в обох випадках при одночасній аплікації з сульпіридом чи з блокатором глутаматної синаптичної передачі дофамін повертає до початкових (контрольних) значень не тільки фонову та викликану імпульсну активність,

але і латентний період умовнорефлекторного руху.

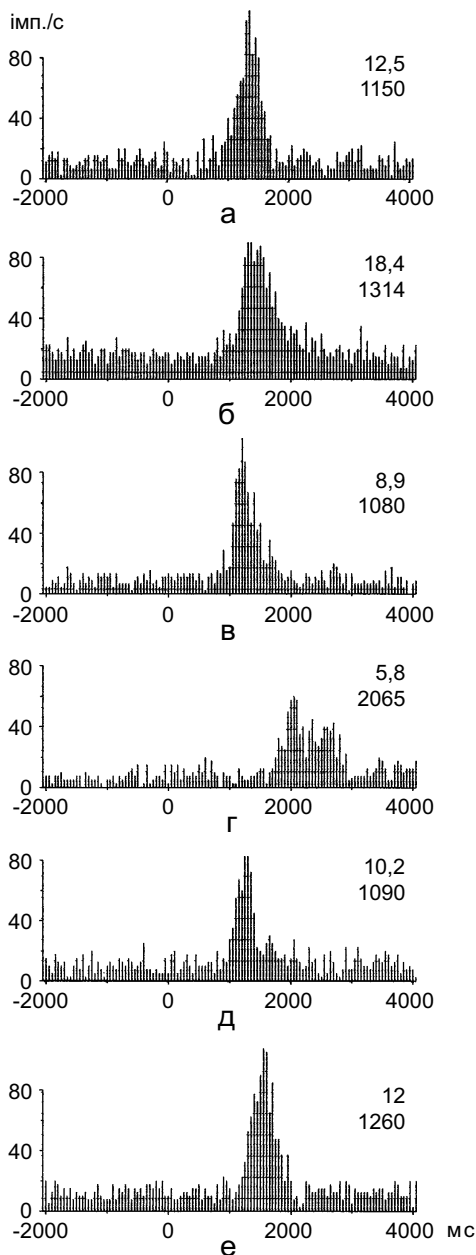


Рис. 1. Вплив амантадину та сульпіриду на підвищення фонові та викликані імпульсної активності: а – контроль, б – амантадин (20 нА), в – контроль, г – сульпірид (20 нА), д – контроль, е – сульпірид і амантадин (20 нА). Тут і на рис. 2 справа на кожній гістограмі позначено зверху – частоту імпульсів фонові активності, знизу – латентний період умовнорефлекторного руху (мс)

Зміни імпульсної активності нейронів і латентного періоду умовнорефлекторної реакції підтверджуються при статистичному аналізі результатів 15 експериментів з дослідженням дії амантадину та сульпіриду (рис. 3). Амантадин достовірно підвищує рівень фонові та викликані активності, тоді як сульпірид достовірно

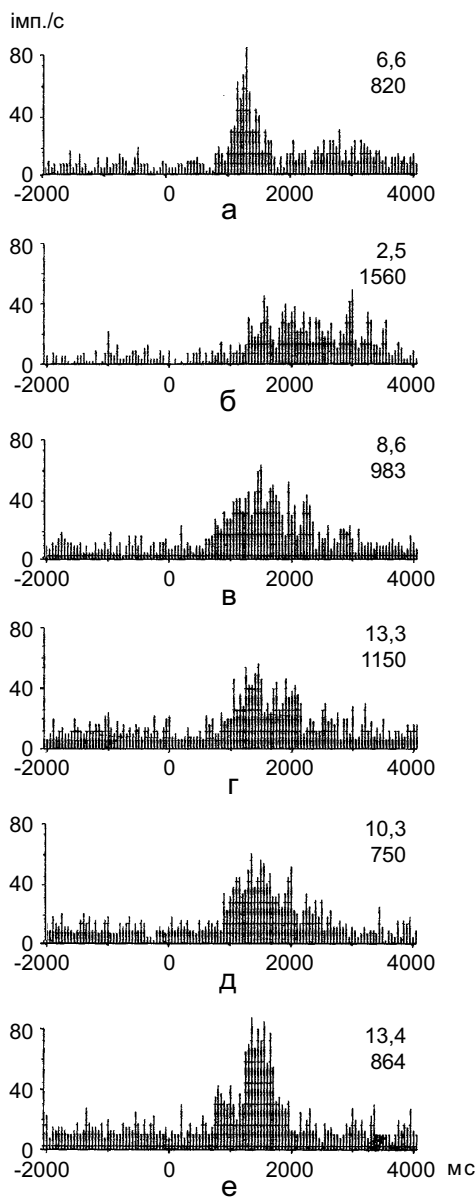


Рис. 2. Вплив дофаміну та AP-4 на фонову та викликану імпульсну активність: а – контроль, б – AP-4 (-10 нА), в – контроль, г – дофамін (10 нА), д – контроль, е – дофамін (10 нА) і AP-4 (-10 нА)

пригнічує фонову активність і частоту імпульсної активності і незначно пригнічує сумарну викликану активність нейронів. Цікаво, що амантадин у комплексі з сульпіридом більш виразно впливає на фонову та викликану активність нейронів, а також на латентний період імпульсних реакцій та умовнорефлекторних рухів. Слід зазначити, що ці показники з високою достовірністю підвищуються порівняно з контролем під впливом сульпіриду, а при комплексній аплікації сульпіриду та амантадину – повертаються до початкового рівня.

На рис. 4 наведено гістограми змін фонові та викликані імпульсної реакції групи з 27 нейронів під час аплікації дофаміну та блокатора іонотропної глутаматергічної передачі AP-4. Цей антагоніст НМДА-рецепторів достовірно пригнічував фонову активність і зменшував частоту імпульсів під час реакції, але в зв'язку з одночасним достовірним підвищенням тривалості імпульсної реакції (див. рис. 2) число імпульсів все ж збільшується. Латентний період імпульсної реакції, її тривалість, а також латентний період умовнорефлекторного руху збільшуються з високою достовірністю.

Показано (див. рис. 4,а), що в той час як аплікація AP-4 пригнічує фонову та викликану імпульсну активність, розтягуючи її в часі, дія дофаміну при мінімальній силі струму аплікації (10 нА) супроводжується незначним її підвищенням. При одночасній аплікації дофаміну та AP-4 фонову активність і число імпульсів відповіді незначно підвищуються, а латентний період імпульсної реакції та умовнорефлекторного руху порівняно з контролем достовірно не змінюються, тобто ці показники повертаються до початкових значень.

На рис. 5 наведено результат статистичної оцінки взаємодії дофаміну та антагоніста метаботропної глутаматергічної передачі MCPG. Видно, що іонофоретична аплікація MCPG призводить до значного

достовірного зниження інтенсивності як фонові, так і викликані імпульсної активності. При цьому латентний період імпульсної реакції теж достовірно підвищується. Проте у всій дослідженій групі нейронів тривалість імпульсної реакції та латентного періоду умовнорефлекторного руху кінцівки достовірно не змінюється, незважаючи на те, що латентний період імпульсної реакції в окремих нейронах збільшувався майже вдвічі з одночасним збільшенням латентного періоду умовнорефлекторної відповіді.

Цікаво було визначити наскільки дія дофаміну на фонову та викликану імпульсну

активність, а також на латентний період умовнорефлекторного руху пов'язана з його можливим безпосереднім впливом на гальмівну систему мозку. Виявилось, що подібний вплив на ефекти, викликані антагоністом глутаматної передачі МСРГ крім дофаміну, можна отримати при блокуванні ГАМК_A-рецепторів бікукуліну ефект пригнічення фонові активності, викликаний аплікацією МСРГ, зникає. Латентний період імпульсної реакції та умовнорефлекторного руху, які достовірно збільшувалися під впливом МСРГ, поверталися до контрольного рівня при одночасній аплікації МСРГ і бікукуліну. Отже, тоді як МСРГ пригнічує фонову та викликану активність, аплікація бікукуліну збільшує їх інтенсивність. Комплексна аплікація хоч і супроводжується зниженням фонові активності, проте інтенсивність імпульсної реакції майже не відрізняється від початкової контрольної реакції. На гістограмі (див. рис. 6,б) показано, що викликане аплікацією МСРГ достовірно збільшення латентного періоду імпульсної реакції та умовнорефлекторних рухів під впливом бікукуліну повертається до початкових значень.

Важливо порівняти роль зниження рівня гальмування з ослабленням функції дофаміну (рис. 7). Виявилось, що достовірно зменшення фонові активності, викликане блокаторм D1-рецепторів SCH 23390 при одночасній його аплікації з бікукуліном не впливає на підвищення фонові активності. Аплікація SCH 23390 також достовірно зменшує число імпульсів за секунду під час відповіді, збільшує латентний період, тривалість імпульсної реакції, а також латентний період умовнорефлекторного руху. При одночасній аплікації з блокатормом

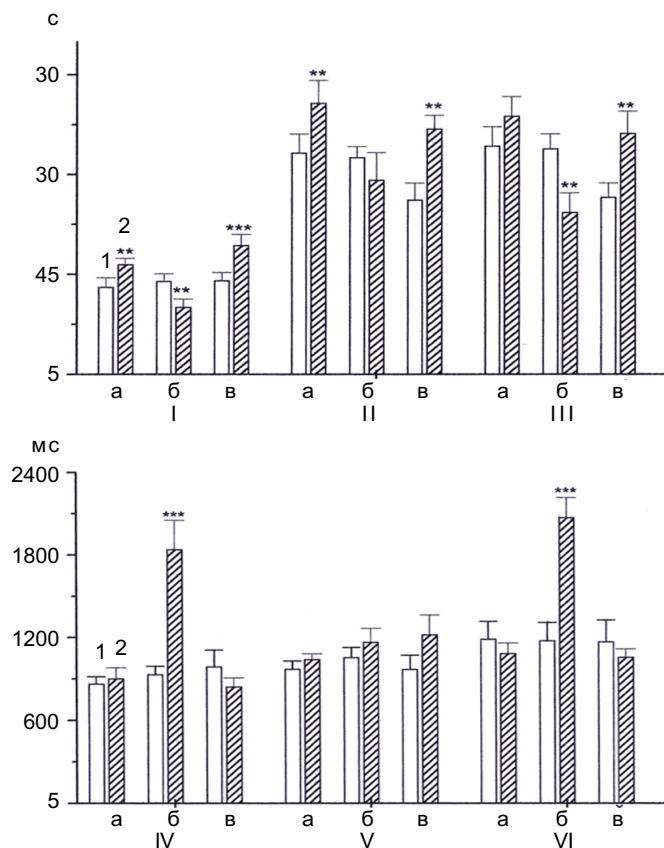


Рис. 3. Статистична оцінка змін активності 15 нейронів, а також латентного періоду умовного рефлексу під час ізольованої та сумісної іонофоретичної аплікації амантадину та сульпіриду: 1 – контроль, 2 – дослід; а – амантадин, б – сульпірид, в – амантадин і сульпірид; I – фонові активність, II – число імпульсів у відповіді, III – число імпульсів за 1 с, IV – латентний період імпульсної реакції, V – тривалість імпульсної реакції, VI – латентний період руху

ГАМК бікукуліном усі ці ефекти блокатора D1-рецепторів усуваються.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Відведення імпульсної активності одного і того самого нейрона, розташованого на рівні 1,5 мм і більше від поверхні кори мозку кішки, яка здійснює умовнорефлекторні рухи кінцівки та рухи голови при підкормці протягом 1,5–2 год, а саме такий

час займає дослід, в якому проводиться 6–7 серій з аплікацією та без аплікації синаптично активних речовин, дає всі підстави вважати, що реєструється імпульсна активність великих пірамідних нейронів. На відміну від інтернейронів, у яких позаклітинне відведення в хронічному досліді можливе на відстані мікроелектрода від тіла нейрона не більше ніж 20 мкм, пірамідні нейрони при зміні в них потенціалу створюють досить велике, відкрите електричне поле

радіусом 100–200 мкм. Це забезпечує можливість при незначних зміщеннях кінчика електрода продовжувати успішну тривалу реєстрацію його активності. Слід зазначити, що третина зареєстрованих нами нейронів при побудові гістограм, в яких нульовою точкою був момент початку умовнорефлекторного руху, починали реагувати на умовний сигнал за 100–200 мс до початку руху і були оцінені як пірамідні нейрони, що посилають аксони в пірамідний тракт.

Короткочасна іонофоретична аплікація синаптично активних речовин при порівняно низьких значеннях електричного струму, який було застосовано в наших дослідях, за даними авторів, що спеціально вивчали це питання [3], може навіть при продовжених аплікаціях викликати інфільтрацію барвником на відстані не більше ніж 100–200 мкм від кінчика мікроелектрода. Це було підтверджено дослідями з іонофорезом барвників. Реєструючи активність пірамідних нейронів, ми розуміємо, що це результат не тільки прямого впливу на конкретний нейрон, але і результат іонофорезу на систему близько розташованих нейронів, що мають з ним синаптичні зв'язки. Дані гістологічного дослідження вказують на чисельні, переважно симетричні дофамінергічні синапси

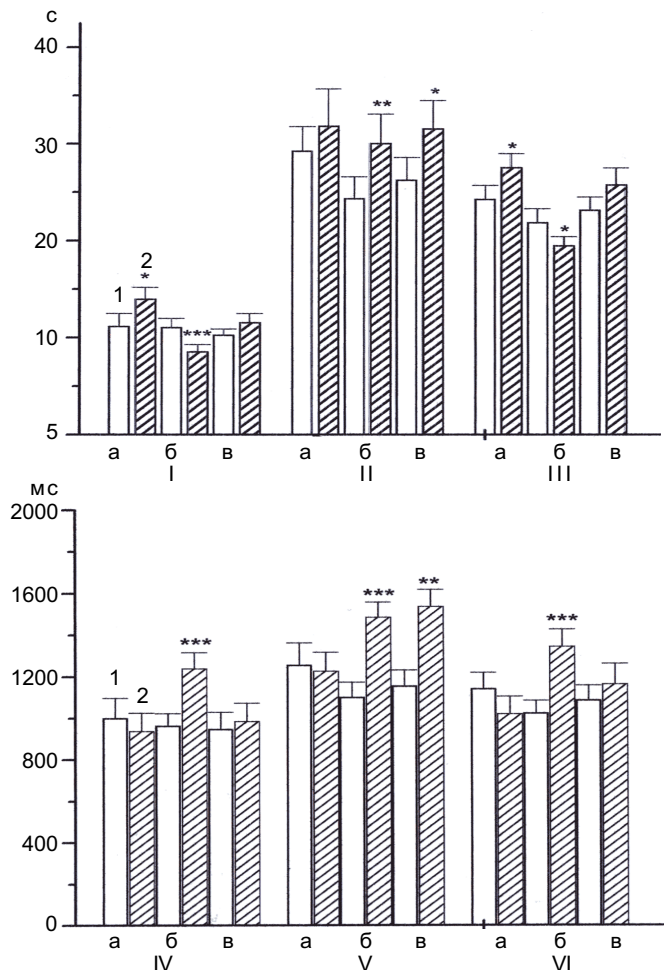


Рис. 4. Статистична оцінка змін фонової та викликанної активності 27 нейронів і латентного періоду умовнорефлекторної реакції в контролі, під час ізольованої та сумісної аплікації дофаміну та антагоніста НМДА-рецепторів AP-4: 1 – контроль, 2 – дослід; а – дофамін, б – AP-4, в – дофамін і AP-4; I – фоновая активність, II – число імпульсів у відповіді, III – число імпульсів за 1 с, IV – латентний період імпульсної реакції, V – тривалість імпульсної реакції, VI – латентний період руху

безпосередньо на стовбурах і шипиках апікальних дендритів великих пірамідних клітин кори [13]. Але в наших експериментах відведення імпульсної активності і аплікацію речовин проводили в зоні тіла пірамідних нейронів і вони не могли досягати апікальних дендритів. Це дає право говорити про певну локальність аплікації, що, як правило, неможливе в дослідах на зрізах, в яких синаптично активна речовина омиває не тільки тіло клітини, а і її апікальні дендрити. Водночас малі пірамідні клітини, інтернейрони, в тому числі нейрони гальмівного і збуджувального типу, можуть

бути розташовані поблизу тіл пірамідних клітин, які реєструють, і мають з тілами цих нейронів як збуджувальні, так і гальмівні синаптичні зв'язки, а також дофамінергічні синаптичні закінчення [13, 14]. Потрібно також пам'ятати, що чутливі до сульпіриду D2-рецептори можуть локалізуватися безпосередньо на пресинаптичних закінченнях гальмівних нейронів, а відношення збуджувальних синапсів до гальмівних на тілах пірамідних нейронів становить 1:4 [4, 5]. Отже, опосередковане дофаміном гальмування гальмівних інтернейронів, розташованих поблизу тіл великих пірамідних клітин, а також безпосереднє пригнічення гальмівної передачі на тіло самої пірамідної клітини через D2-рецептори, що розташовані на гальмівних пресинапсах, може сприяти підвищенню імпульсної активності пірамідного нейрона. І це незважаючи на те, що на апікальних дендритах пірамідних клітин переважають симетричні дофамінергічні синапси [13].

Відомо, що в моторній корі приматів D1-рецептори концентруються в I–III та V–VI шарах, а D2-рецепторів, як показали дослідження з використанням високоспецифічного ліганду ^3H раклоприду, найбільше в шарі V. Досліди деяких авторів свідчать про те, що D1- та D2-рецептори беруть участь в когнітивних функціях [12, 17]. Отримані в наших експериментах факти про співвідношення нейронних і поведінкових реакцій показують, що навіть невелика ділянка неокортексу може мати самостійне функціональне значення в розвитку відповіді на умовний стимул, суттєво впливаючи не тільки на латентний період імпульсної реакції окремого нейрона кори, але і на латентний період фінальної моторної реакції – умовнорефлекторного руху.

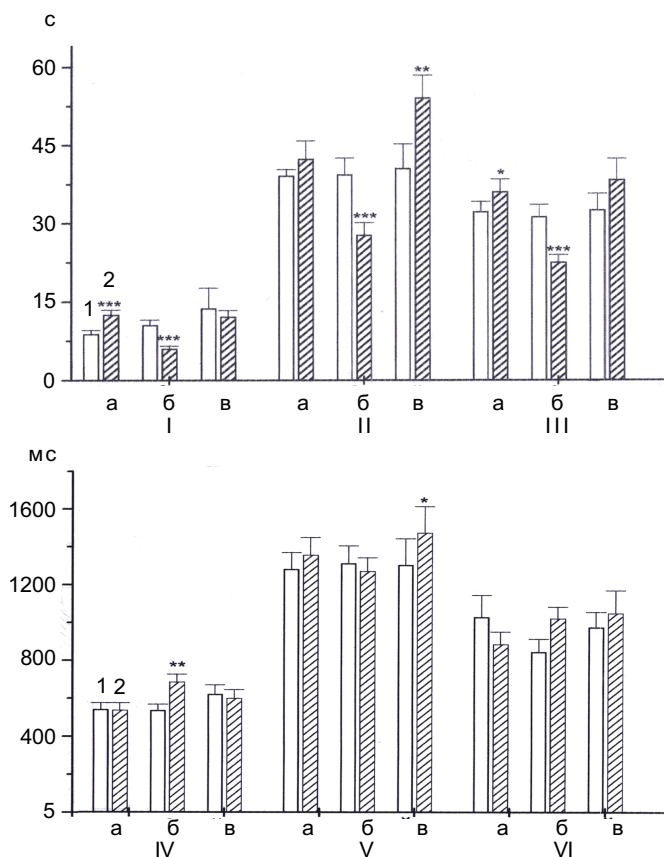


Рис. 5. Зміни фонової та викликанної імпульсної активності, а також латентного періоду умовного рефлексу 21 нейрона в контролі та під час аплікації дофаміну або МСРГ окремо та разом: 1 – контроль, 2 – дослід; а – дофамін, б – МСРГ, в – дофамін і МСРГ; I – фонова активність, II – число імпульсів у відповіді, III – число імпульсів за 1 с, IV – латентний період імпульсної реакції, V – тривалість імпульсної реакції, VI – латентний період руху

Отже, можна припустити, що гальмівний вплив дофаміну в корі на гальмівні інтернейрони та їх синаптичні закінчення на тілах пірамідних клітин зменшує їх гальмівний вплив на тіла пірамідних нейронів. Тому фонові та викликані активності останніх збільшуються при аплікації дофаміну або амантадину. При аплікації блокаторів дофаміну, сульпіриду або SCH 23390 вплив дофамінергічних нейронів на гальмівні інтернейрони зменшується, вони підвищують свою ефективність, і імпульсна активність пірамідного нейрона пригнічується.

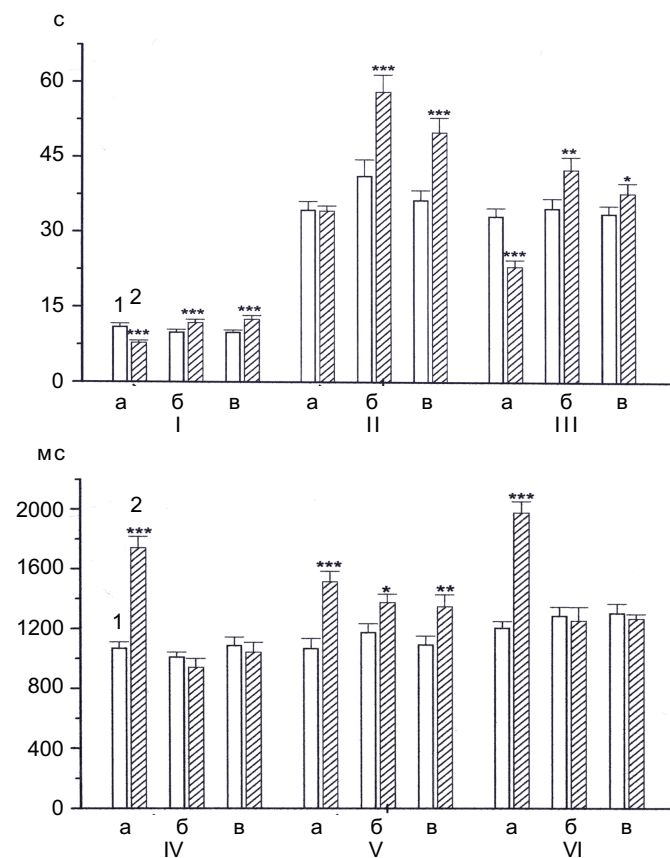


Рис. 6. Зміни фонові та викликані імпульсна активності 22 нейронів сенсомоторної кори та зміни латентного періоду умовного рефлексу під час окремої та сумісної іонофоретичної аплікації бікукуліну та антагоніста D1-рецепторів SCH 23390: 1 – контроль, 2 – дослід; а – SCH 23390, б – бікукулін, в – SCH 23390 і бікукулін; I – фонові активності, II – число імпульсів у відповіді, III – число імпульсів за 1 с, IV – латентний період імпульсної реакції, V – тривалість імпульсної реакції, VI – латентний період руху

Що події розгортаються саме за таким сценарієм підтверджують результати дослідів з аплікацією блокатора ГАМКергічної передачі бікукуліну та аплікації блокатора дофаміну SCH 23390. Водночас як аплікація SCH 23390, так і сульпіриду, пригнічує фонові активності, зменшує частоту імпульсів під час реакції і подовжує її в часі, призводить до достовірного збільшення латентного періоду імпульсної реакції та умовнорефлекторного руху, бікукулін навпаки, підвищує фонові і викликану активність нейрона, не впливаючи суттєво на латентний період імпульсної реакції та умовного рефлексу. Але це не заважає саме бікукуліну при одночасній аплікації з SCH 23390, як тільки він заблокує гальмівний вплив на пірамідний нейрон, ліквідувати вплив SCH 23390 і на фонові активності і на частоту імпульсів під час реакції, а також на латентний період самої реакції та відповідного умовнорефлекторного руху.

Саме такі міркування дозволяють дійти висновку, що дофамін, який аплікується в наших дослідів на рівні тіл пірамідних нейронів, пригнічуючи систему гальмівних інтернейронів, підвищує збудливість та ефективність дії пірамідних нейронів сенсомоторної кори головного мозку. Цей ефект дофаміну – зменшення гальмівного впливу на тіла пірамідних клітин через пригнічення активності самих гальмівних нейронів, можливо, є одним із важливих механізмів регуляції функції кори головного мозку при умовнорефлекторній діяльності.

Пригнічення імпульсної активності нейронів і збільшення латентного періоду умовнорефлекторних рухів, викликане за допомогою антагоністів глутаматної передачі AP-4 та MCPG, – явище неприродне. Але воно в реаль-

них умовах може бути викликане за допомогою патологічного зменшення глутаматної передачі або підсилення реальних гальмівних процесів при зменшенні дофамінергічного впливу. Отже, очевидно, що в реальних умовах роль дофаміну в зоні тіл пірамідних нейронів у сенсомоторній корі кішки зводиться до підтримання ефективного, сприятливого для їх функції балансу між процесами збудження та гальмування.

ВИСНОВКИ

1. Дофамін, який у реальних умовах вивільняється в зоні локалізації сом піра-

мідних нейронів, викликає помірне підвищення фоновой та викликаной імпульсної активності пірамідних нейронів сенсомоторної кори і мало впливає на латентний період умовнорефлекторної моторної реакції.

2. Зменшення впливу дофаміну при аплікації сульпіриду та SCH 23390 супроводжується пригніченням фоновой та викликаной імпульсної активності та збільшенням латентного періоду нейронної реакції та умовного рухового рефлексу.

3. Зміни імпульсної активності та латентного періоду умовнорефлекторної реакції, викликані антагоністами дофамінових рецепторів, за наявності дофаміну не розвиваються.

4. Іонофоретична аплікація антагоніста глутаматної іонотропної передачі AP-4 або антагоніста глутаматної метаботропної передачі MCPG пригнічує фонову та викликану імпульсну активність, збільшує латентний період імпульсної відповіді, а також, в окремих випадках, латентного періоду умовнорефлекторного руху.

5. Ефекти, викликані аплікацією глутаматних антагоністів, усуваються при їх одночасній аплікації з дофаміном.

6. Антагоніст ГАМК-рецепторів бікукулін при сумісній аплікації з блокатором глутамату MCPG або блокатором дофамінергічної передачі SCH 23390 теж усуває їх пригнічувальний ефект на імпульсну активність нейрона та на латентний період умовнорефлекторного руху.

7. Дофамін, який в реальних умовах вивільняється на рівні розташування тіл пірамідних нейронів, через пряме синаптичне пригнічення гальмівних інтернейронів та через пресинаптичне пригнічення їх гальмівних синапсів на тілах пірамідних нейронів стабілізує взаємовідносини

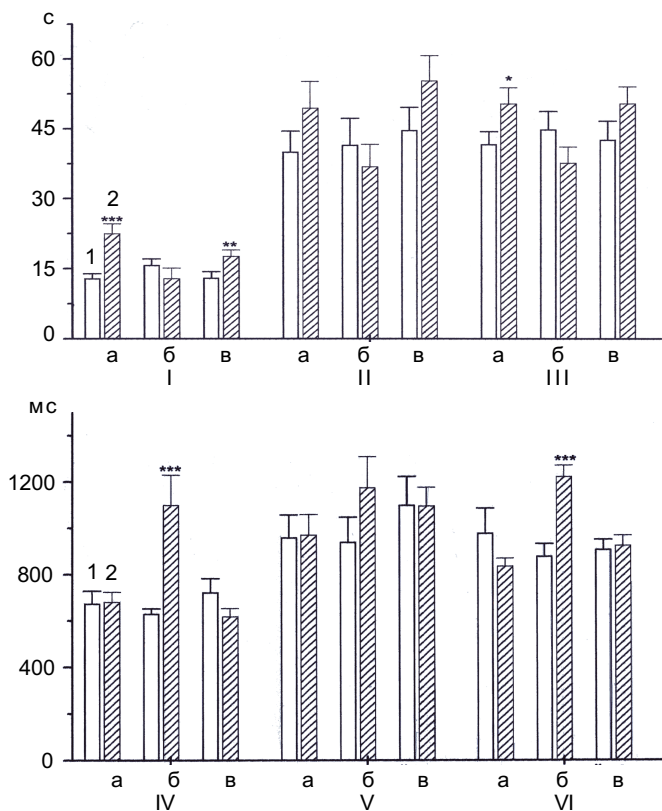


Рис. 7. Сумарні зміни фоновой та викликаной імпульсної активності 17 нейронів і латентного періоду умовнорефлекторних рухів під час окремої та сумісної іонофоретичної аплікації бікукуліну та антагоніста метаботропних глутаматних рецепторів MCPG: 1 – контроль, 2 – дослід; а – бікукулін, б – MCPG, в – бікукулін і MCPG; I – фоновая активність, II – число імпульсів у відповіді, III – число імпульсів за 1 с, IV – латентний період імпульсної реакції, V – тривалість імпульсної реакції, VI – латентний період руху

збудження та гальмування в неокортексі.

Автор висловлює щире подяку за допомогу в виконанні дослідження Паливоди Л.Г. та Большунову Й.Б.

V.M. Storozhuk

INFLUENCE OF DOPAMINE ON THE ACTIVITY OF THE BRAIN SENSORY-MOTOR CORTEX NEURONS DURING CONDITIONED REFLEX

A changes of background and evoked activity of deep cortical layers neurons and latency of the movement in the response to the conditioned stimuli were investigated in cats chronicl experiments during microelectrode iontophoretic local application of dopamine, its antagonists and antagonists of glutamatergic and gabaergic transmission. It was shown, that application of dopamine and others synaptically active substances near soma of pyramidal neurons moderately increased their background and evoked activity and did not significantly change their latency. Application of dopamine antagonists sulpiride and SCH 23390 depressed the background and evoked impulse activity and increased the latency of neuronal reaction and conditioned movements. These effects were completely removed by the application of the same antagonists together with dopamine. Dopamine removed the depressing influence on the background and evoked impulse activity and latency of the conditioned reflexes evoked by application of antagonists of glutamate ionotropic and metabotropic transmission (AP-4 and MCPG). The same stabilized influences were evoked by the iontophoretic application of GABA antagonist bicuculline. It was concluded that effects of dopamine are connected with its local inhibitory influences on the inhibitory interneurons and their synaptic endings on soma of pyramidal neurons.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Косарева В.З. Некоторые количественные данные о структуре сигмовидной извилины коры головного мозга // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1968. – 54. – С. 68–77.
2. Котляр Б.И. Овчаренко Ю.С. Пластичность реакций нейронов сенсомоторной коры на звук, сочетаемый с электрофоретической аппликацией ацетилхолина // Журн. высш. нерв. деятельности. – 1976. – 26, №6. – С. 971–977.
3. Котляр Б. И. Пластичность нервной системы. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986. – 240 с.
4. Серков Ф.Н. Современное состояние проблемы коркового торможения // Физиол. журн. СССР. – 1989. – 35, №6. – С. 101–112.
5. Серков Ф.Н., Гончар Ю.П., Пелевин Ю.М. Характеристика синаптического аппарата теменной ассоци-

- тивной коры (поле 5б) мозга кошки // Нейрофизиология. – 1989. – 21, №2. – С.174–182.
6. Сторожук В.М. Функциональная организация нейронов соматической коры. – К.: Наук. думка, 1974. – 270 с.
7. Сторожук В.М. Дофаминергическая модуляция импульсной активности нейронов сенсомоторной коры при условном рефлекс // Журн. высш. нерв. деятельности. – 2004. – 54, №3. – С. 489–501.
8. Bernardi G., Cherubini E., Marciari M.G. et al. Responses of intracellularly recorded cortical neurons of the iontophoretic application of dopamine // Brain Res. – 1982. – 245. – P 267–274.
9. Ceci A., Brambilla A., Duranti P. et al. Effects of antipsychotic drugs and selective dopaminergic antagonists on dopamine-induced facilitatory activity in prelimbic cortical pyramidal neurons. An in vitro study // Neuroscience. – 1999. – 93. – P 107–115.
10. Gorelova N.A., Yang C.R. Dopamine D1/D5 receptor activation modulate a persistent sodium current in rat prefrontal cortical neurons in vitro // J. Neurophysiol. – 2000. – 84. – P 75–87.
11. Gullidge A.T., Jaffe D.B. Multiple effects of dopamine on layer V pyramidal cells excitability in rat prefrontal cortex // Ibid. – 2001. – 86, № 2. – P. 586–595.
12. Kovelowski C.J. Shneider J.S. Chronic exposure to MPTP causes cognitive disturbances without parkinsonian motor deficits in primates // Soc. Neurosci. – 15. – P. 41.
13. Lidov M.S., Goldman-Rakic P.S., Gallager D.W., Rakic P. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [³H]raclopride, [³H]spiperone and [³H]SCH 23390 // Neuroscience. – 1991. – 40. – P 657–671.
14. Muly E.C., Scigeti K., Goldman-Rakic P.S. D1 receptor in interneurons of macaque prefrontal cortex: distribution and subcellular localization // J. Neuroscience. – 1998. – 18. – P. 10553.
15. Nishino H., Ono T., Muramoto K. et al. Neuronal activity in the ventral area (VTA) during motivated bar press feeding in the monkey // Brain Res. – 1987. – 413. – P. 302–313.
16. Oscarsson A., Rosen I. Short-latency projection to the cat from skin and muscle afferent in the contralateral forelimb // J. Physiol. – 1966. – 182. – P. 189–210.
17. Sawaguchi T., Goldman-Rakic P.S. Local injection of dopamine antagonist into prefrontal cortex of monkeys induces deficit in memory-guided saccades // Soc. Neurosci. Abstr. – 1989. – 15. – P. 1156.
18. Smiley J.F., Williams S.M., Szigeti K., Goldman-Rakic P.S. Light and electron microscopic characterisation of DA-immunoreactive axons in human cerebral cortex // J. Comparative Neurol. – 1992. – 321. – P. 325–334.
19. Storozhuk V.M., Khorevin V.I., Rozumna N.M. et al. Dopamine modulation of activity of cat sensorimotor cortex neurons during conditioned reflexes // Neuroscience Lett. – 2002. – 330. – P. 171–174.
20. Storozhuk V.M., Khorevin V.I., Rozumna N.M. et al. Dopamine modulation of glutamate metabotropic

- receptors in conditioned reaction of sensory motor cortex neurons of the cat // *Neuroscience Let.* – 2004. – **356**. – P. 127–130.
21. Vincent S.L., Khan Y., Benes F.M. Cellular colocalization of dopamine D1 and D2 receptors in rat medial prefrontal cortex // *Synapse.* – 1995. – **330**. – P.112.
22. Yang C.R., Seamans J.K., Gorelova N. Electrophysiological and morphological properties of layers V-VI principal pyramidal cells in rat prefrontal cortex in vitro // *J. Neuroscience.* – 1996. – **16**. – P. 1904.
23. Zhou F.M., Hablitz J.J. Dopamine modulation of membrane and synaptic properties of interneurons in rat cerebral cortex // *J. Neurophysiology.* – 1999. – **81**. – P. 967–976.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 26.04.2004