

В.І. Хорєвін

## Вплив іонофоретично аплікованих L-ДОФА та кетаміну на імпульсну активність нейронів соматомоторної кори під час виконання умовнорефлекторних рухів

*Взаємодію нейрональних NMDA-глутаматних і дофамінових рецепторів було досліджено при іонофоретичній аплікації L-ДОФА та кетаміну до 19 поодиноких нейронів соматомоторної ділянки кори мозку котів, які виконували оперантний рефлекс постанови передньої кінцівки на підпору. L-ДОФА спричиняв генерацію 8–12 імпульсів, що призводило до вірогідного збільшення загальної кількості імпульсів, пов'язаних з рухами, і невірогідно зменшував потужність або середню кількість імпульсів в умовній реакції. Ефекти кетаміну на викликану імпульсну активність були різноспрямованим, призводячи у більшості випадків (16 спостережень) до вірогідного збільшення потужностей відповідей, а у трьох клітин – до пригнічення розрядів, пов'язаних з рухами. Передбачається, що полегшення умовних відповідей пов'язано з блокуванням NMDA-глутаматергічної передачі до гальмівних внутрішньокіркових клітин, тоді як пригнічення умовних відповідей кіркових клітин зумовлено блокуванням NMDA-глутаматергічної передачі до пірамідальних нейронів. Загальна кількість імпульсів, пов'язаних з виконанням рухів, при сумісній аплікації двох речовин була вірогідно більшою порівняно з ефектами лише L-ДОФА. Наведені результати свідчать, що NMDA-глутаматергічна передача, яка відіграє важливу роль у формуванні відповідей кіркових нейронів при виконанні поведінкових реакцій, може модулюватися L-ДОФА.*

*Ключові слова: нейрон, кора головного мозку, імпульсна активність, L-ДОФА, кетамін, кондиціонування.*

### ВСТУП

Взаємодія збудження та гальмування – основа всіх поведінкових актів. Передбачається, що під час виконання поведінкових актів у нейронних ланцюгах головного мозку відбуваються пластичні перебудови, які формують нейрофізіологічний базис пам'яті та навчання. Основу таких пластичних процесів складають зміни в глутаматних синапсах, які забезпечують передачу збудження у головному мозку ссавців, передусім у NMDA-глутаматних рецепторах [7, 20]. Разом з тим значну роль у формуванні поведінкових актів відіграють моноамінергічні системи мозку, серед яких

дофамінергічним системам приділяють значну увагу [1, 3, 26]. Це зумовлено можливою причетністю цих моноамінергічних систем до так званої підкріплювальної системи мозку [31] та нейронних механізмів формування уваги [4, 12]. Але механізми взаємодії глутаматергічної та дофамінергічної систем мозку в нейронах соматомоторної кори при виконанні поведінкових актів досліджено недостатньо. L-ДОФА, який є природним попередником дофаміну та одним з розповсюджених препаратів для лікування хвороби Паркінсона, може взаємодіяти з глутаматними рецепторами [16]. Показано, що системне використання неконкурентних антагоністів глутаматних

© В.І. Хорєвін

NMDA-рецепторів і L-ДОФА зменшує акінезію у мишей з пошкодженою нейротоксином метил-феніл-тетрогідроперидином (МФТП) дофамінергічною системою [11].

Мета роботи – з'ясувати вплив мікроіонофоретично аплікованого L-ДОФА на розряди, пов'язані з виконанням умовно-рефлекторних рухів, а також при іонофорезі кетаміну, який є неконкурентним антагоністом глутаматних NMDA-рецепторів.

## МЕТОДИКА

Робота виконана на п'яти кішках масою 2,5–4,0 кг. Вироблення умовного рефлексу постанови передньої конралатеральної домісця реєстрації кінцівки на підпору, оперативна підготовка тварин, особливості відведення імпульсної активності та аплікації фізіологічно активних речовин до поодиноких кіркових нейронів у кішок, що виконували умовно-рефлекторний рух у відповідь на звукове клацання, а також особливості аналізу отриманих результатів наведені в попередніх працях [3, 23, 26]. Після вироблення інструментального рефлексу постанови передньої кінцівки на підпору у відповідь на звукове клацання під нембуталовим (40 мг/кг, внутрішньоочеревинно) або кетаміновим (80 мг/кг, внутрішньоочеревинно) наркозом в трепанаційному отворі над кірковою проекцією передньої кінцівки в конралатеральній соматомоторній зоні кори головного мозку (поле 4) протакрилом фіксували канюлю для мікроманіпулятора. Через 10–12 діб після хірургічного втручання починали реєстрацію імпульсної активності від поодиноких нейронів соматомоторної кори за допомогою тристовбурних скляних мікропіпеток з загальним діаметром кінчика 5 мкм. Стовбур для реєстрації заповнювали 3 М NaCl, а два інших, які використовували для мікроаплікації фармакологічних речовин іонофорезіум, заповнювали L-ДОФА (0,5 моль/л, рН 4,0) та кетаміном (0,18 моль/л, рН 5,0) відповідно. В обох випадках ці

фармакологічні препарати виводили як катіони струмом іонофорезу позитивної полярності (+20 нА). Для запобігання витоку фармакологічних речовин з обох стовбурів у вихідному стані та в перервах між сесіями іонофорезу до них постійно прикладали так званий струм підпору, який мав зворотний напрямок (-10 нА) відносно струму іонофорезу. Протокол вивчення впливу фармакологічних речовин на імпульсну активність кіркових нейронів складався з семи серій. У кожній серії реєстрували 10–12 реалізацій тривалістю 30 с кожна. Перша, третя, п'ята та сьома серії були контрольними, а речовини аплікували в другій, четвертій і шостій серіях протягом 4 с через 2 с після початку реалізації, а саме L-ДОФА – в другій серії, кетамін – в четвертій, L-ДОФА та кетамін – у шостій. Аналіз впливу зазначених фармакологічних агентів на імпульсну активність поодиноких нейронів здійснювали на підставі змін у таких показниках, як середня частота фонові імпульсної активності, потужність умовної реакції та загальна кількість імпульсів, пов'язаних з виконанням умовних рухів. Середня частота фонові імпульсної активності кіркових клітин була оцінена протягом перших 2 с кожної реалізації, тобто тоді, коли не було іонофоретичного виведення досліджуваних речовин. Потужність умовної реакції дорівнювала середньому значенню кількості імпульсів в умовній відповіді, яке перевищувало середнє значення фонові імпульсної активності на подвоєне значення її дисперсії. Це статично доводило відмінність фонові та викликані імпульсних активностей. Загальна кількість імпульсів, пов'язаних з виконанням умовних рухів, дорівнювала середньому значенню кількості імпульсів, які генерували кіркові нейрони протягом 50–3000 мс після звукового подразника. Ефект речовин оцінювали порівнянням середніх значень указаних показників імпульсної активності, а також латентних періодів і тривалостей імпульсних реакцій у вихід-

ному стані та при дії речовин з використанням парного двовибіркового критерію t Стьюдента. Різницю між експериментальними результатами вважали статистично значущою при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

Вплив мікроіонофоретичної аплікації як L-ДОФА, так і кетаміну на імпульсну активність було досліджено у 19 нейронів соматомоторної кори ненаркотизованих кішок, які перебували у стані активного неспання та виконували постанову контралатеральної до місця реєстрації передньої кінцівки на підпору у відповідь на умовний подразник. Для аналізу були відібрані тільки фоново активні клітини, які протягом усієї процедури дослідження (70–80 хв) генерували потенціали дії позитивно-негативної полярності з відносно постійною їх амплітудою не менше ніж 200–300 мкВ.

Аплікація L-ДОФА у окремо взятих кіркових нейронів викликала значні зміни фонової імпульсної активності у вигляді збільшення частоти розрядів, на що вказують інші автори [24]. Середня частота розрядів фонової імпульсної активності всіх досліджених нейронів при дії L-ДОФА збільшувалася на 18 %, з  $9,2 \pm 1,7$  до  $11,0$  імп./с  $\pm 1,6$  імп./с ( $P > 0,05$ ). У половини клітин спостерігали генерацію груп імпульсів з 8–12 потенціалів дії (бурстів), особливо в останніх реалізаціях іонофорезу L-ДОФА та протягом перших 3–5 хв після закінчення цієї процедури. Це призводило до того, що в контрольній серії після аплікації L-ДОФА збільшувалася середня частота розрядів фонової імпульсної активності на 42 % відносно вихідного стану до  $13,1$  імп./с  $\pm 2,4$  імп./с ( $P > 0,05$ ). В цей час нейрони часто втрачали здатність генерувати розряди, пов'язані з умовнорефлекторними рухами, і розряджалися у своєму власному ритмі у вигляді бурстів. Це могло бути результатом генерації групи потенціалів дії, яка складалася з 8–12 імпульсів і

протягом перших 2 с реалізації спричиняла збільшення варіабельності фонової імпульсної активності, що за нашим критерієм визначення нейронної відповіді призводило до зменшення потужності відповідей. Загалом для всієї сукупності клітин під дією L-ДОФА потужність відповідей, тобто середня кількість імпульсів в одній відповіді на звукове клацання, зменшилася на 20 % з  $10,7 \pm 1,9$  до  $8,6$  імп.  $\pm 1,3$  імп. ( $P > 0,05$ ). Водночас загальна кількість імпульсів, пов'язаних з умовнорефлекторними рухами, вірогідно збільшувалася ( $P < 0,05$ ) як при дії L-ДОФА з  $18,6 \pm 2,5$  до  $20,4$  імп.  $\pm 3,0$  імп., так і в контрольній серії ( $24,2$  імп.  $\pm 2,9$  імп.) за 10 хв після закінчення аплікації цього агента відносно вихідного стану ( $P < 0,01$ ). Не виявлено вірогідних відмінностей при дії L-ДОФА в середніх значеннях латентних періодів імпульсних реакцій і їх тривалості.

При дії кетаміну, на відміну від аплікації L-ДОФА, не спостерігали генерації групових розрядів. Середня частота розрядів фонової імпульсної активності  $14,0$  імп./с  $\pm 2,5$  імп./с у всіх 19 клітин при іонофорезі кетаміну практично ( $P > 0,05$ ) не відрізнялася від подібного значення імпульсної активності в попередній серії, тобто в контролі за 10 хв після закінчення аплікації L-ДОФА ( $13,1$  імп./с  $\pm 2,4$  імп./с).

Однак характеристики розрядів, пов'язаних з виконанням умовних рухів, при іонофорезі кетаміну були відмінними у двох групах нейронів. В одній групі, яка складалася з 16 нейронів, спостерігали збільшення потужності відповідей, яка для цієї сукупності становила 149 % порівняно з контролем за 10 хв після закінчення іонофорезу L-ДОФА, в другій групі нейронів (три спостереження) кетамін спричиняв або повне пригнічення інтенсивності відповідей, або зменшення в 20 разів загальної кількості імпульсів. Тому інші характеристики імпульсних реакцій цих двох груп клітин розглянуті окремо. Репрезентативні приклади перистимульних гістограм умовних реакцій у контролі та при дії фармако-

логічних агентів для кожної групи нейронів наведені на рис. 1, I та II відповідно.

Фонова імпульсна активність нейронів, де кетамін збільшував потужність умовних відповідей, у вихідному стані ( $9,1 \text{ імп./с} \pm 2,1 \text{ імп./с}$ ) і контрольних серіях була майже вдвічі меншою порівняно з відповідним показником у трьох нейронів, де спостерігали пригнічувальний ефект кетаміну, у яких середнє значення фонові імпульсної активності у вихідному стані було  $15,9 \text{ імп./с} \pm 6,1 \text{ імп./с}$  (рис. 2, I, а та 2, II, а ).

У клітин зі збільшенням відповідей їх потужність при дії кетаміну вірогідно збільшувалася ( $P < 0,05$ ) до  $20,1 \pm 2,6$  порівняно з  $13,5 \text{ імп.} \pm 2,5 \text{ імп.}$  у контрольній серії (див. рис. 2, I, б). Достовірна різниця встановлена між значеннями потужностей відповідей при іонофорезі кетаміну і L-ДОФА ( $P > 0,01$ ), а також при сумісному іонофорезі L-ДОФА і кетаміну та L-ДОФА ( $P > 0,01$ ; див. рис. 2, I, б).

Загальна кількість імпульсів в умовній реакції при цьому протоколі аплікації

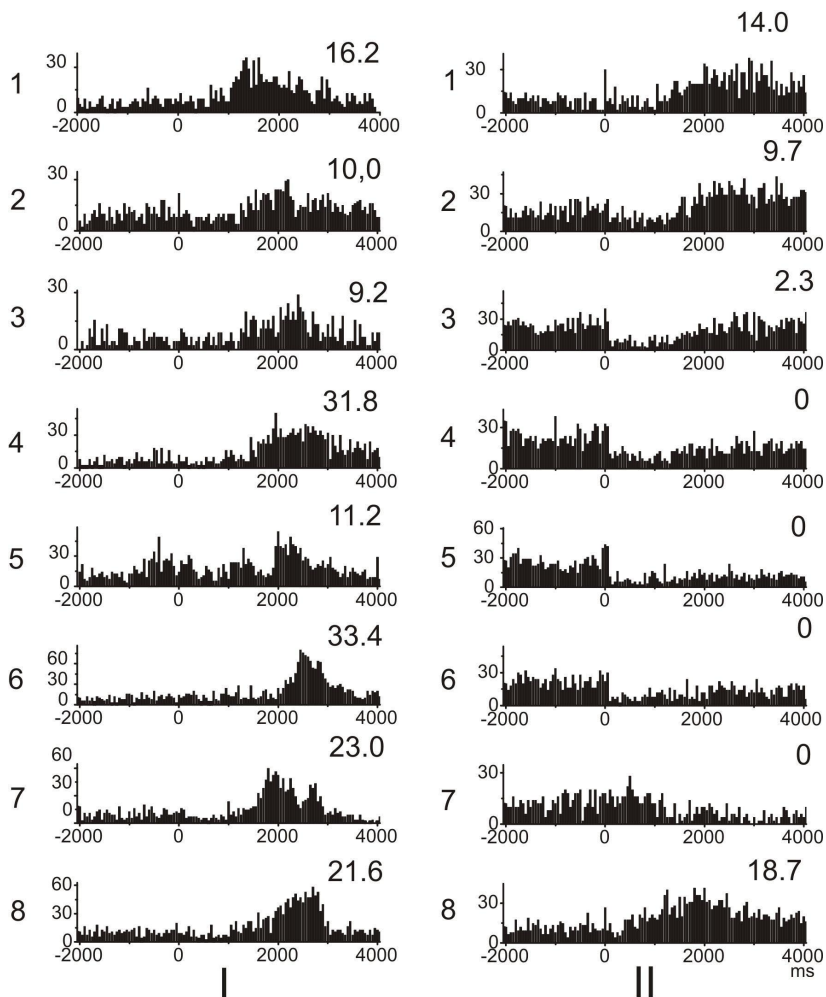


Рис. 1. Імпульсна активність двох нейронів соматомоторної кори котів під час виконання умовних рухів з полегшувальними (I) та пригнічувальними (II) ефектами іонофоретично аплікованих L-ДОФА та кетаміну на умовні відповіді: 1 – контроль, 2 – L-ДОФА, 3 – контроль після L-ДОФА, 4 – кетамін, 5 – контроль після кетаміну, 6 – L-ДОФА та кетамін, 7 та 8 на I – контроль після аплікації L-ДОФА та кетаміну через 5 та 10 хв, на II – контроль через 10 та 45 хв. Цифри в кінці кожної гістограми – кількість імпульсів в умовній реакції нейрона. За віссю ординат – кількість імпульсів, за віссю абсцис – час. Нуль на осі абсцис відповідає моменту умовного звукового клацання

фармакологічних речовин у клітин з полегшувальним ефектом кетаміну шаблеподібно зростала з  $18,4 \text{ імп.} \pm 2,8 \text{ імп.}$  у вихідному стані до  $30,2 \pm 3,6$  при сумісній дії двох речовин (див. рис. 2, I,в) і до значень  $22,4 \pm 3,3$  у контрольній серії після одночасного прикладання двох агентів. Вірогідну відмінність ( $P < 0,05$ ) між значеннями попереднього контролю та ефектом аплікації була відзначено тільки для

L-ДОФА, тоді як при аплікації кетаміну та одночасного іонофорезу двох речовин достовірної різниці не встановлено відносно попереднього контролю. Знайдені вірогідні відмінності ( $P > 0,01$ ) між загальною кількістю імпульсів в умовній реакції в першій контрольній серії та наступними серіями з третьої по шосту, крім останньої контрольної серії. Таке поступове збільшення загальної кількості імпульсів в умовній

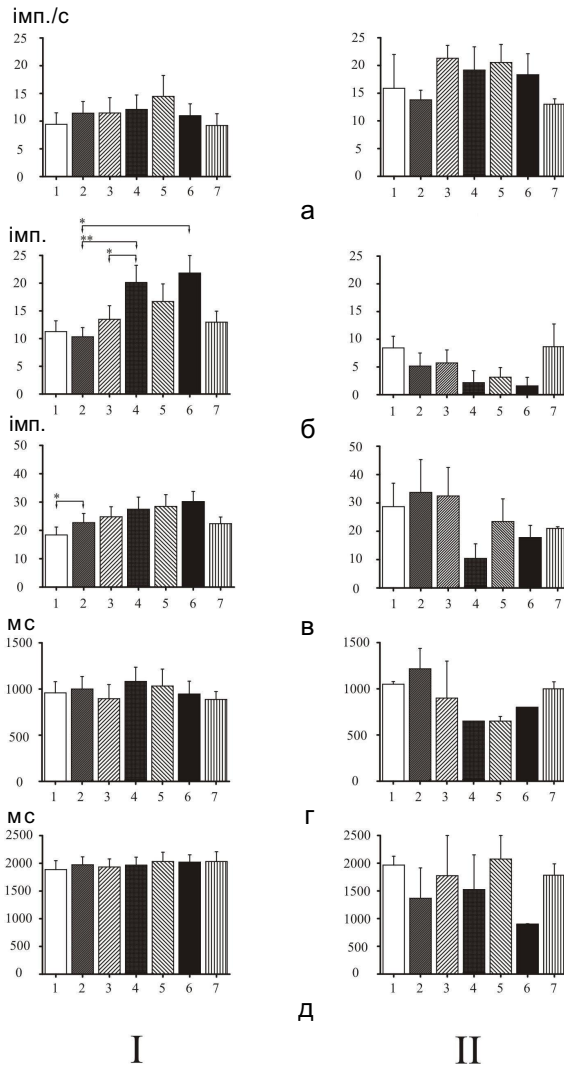


Рис. 2. Сумарні середні значення умовних реакцій з похибкою середнього у двох груп нейронів соматомоторної кори котів с полегшувальними (I) та пригнічувальними (II) ефектами кетаміну на потужність умовних відповідей: а – середня частота фонові імпульсної активності, б – потужність умовної нейронної реакції, в – загальна кількість імпульсів, пов’язаних з виконанням руху передньої кінцівки до підпори, г – латентний період умовної нейронної реакції, д – тривалість умовної нейронної реакції; 1 – контроль, 2 – L-ДОФА, 3 – контроль після L-ДОФА, 4 – кетамін, 5 – контроль після кетаміну, 6 – L-ДОФА та кетамін, 7 – контроль після L-ДОФА та кетаміну. \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$

реакції під час аплікації L-ДОФА, кетаміну й одночасного використання двох речовин може свідчити про тривалі слідові ефекти зазначених агентів на збудливість кіркових нейронів при виконанні умовних рухів. Вірогідних відмінностей середніх значень латентних періодів і тривалостей умовних відповідей не встановлено (див. рис. 2, I, г, д).

У групі з трьох клітин, де кетамін зменшував потужність відповідей, не виявлено вірогідних відмінностей між середніми значеннями показників імпульсної активності в контролі та при дії речовин, що зумовлено малою кількістю спостережень (див. рис. 2, II). Однак імпульсна активність окремих клітин значно змінювалася під впливом іонофорезу кетаміну та L-ДОФА. Зменшення потужності відповідей для цих клітин спостерігали вже під час дії L-ДОФА з  $8,4 \text{ імп.} \pm 2,1 \text{ імп.}$  у попередній контрольній серії до  $5,2 \text{ імп.} \pm 2,4 \text{ імп.}$  і в контролі після її закінчення (див. рис. 2, I, б), хоча загальна кількість імпульсів, пов'язаних з виконанням умовних рухів в цих серіях навіть дещо збільшувалася (див. рис. 2, I, в). Однак при іонофорезі кетаміну спостерігали зменшення потужності умовних відповідей до  $2,2 \pm 2,2$  порівняно з  $5,7 \text{ імп.} \pm 2,3 \text{ імп.}$  у контролі та загальної кількості імпульсів, пов'язаних з умовними рухами, з  $32,4 \text{ імп.} \pm 10,1 \text{ імп.}$  у контролі до  $10,4 \text{ імп.} \pm 5,2 \text{ імп.}$  при дії кетаміну. Сумісна дія L-ДОФА та кетаміну призводила в порівнянні з кетаміном до ще більшого зменшення потужності відповідей (див. рис. 2, II, б) і до зменшення загальної кількості імпульсів, пов'язаних з умовними рухами (див. рис. 2, II, в). Поновлення значень імпульсної активності після закінчення серій іонофорезу у цих трьох нейронів було повільнішим порівняно з більшістю клітин, де кетамін полегшував умовні відповіді, і потребувало близько 45 хв.

У розглянутій групі з трьох клітин під час іонофорезу та після нього збуджувальна

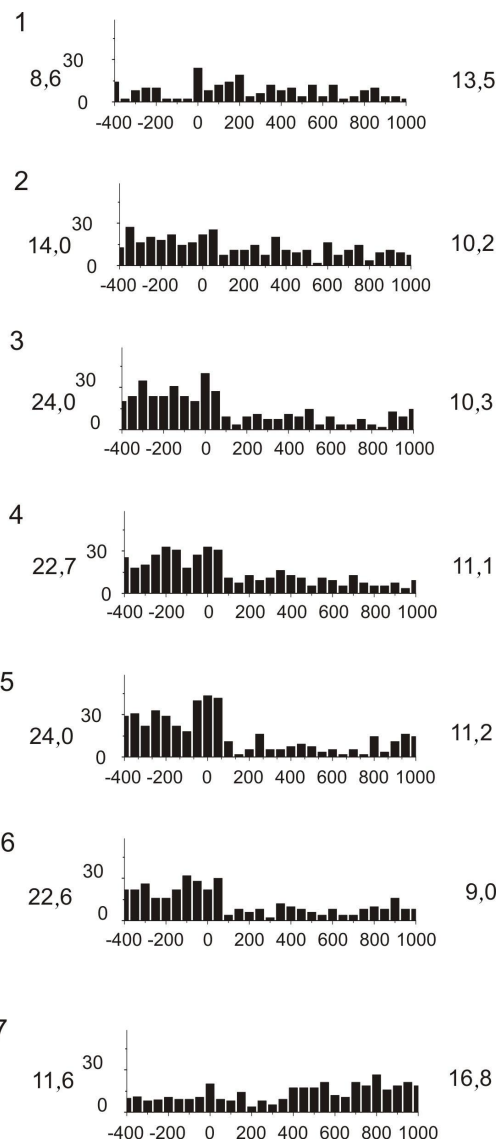


Рис. 3. Імпульсна активність одного нейрона соматомоторної кори кішки під час виконання умовних рухів з пригнічувальним ефектом іонофоретично аплікованих L-ДОФА та кетаміну на умовні відповіді. Використані результати з рис. 1, II з меншою епохою аналізу відносно відповідей, побудовані від умовного подразника (звукове клацання): 1 – контроль, 2 – L-ДОФА, 3 – контроль після L-ДОФА, 4 – кетамін, 5 – контроль після кетаміну, 6 – L-ДОФА та кетамін, 7 – контроль через 45 хв після закінчення іонофорезу двох агентів. Цифри на початку гістограм – середнє значення фонові імпульсної активності в цій серії, а цифри в кінці гістограм – середнє значення імпульсної активності за перші 1000 мс після звукового клацання. За віссю ординат – кількість імпульсів, за віссю абсцис – час. Нуль на осі абсцис відповідає моменту умовного звукового клацання

реакція поступово перетворювалася на гальмівну, що продемонстровано на прикладі однієї з цих клітин (рис. 3). Частота розрядів за першу секунду після умовного подразника, починаючи з другої серії під час аплікації L-ДОФА (див. рис. 3, 2) і в наступних серіях поступово ставала меншою порівняно з частотою фонові імпульсної активності, яка більше ніж удвічі збільшувалася відносно її значення в першій серії. Одночасно з цим зникало збудження та виникало пригнічення розрядів, яке мало таку саму латентність (100 мс), як і збудження в першій серії (див. рис. 3, 4-6). У контрольній серії через 45 хв після закінчення сесій іонофорезу частота розрядів за першу секунду після умовного подразника ставала більшою порівняно з частотою фонові імпульсної активності (див. рис. 3, 7) і починалось поновлення розрядів, пов'язаних з виконанням умовних рухів.

## ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Відомо, що мікроіонофорез L-ДОФА до поодиноких нейронів соматомоторної кори в умовах, подібних до використаної в цій роботі експериментальної процедури, може спричиняти як полегшувальний, так і пригнічувальний ефекти [24]. Подібна різноспрямованість була встановлена і в дослідженій сукупності кіркових нейронів. Так, 14 з 19 клітин зменшували потужність відповідей під час іонофорезу L-ДОФА, тоді як у решти клітин – кількість розрядів у умовній відповіді збільшувалася.

Суперечливість у поглядах щодо дії дофаміну та L-ДОФА на збудливість нейронів головного мозку, давно існує в літературі. Повідомляється, що дофамін може як збільшувати [6, 18, 21, 22], так і зменшувати збудливість нейронів кіркових і підкіркових структур головного мозку [9, 10]. Подібні протиріччя існують в літературі і щодо ефектів дофаміну, які спостерігали в дослідах, виконаних *in vivo* на

нейронах переднього мозку при іонофоретичній його аплікації. При застосуванні іонофоретичної аплікації дофаміну одні автори встановили збільшення збудливості кіркових і стріатних нейронів [5], тоді як інші автори доводять протилежне [19]. Це пов'язують з тим, що дофамін може діяти як безпосередньо на певну клітину, так і опосередковано на інші нервові клітини, переважно через ГАМК-ергічні гальмівні нейрони [9, 19, 25].

Зазначена строкатість в ефектах дофаміну може бути пов'язаною з наявністю двох основних типів дофамінових  $D_1$ - і  $D_2$ -рецепторів, які локалізовані як на пре-, так і на постсинаптичних нейронах, а також протилежними впливами цих рецепторів на нейронну збудливість [13]. Зміни імпульсної активності під час іонофорезу L-ДОФА можливо зумовлені також дією цього природного агента як нейротрансмітера безпосередньо на катехоламінові рецептори. Таке припущення обговорюється в літературі [14, 15] і базується на даних щодо полегшення виділення норадреналіну та дофаміну в зрізах стріатума у щурів при аплікації L-ДОФА в наномолярних концентраціях в умовах блокади активності ароматичної L-декарбоксілази, яка перетворює L-ДОФА в дофамін. Цей *in vivo*-ефект L-ДОФА блокувався антагоністом L-ДОФА L-ДОФА-метил-ефіром [16].

Наявність діаметрально протилежних ефектів кетаміну щодо його впливу на умовну відповідь у двох груп кіркових нейронів можна пояснити різним місцем дії цього неконкурентного антагоніста НМДА-глутаматергічної передачі. В одному випадку, коли у більшості клітин при іонофорезі кетаміну полегшувалися умовні відповіді, цей блокатор, можливо, діяв переважно на гальмівні проміжні нейрони, зменшуючи їх вплив на клітину, імпульсну активність якої реєстрували. Це призводило до підвищення збудливості нейронів у вигляді збільшення як потужностей умовних відповідей, так і загальної кількості

розрядів, пов'язаних з виконанням умовних рухів. Наведені результати щодо полегшувального впливу кетаміну на нейронні умовні відповіді збігаються з літературними даними щодо полегшувальних ефектів цього блокатора NMDA-глутаматергічної передачі на відповіді кіркових нейронів *in vivo* [2] та збуджувальну дію таких агентів на нейрони енторінальної кори *in vitro* [28]. Водночас гальмівний ефект кетаміну на досліджувальний нейрон, можливо, був мінімальним через те, що кінчик стовбура мікропіпетки для реєстрації імпульсної активності був досить далеко від нього. На користь цього припущення свідчить те, що амплітуда потенціалів дії, які відводилися від нейронів з полегшувальними ефектами кетаміну, становила 250–400 мкВ і була відносно стабільною протягом усього досліду. Домінування кількості клітин з полегшувальними ефектами кетаміну (16 спостережень з 19 обстежених клітин) також свідчить на користь того, що кетамін діяв переважно в просторі навколо нейрона, а не безпосередньо на нього. Деяке підсилення полегшувального ефекту кетаміну при одночасній аплікації його з L-ДОФА, можливо, є результатом взаємодії між глутаматними та дофаміновими рецепторами, що відповідає літературним даним щодо підсилення дофаміном відповідей, які викликані NMDA в нейронах V шару префронтальної кори [27, 30].

Пригнічувальні ефекти кетаміну на умовні відповіді у незначній кількості нейронів (3 з 19) пов'язані, можливо, з його безпосередньою блокувальною дією як антагоніста NMDA-глутаматергічних рецепторів на збуджувальну глутаматергічну передачу з пресинаптичних аферентів до досліджувального нейрона. На користь цього свідчить значна амплітуда потенціалів дії (більше ніж 1,5 мВ) у таких нейронів, що може вказувати на близьке розташування кінчика мікропіпетки відносно досліджувального нейрона.

Розщеплення умовної відповіді кіркових нейронів при дії кетаміну, тобто зникнення збуджувального компонента відповіді при розвитку гальмівного, може свідчити про існування різних NMDA-глутаматергічних шляхів до пірамідальних і гальмівних нейронів в соматомоторній корі. Це може вказувати на те, що у експериментальних тварин, які перебувають у стані активного неспання, імпульсація через NMDA-глутаматергічні аференти надходить окремо до дендритів пірамідального нейрона [7] та гальмівних клітин, які оточують цей нейрон.

Наведені результати свідчать, що NMDA-глутаматергічна передача, яка відіграє важливу роль у формуванні відповідей нейронів соматомоторної кори при виконанні поведінкових реакцій, може модулюватися при дії на дофамінові рецептори.

**В.И. Хоревин**

#### **ВЛИЯНИЕ ИОНОФОРЕТИЧЕСКИ АППЛИЦИРОВАННЫХ L-ДОФА И КЕТАМИНА НА ИМПУЛЬСНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ СОМАТОМОТОРНОЙ КОРЫ ВО ВРЕМЯ ВЫПОЛНЕНИЯ УСЛОВНОФЛЕКТОРНЫХ ДВИЖЕНИЙ**

Взаимодействие NMDA-глутаматных и дофаминовых нейронных рецепторов было исследовано при ионофоретической аппликации L-ДОФА и кетамина к 19 одиночным корковым нейронам соматомоторной коры кошек, выполнявших оперантный рефлекс постановки передней контралатеральной лапы на опору. L-ДОФА, вызывая генерацию 8–12 импульсов, приводила в исследованных нейронах к достоверному увеличению общего количества импульсов, связанных с движениями, и недостоверно уменьшала мощность или среднее количество импульсов в условной реакции. Эффекты кетамина на вызванную импульсную активность были разнонаправленным, приводя в большинстве случаев (16 наблюдений) к достоверному увеличению мощностей ответов, а у трех клеток – к угнетению разрядов, связанных с движением. Предполагается, что облегчение условных ответов корковых клеток при ионофоретической аппликации кетамина связано с блокированием NMDA-глутаматергической передачи к тормозным внутрикорковым нейронам, тогда как угнетение условных ответов корковых



клеток обусловлено блокированием NMDA-глутаматергической передачи к этим нейронам. Общее количество импульсов, связанных с выполнением движения, при совместной аппликации двух веществ была достоверно большей по сравнению с эффектами одной L-ДОФА. Приведенные данные свидетельствуют, что NMDA-глутаматергическая передача, которая играет важную роль в формировании ответов корковых нейронов при выполнении поведенческих реакций, может модулироваться L-ДОФА.

Ключевые слова: нейрон, кора головного мозга, импульсная активность, L-ДОФА, кетамин, кондиционирование.

## V. I. Khorevin

### INFLUENCE OF IONOTOPHORETICALLY APPLIED L-DOPA AND KETAMIN ON THE IMPULSE ACTIVITY OF THE SOMATOMOTOR CORTEX NEURONS DURING THE CONDITIONED PLACING MOVEMENTS

Interactions between the neuronal dopamine and NMDA glutamate receptors were investigated by iontophoresis of L-DOPA and ketamin to 19 single cortical neurons of the somatomotor cortex neurons in cats performing the operant reflex. L-DOPA producing bursts of 8-12 impulses that led to the significant increase of the total number of spikes related to the movements and insignificant decreased the power or the average number of spikes in a conditional response. Effects of ketamin on impulse activity were multidirectional resulting in most cases (16 cells) in the significant increase of the response power and in other three cells producing the suppression of discharges related to movements. It is supposed that following the ketamin iontophoresis the facilitation of conditional responses was caused by the blocking of the NMDA-glutamatergic transmission to intracortical inhibitory neurons, whereas inhibition of conditioned responses of other cortical cells was produced by blocking NMDA-glutamatergic transmission to pyramidal neurons. The total number of spikes associated with the performance of movements following the joint application of L-DOPA and ketamin was significantly higher compared with the effect of the isolated L-DOPA iontophoresis. These data indicate the NMDA-glutamatergic transmission, which plays an important role in shaping the cortical neuron responses in the performance of behavioral reactions may be modulated by L-DOPA.

Key words: neuron, cerebral cortex, the impulse activity, L-DOPA, ketamin, conditioning.

*O.O. Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Раевский К. С., Сотникова Т. Д., Гайнетдинов Р. Р. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологи-

- гическая регуляция // Успехи физиол. наук. – 1996 – 27, № 4. – С. 3-29.
2. Сторожук В. М., Хоревин В. И., Разумна Н. Н., Вилла А. Е., Титко И. В. Эффекты активации глутаматных ионотропных связей нейронов сенсомоторной коры при условном рефлексе // Журн. высш. нервн. деятельности. – 2002. – 52, № 3. – С. 292 - 301.
3. Сторожук В.М. Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного. Киев, Наукова Думка, 2008. – 112 с.
4. Arnsten A. F. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – 67. – Suppl. 8. – P. 7-12.
5. Bradshaw C. M., Sheridan R. D., Szabadi E. Excitatory neuronal responses to dopamine in the cerebral cortex: involvement of D2 but not D1 dopamine receptors // Br. J. Pharmacol. – 1985. – 86, № 2. – P. 483-490.
6. Ceci A., Brambilla A., Duranti P., Grauert M, Grippa N, Borsini F. Effect of antipsychotic drugs and selective dopaminergic antagonists on dopamine-induced facilitatory activity in prefrontal cortical pyramidal neurons. An in vitro study // Neuroscience. – 1999. – 93, № 1. – P. 107-115.
7. Citri A., Malenka R. C. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms // Neuropsychopharmacology. – 2008. – 33, № 1. – P. 18-41.
8. Conti F. Localization of NMDA receptors in the cerebral cortex: a schematic overview // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1997. – 30, № 5. – P. 555-560.
9. Gullledge A. T., Jaffe D. B. Dopamine decreases the excitability of layer V pyramidal cells in the rat prefrontal cortex // J. Neurosci. – 1998. – 18, № 21. – P. 9139 -9159.
10. Gullledge A.T., Jaffe D. B. Multiple effects of dopamine on layer V pyramidal cell excitability in rat prefrontal cortex // J. Neurophysiol. – 2001. – 86, № 2. – P. 586-595.
11. Fredriksson A., Gentsch C., Archer T. Synergistic interactions between NMDA-antagonists and L-Dopa on activity in MPTP-treated mice // J. Neural Transmission. – 1994. – 97, № 3. – P. 197-209.
12. Horvitz J. C. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events // Neuroscience. – 2000. – 96, № 4. – P. 651-656.
13. Missale C., Nash S.R., Robinson S. W., Jaber M., Caryl M.G. Dopamine receptors: from structure to function // Physiol. Rev. – 1998. – 78, № 1. – P. 189 -225.
14. Misu Y., Goshima Y. Is L-DOPA an endogenous neurotransmitter? // Trends Pharmacol. Sci. – 1993. – 14, № 4. – P. 119-23.
15. Misu Y., Nakamura S., Goshima Y., Yue J.L., Miyamae T., Kubo T. Review on the relationship between nicotinic acetylcholine receptors and dopaminergic neurotransmission in the central nervous system-dopa is an endogenous neuroactive substance // Yakubutsu Seishin Kodo. – 1993. – 13, № 3. – P. 199-210.

16. Miyamae T., Coshima Y., Shimizu M., Shibata T., Kawashima K., Ohshima E., Suzuki F., Misu Y. Some interactions of L-DOPA and its related compounds with glutamate receptors // *Life Science*. – 1999. – **64**, №12. – P. 1045-1054.
17. Muly E.C. III, Szigeti K., Goldman-Rakic P. S. D1 receptor in interneurons of macaque prefrontal cortex: distribution and subcellular localization // *J. Neurosci.* – 1998. – **18**, № 24. – P.10553-10565.
18. Penit-Soria J., Audinat E., Crepel F. Excitation of rat prefrontal cortical neurons by dopamine: an in vitro electrophysiological study // *Brain Res.* – 1987. – **425**, № 3. –P. 263-274.
19. Pirot S., Gorbout R., Mantz J. Tassin J.P., Glowinski J., Thierry A. M. Inhibitory effects of ventral segmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and gabaergic components // *Neuroscience*. – 1992. – **49**, № 4. – P. 857-865.
20. Rebola N., Srikumar B. N., Mulle C. Activity-dependent synaptic plasticity of NMDA receptors // *J. Physiol.* – 2010. – **588**, No. 1. – P. 93-99.
21. Sawaguchi T., Matsumura M., Kubota K. Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex // *J. Neurophysiol.* – 1990 – **63**, № 6. – P. 1385-1400.
22. Shi W. X., Zheng P., Liang X. F., Bunney B.S. Characterization of dopamine-induced depolarization of prefrontal cortical neurons // *Synapse*. – 1997. – **26**, № 4. – P. 415- 422.
23. Storozhuk V. M., Ivanova S. Ph., Stezhka V.V. Analysis of extrathalamic synaptic influences on reactions of sensorimotor cortical neurons during conditioning // *Neuroscience*. – 1992. – **46**, № 3. – P. 605- 615.
24. Storozhuk, V. M., Sanzharovsky, A. V., Busel, B. I. Interaction between DA and Glutamate in the sensorimotor cortex during conditioned placing reaction // *Neuroscience*. – 1998. – **85**, № 2. – P. 347-359.
25. Storozhuk V. M., Khorevin V. I., Rozumna N. N., Villa A. E., Tetko I. V. Dopamine modulation of glutamate metabotropic receptors in conditioned reaction of sensory motor cortex neurons of the cat // *Neurosci. Lett.* – 2004. – **356**, № 2. – P. 127-130.
26. Storozhuk V. M. Dopaminergic modulation of the neuron activity in the cerebral cortex of the wakeful animal // *Crit. Rev. Neurobiol.* – 2008. – **20**, № 1-3. – P.1-141.
27. Tseng K.Y., O'Donnell P. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms // *J. Neurosci.* – 2004. – **24**, № 22. – P.5131-5139.
28. Vaisanen J., Linden A. M., Lasko M., Wong C., Heinemann U., Castr n E. Excitatory action of NMDA receptor antagonists in rat entorhinal cortex and cultured entorhinal cortical neurons // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – **21**, № 1. – P.137-146.
29. Yang C. R., Seamans J.K. Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration // *J. Neurosci.* – 1996. – **16**, № 5, – P. 1922–1935.
30. Wirkner K., Krause T., K les L., Thummler S., Al-Khrasani M., Illes P. D1 but not D2 dopamine receptors or adrenoceptors mediate dopamine-induced potentiation of N-methyl-d-aspartate currents in the rat prefrontal cortex // *Neurosci. Lett.* – 2004. – **372**, № 1-2. – P. 89-93.
31. Wise R.A. Forebrain substrates of reward and motivation // *J. Comp. Neurol.* – 2005. – **493**, № 1. – P. 115-121.

*In-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*  
 E-mail: vkhor@biph.kiev.ua

*Матеріал надійшов до редакції 25.05.2010*