

**ФИЗИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ;  
ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.821.3+612.822.3+612.76

**НМДА-ЗАВИСИМЫЕ И НМДА-НЕЗАВИСИМЫЕ НЕЙРОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ДВИГАТЕЛЬНОЙ КОРЕ КОШКИ, РАСТОРМОЖЕННОЙ БИКУКУЛЛИНОМ, ПРИ ВЫРАБОТКЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПОСТАНОВКИ ЛАПЫ НА ОПОРУ**

© 2002 г. В. И. Майоров

Кафедра высшей нервной деятельности Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Поступила в редакцию 11.01.2001 г.

Принята в печать 14.03.2001 г.

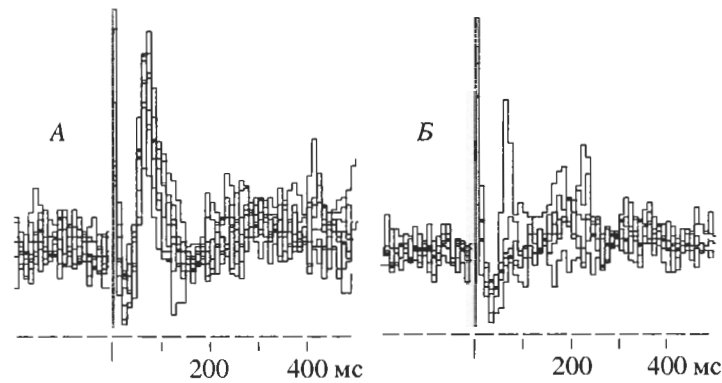
При выработке инструментального условного рефлекса постановки передней лапы на опору регистрировали нейронную активность в двигательной области коры мозга кошки в условиях локального растормаживания за счет спонтанной диффузии блокатора GABA<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина из отводящей микропипетки. Условным сигналом было электрическое раздражение теменной коры пачкой из 3–5 импульсов. Добавление в регистрирующую пипетку 2-амино-5-фосфопентановой кислоты (APV), блокатора NMDA-рецепторов глутамата, приводило к исчезновению вторичных возбудительных компонентов (в постстимульном интервале 30–120 мс) из нейронных реакций в расторможенной коре как на “индифферентное” (до обучения), так и на условное раздражение теменной коры, тогда как возбудительные реакции, связанные с подъемом и постановкой лапы на опору, под влиянием APV заметно не изменялись. Выработка инструментального условного рефлекса сопровождалась увеличением амплитуды ( $p < 0.0006$ ) и длительности ( $p < 0.00002$ ) вторичных ответов и уменьшением их латентного периода ( $p < 0.00002$ ). В некоторых случаях – при упроченном условном рефлексе, вторичные ответы на условное раздражение в расторможенной коре трансформировались в пачки эпилептиформных разрядов. Обсуждается гипотеза о том, что в основе изменения нейронных реакций в расторможенной коре при обучении лежит повышение эффективности горизонтальных (коллатеральных) связей между пирамидными нейронами II–III слоев коры.

После выработки инструментального рефлекса постановки передней лапы на опору в реакциях нейронов двигательной коры кошки на условное раздражение появляются поздние возбудительные компоненты (вторичные ответы), чувствительные к блокаде NMDA-рецепторов глутамата [4]. Такие же по форме вторичные ответы регистрируются в коре необученных наркотизированных кошек, расторможенной блокатором GABA<sub>A</sub>-рецепторов – бикикуллином [2]. Для установления нейрохимического родства этих последних с реакциями, наблюдаемыми после обучения, в настоящей работе изучалось действие 2-амино-5-фосфопентановой кислоты (APV), блокатора NMDA-рецепторов глутамата, на проявляемость вторичных ответов в расторможенной коре. В работе [5] представлены данные об ослаблении (“длительной трансформации”) GABA<sub>A</sub>-зависимого торможения под влиянием тетанизации GABA<sub>A</sub>ергических терминалей. Нельзя ли появление вторичных возбудительных ответов при обучении объяснить ослаблением GABA<sub>A</sub>-зависимого торможения? Для проверки этого предположения нейронную активность до и после выработки условного рефлекса регистрировали на фоне аппликации бикикуллина, что позволяло заранее исключить или уменьшить

возможное влияние фактора ослабления GABA<sub>A</sub>-торможения.

**МЕТОДИКА**

Работа выполнена на пяти бодрствующих кошках (у трех кошек регистрацию производили из одного полушария, у двух – из обоих). Во время опыта животные находились в гамаке с жестко фиксированной головой. В качестве условного сигнала применялось электрическое раздражение теменной коры вблизи задней стенки латерального крыла петлевидной борозды (*s. ansatus*); у необученных кошек относительно продолжительная (до 500 мс, 300 Гц) стимуляция этой области вызывает двигательную реакцию контралатеральной передней лапы, сходную с естественными движениями при протягивании или постановке лапы на опору [1]. Используя пищевое подкрепление, кошек обучали выполнять эту реакцию в ответ на короткую пачку из 3–5 импульсов с амплитудой, в 2–3 раза меньше исходной. Нейронную активность регистрировали впереди от латерального конца крестовидной борозды (*s. cruciatus*) стеклянными микропипетками заполненными концентрированным раствором блокатора GABA<sub>A</sub>-рецепторов – бикикуллина (bicuculline methiodide – BMI,



**Рис. 1.** Перистимульные гистограммы нейронных реакций в двигательной коре мозга необученной кошки. Регистрирующие электроды заполнены раствором биккуллина (*A*,  $n = 7$ ) или смешанным раствором биккуллина и APV (*B*,  $n = 6$ ). По оси абсцисс – время после окончания стимуляции (3 имп, 500 Гц), ширина бина – 10 мс. По вертикали – частота импульсов, имп/с. Калибровка на *B*: 50 имп/с. При наложении гистограммы сдвигались по вертикали так, чтобы совпадали уровни средней частоты предстимульной активности.

“Sigma”, США, 10 мМ в 0.25–1 М NaCl [6]) или смешанным раствором ВМІ и блокатора NMDA-рецепторов APV (“Sigma”, 10 мМ ВМІ + 50 мМ APV в 0.25–1 М NaCl [7, 15]); чтобы обеспечить постоянную диффузию заполняющего раствора, пипетки обламывали до наружного диаметра кончика 15–30 мкм. В перикруциальной двигательной коре кошки такие электроды позволяют отводить высокоамплитудную (до 1 мВ) множественную нейронную активность и фокальный вызванный потенциал. Детали выработки условной реакции, регистрации и анализа нейронной активности и фокальных потенциалов не отличались от описанных ранее [1–4]. Статистический анализ данных проводили в системе “Статистика”.

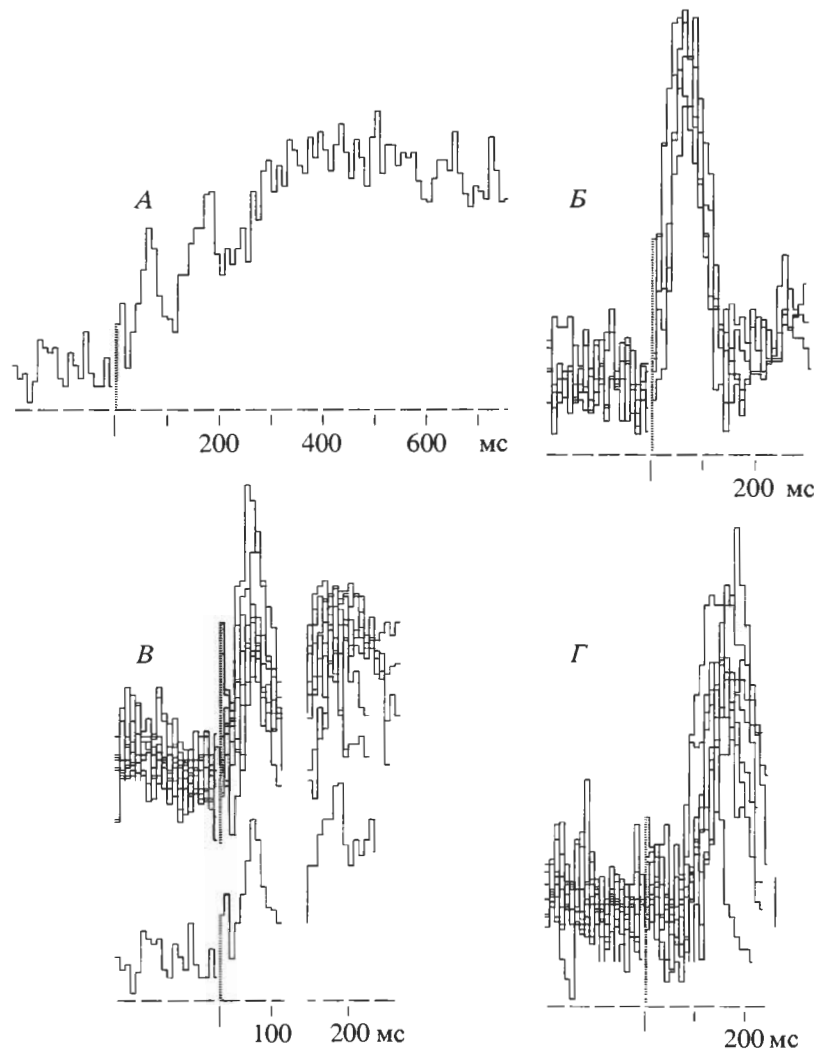
### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диффузия биккуллина (ВМІ) вызывала – в особенности это проявлялось у хорошо обученных животных – локальную генерацию эпилептиформных разрядов в области регистрации в двигательной коре, которые никогда не переходили в генерализованную форму и не имели видимых негативных последствий в поведении животных, за исключением возникающих иногда небольших подергиваний контралатеральной передней лапы.

На рис. 1 показано влияние APV на проявляемость вторичных компонентов нейронных ответов в двигательной коре бодрствующих необученных кошек, расторможенной биккуллином. Регистрация производилась из одного и того же участка коры попеременно электродами, заполненными раствором ВМІ (рис. 1, *A*) или ВМІ + APV (рис. 1, *B*). На рисунке представлены ответы, полученные в семи проходках электродами, заполненными раствором ВМІ (по одному – наибольшему ответу из каждой проходки) и в шести проходках электродами, заполненными смешанным раствором ВМІ + APV. Как видно, добавле-

ние APV в регистрирующую пипетку заметно подавляет проявляемость вторичных ответов под влиянием диффузии ВМІ.

На рис. 2, *A* показан характерный пример нейронной активности, зарегистрированной ВМІ-электродом при выполнении животным инструментального движения в ответ на короткое (здесь 3 импульса) условное раздражение теменной коры. В реакции выделяются первичный (I, 0–20 мс) и вторичный (II, ~30–120 мс) возбудительные компоненты (первичный и вторичный ответы) и относительно медленный возбудительный компонент (III), соответствующий подъему и постановке лапы на опору (двигательный компонент реакции). На переднем фронте двигательного компонента выделяется вспышка возбуждения в интервале ~120–200 мс, которая никогда не наблюдалась при регистрации ВМІ-электродами у необученных животных; для краткости и удобства ссылок обозначим здесь этот компонент как IIIa. На рис. 2, *B–Г* показаны примеры наиболее выразительных реакций, выбранных из 45 треков (все гистограммы принадлежат разным трекам). На разных перистимульных гистограммах (ПСТ) компоненты II и IIIa появлялись как вместе (рис. 2, *B*), так и порознь (рис. 2, *B*, *Г*). В примерах нейронных реакций, показанных на рис. 2, *B*, хорошо выражены оба компонента. Для наглядности часть рисунка, соответствующая компоненту IIIa, отделена в точке  $t = 120$  мс и сдвинута вправо, а в нижней части рисунка показан соответствующий фрагмент ПСТ из рис. 2, *A*. Рис. 2, *B* представляет подборку реакций, в которых присутствуют только вторичные ответы (без компонента IIIa); на рис. 2, *Г* даны примеры реакций, в которых присутствует только компонент IIIa, но нет первичных и вторичных ответов; из этого рисунка видно, что минимальный латентный период компонента IIIa составляет менее 100 мс.

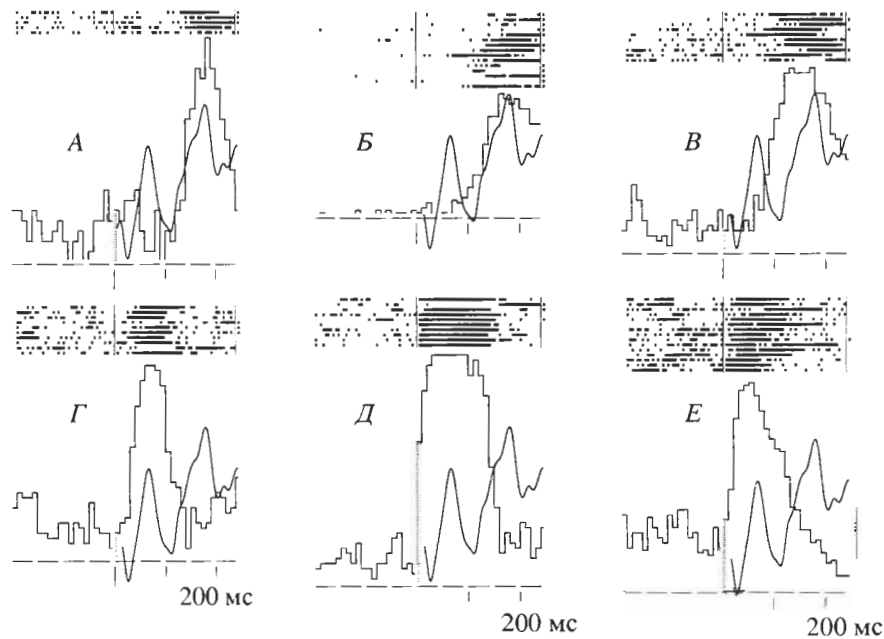


**Рис. 2.** Перистимульные гистограммы нейронных реакций в двигательной коре обученных кошек при осуществлении инструментального движения. Примеры компонентов II и IIIa в разных сочетаниях. Регистрирующие электроды заполнены раствором ВМГ. Обозначения как на рис. 1. Объяснение в тексте.

В некоторых случаях при регистрации ВМГ-электродами на стадии упроченного условного рефлекса компоненты II и IIIa трансформировались в эпилептиформные разряды и генерировались в виде длительных пачек высокочастотной синхронизированной импульсной активности, которым соответствовали резкие негативные отклонения фокального потенциала. Рис. 3 демонстрирует примеры реакций, зарегистрированных в двигательной коре трех разных кошек (вертикальный масштаб на рис. 3 вдвое меньше, чем на других рисунках). В зависимости от параметров стимуляции в одной и той же точке можно было наблюдать либо тот, либо другой компонент; при этом усиление стимуляции не обязательно приводит к генерации более раннего компонента – на рис. 3, А, Г замена более позднего компонента на более ранний происходит при уменьшении силы раздражения, а на рис. 3, Б, Д и В, Е – при увеличении.

Добавление в регистрирующую пипетку APV качественно не влияет ни на компонент III, связанный с подъемом лапы (рис. 4, А), ни на компонент IIIa (рис. 4, Б, В), но как и до обучения (рис. 1), подавляет (рис. 4, Б, ВМГ + APV) или полностью устраняет (рис. 4, В, APV) компонент II во временном интервале от 30 до 120 мс (ср. рис. 2 и рис. 4). При заполнении электродов раствором APV амплитуда компонента IIIa заметно меньше, чем при использовании смешанного раствора (ВМГ + APV), но тем не менее этот компонент ответа сохраняется в отличие от компонента II, который при использовании APV-электродов полностью пропадает.

Сравнение нейронных ответов до (рис. 1, А) и после (рис. 2, Б, 3, Г–Е) выработки инструментального условного рефлекса показывает, что в результате обучения, вероятно, происходит увеличение амплитуды и длительности вторичных



**Рис. 3.** Эпилептиформные ответы на условное раздражение теменной коры. Перистимульные гистограммы и растровые представления нейронных реакций. Кривые на каждом рисунке соответствуют сглаженной перистимульной гистограмме из рис. 2. А. Регистрация ВМІ-электродами. Обозначения как на рис. 1. Объяснение в тексте.

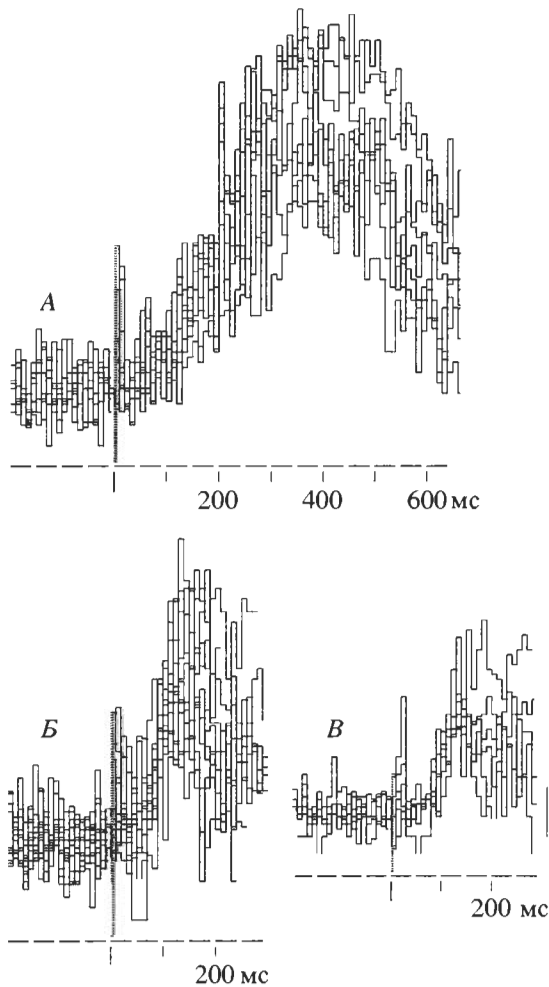
ответов. При упроченном условном рефлексе в ответ на условное раздражение в некоторых проходах генерировались пачки эпилептиформных разрядов, которые по величине (число импульсов в пачке) и длительности резко превышали вторичные ответы, генерировавшиеся под влиянием ВМІ в двигательной коре необученных кошек (ср. рис. 3 и рис. 1, А). (Создавалось впечатление, что под влиянием обучения существенно усилилась способность ВМІ, диффундирующего из регистрирующего электрода, вызывать спонтанные эпилептиформные разряды, но это предположение статистически не проверялось.)

Результаты статистического сравнения нейронных реакций, зарегистрированных в расторможенной коре до и после выработки условного рефлекса, представлены на рис. 5. Рассматривались только те ПСГ, в которых выделялся вторичный ответ, – частота импульсов в постстимульном интервале 30–120 мс хотя бы в одном бине превышала среднюю частоту предстимульной (“фоновой”) активности более чем на величину удвоенного стандартного отклонения частоты фоновой активности. За величину вторичного ответа принимали разность между средней частотой импульсов в период его генерации (определявшейся по трем значениям – наибольшему и двум соседним слева и справа), и средней частотой фоновой активности. Для последующего статистического анализа выбирали одно – наибольшее значение вторичного ответа из всех наблюдавшихся в данном треке. Выбранные значения

сравнивали со средней величиной вторичных ответов, зарегистрированных в том же участке коры до обучения. На рис. 5, А показано распределение величины разности между значениями вторичных ответов, зарегистрированных после обучения, и средней величиной вторичных ответов в том же участке коры до обучения; видно, что в большинстве случаев величина вторичных ответов возрастает по сравнению со средним уровнем, наблюдавшимся до обучения ( $p < 0.006$ , критерий Вилкоксона для связанных пар).

В той же выборке реакций, в которой проводился анализ изменений вторичных ответов, отмечено уменьшение первичных ответов (0–10 мс) после обучения (рис. 5, Б;  $p < 0.005$ ). Однако, поскольку величина стимуляции подбиралась в каждом конкретном случае как оптимальная для получения вторичного ответа, эти изменения скорее всего отражают тот факт, что у обученных животных для вызова вторичных ответов требовалась меньшая сила стимуляции.

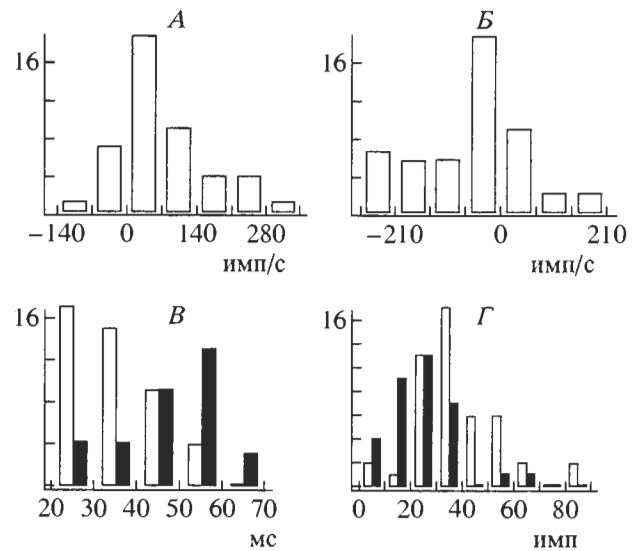
Наиболее чувствительными индикаторами оказались изменения латентного периода (ЛП) вторичного ответа и числа импульсов в пачках, вызванных стимуляцией. Значение ЛП определялось как момент пересечения передним фронтом вторичного ответа линии уровня средней частоты предстимульной активности или – при наличии выраженного первичного ответа, как точка перегиба между нисходящим фронтом первичного ответа и восходящим фронтом вторичного, если эта точка находилась выше среднего уровня предсти-



**Рис. 4.** Влияние APV на нейронную активность в двигательной коре при выполнении инструментального движения. Отводящие электроды заполнены раствором APV (B) или смешанным (BMI + APV) раствором (A, B). Объяснение в тексте.

мульной активности. При монотонном увеличении реакции в начале постстимульного интервала за величину ЛП принимали значение 20 мс, так как в отсутствие вторичного ответа максимум первичного ответа всегда находился в одном из двух первых бинов ПСГ – в интервале 20 мс после окончания стимуляции, а высота третьего бина была ниже высоты двух первых. После обучения наблюдали резкое сокращение ЛП вторичных ответов и увеличение частоты встречаемости реакций с минимальным латентным периодом  $\leq 20$  мс (на рис. 5, B сравниваются значения ЛП наибольших вторичных ответов из каждого трека, зарегистрированных до и после обучения;  $p < 0.00002$ ).

В качестве пачек рассматривались вспышки высокочастотных разрядов (как на рис. 3), начинающиеся в постстимульном интервале 20–80 мс, соответствующем переднему фронту вторичного ответа. За длительность пачки принимали вре-



**Рис. 5.** Изменения характеристик вторичных ответов под влиянием обучения. А – распределение величины разности между амплитудой вторичных ответов на условное раздражение и средней амплитудой вторичных ответов в данной области, наблюдавшихся до обучения. По горизонтали – величина разности, имп/с; по вертикали – число случаев. В – то же, для первичных ответов. Подробные объяснения в тексте. В – распределение латентных периодов вторичных ответов до (темные столбики) и после обучения (светлые). По горизонтали – значение латентного периода, мс; по вертикали – число ответов с данным значением латентного периода. Г – распределение числа импульсов в пачках, генерируемых в ответ на “индифферентное” (темные столбики) и условное раздражение (светлые). По горизонтали – число импульсов в пачке; по вертикали – число случаев.

менной интервал, в течение которого импульсы следовали с частотой не менее 500/с (высокая частота объясняется регистрацией множественной нейронной активности). За величину пачки принимали разность между числом импульсов в пачке и средним числом импульсов за тот же период предстимульной активности. Каждый трек представлен единственным значением – величиной наибольшей зарегистрированной в нем пачки. Распределение числа импульсов в пачках до и после обучения показано на рис. 5, Г, из которого видно, что в результате обучения величина пачек существенно увеличивается ( $p < 0.00002$ ).

Для выборки реакций, зарегистрированных в двигательной коре обученных животных, отмечена достоверная отрицательная корреляция между величиной и ЛП вторичного ответа ( $r = -0.39$ ;  $p < 0.0005$ ). Для реакций необученных животных корреляция оказалась близкой к нулевому уровню ( $r = -0.09$ ;  $p < 0.9$ ). Разница между двумя коэффициентами корреляции достоверна с уровнем значимости  $p < 0.03$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вторичные ответы нейронов двигательной коры на условное раздражение теменной, регистрируемые у бодрствующих кошек при выполнении инструментального движения, подавляются под влиянием APV [3]. В настоящей работе добавление APV в регистрирующий электрод снижало проявляемость вторичных ответов в коре, расторможенной бикакуллином, как у необученных, так и у обученных животных. Таким образом, вторичные ответы на условное раздражение в "нормальной" коре и ответы на "индифферентное" раздражение в расторможенной коре совпадают и по форме и по химической чувствительности и, вероятно, генерируются одним и тем же нейронным механизмом.

В коре головного мозга NMDA-зависимые синаптические процессы локализованы преимущественно в верхних (II–III) слоях [17, 21, 22], нейроны которых являются приемниками корково-корковых связей [24, 25]. Горизонтальное распространение волны возбуждения, вызванного внутрикоровой стимуляцией, по II–III слоям коры подавляется под влиянием APV-блокатора NMDA-рецепторов глутамата [13]. В настоящей работе при погружении отводящего электрода в перикруциатную кору легко обнаруживалась область высокоамплитудной (до 1 мВ) нейронной активности, расположенная на глубине около 1 мм и, вероятно, соответствующая слою V с его крупными пирамидными нейронами. Характерные вторичные ответы, чувствительные к действию APV, наблюдаются преимущественно выше этого слоя высокоамплитудной активности, в верхней части коры.

При растормаживании локального участка коры бикакуллином APV-чувствительные вторичные ответы на условное раздражение усиливаются и могут трансформироваться в пачки синхронизированных эпилептиформных разрядов множества клеток, особенно хорошо выраженные у обученных животных при упроченном условном рефлексе. Преобразование поздних полисинаптических возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) в эпилептиформный ответ под влиянием ВМІ наблюдалось в работе [17] в срезах фронтальной коры. Таким образом, вероятно, один и тот же нейронный механизм в двигательной коре генерирует как локальные эпилептиформные разряды в условиях ВМІ-растормаживания, так и вторичные ответы на условное раздражение, наблюдаемые в нормальных условиях при воспроизведении выученного движения.

В то время как действие APV полностью или почти полностью подавляет вторичные ответы нейронов двигательной коры на раздражение теменной, возбуждающие реакции, связанные с выполнением инструментального движения, существенно не изменяются (рис. 4). Такие реакции

лучше всего выражены в нижних слоях коры, в области регистрации высокоамплитудной импульсной активности. Горизонтальное распространение волны возбуждения, вызванного локальным внутрикоровым раздражением, между нейронами слоя V, не зависит от аппликации APV [13]. Возбуждение, приходящее в кору при выполнении инструментального движения по таламо-кортикальным путям (из вентролатерального ядра таламуса) также является NMDA-независимым [14, 16, 24]. Таким образом, при выполнении инструментального движения NMDA-независимое возбуждение корковых нейронов может формироваться за счет двух независимых источников – таламо-кортикальных связей и коллатерального взаимодействия между пирамидными нейронами нижних слоев.

Для проверки предположения о появлении вторичных ответов при обучении в результате угнетения GABA<sub>A</sub>-зависимого торможения, в настоящей работе активность нейронов двигательной коры до, во время и после обучения регистрировалась в условиях заведомого подавления GABA<sub>A</sub>-торможения бикакуллином. По сравнению с необученными животными в расторможенной коре обученных кошек наблюдалось значительное сокращение латентного периода и увеличение амплитуды вторичных ответов, вплоть до появления интенсивных эпилептиформных разрядов. Можно предположить, что под влиянием ВМІ происходит только лишь частичное, очевидно незначительное по сравнению с влиянием обучения, подавление GABA<sub>A</sub>-рецепторов, так что наблюдаемое в результате обучения сокращение латентных периодов и усиление вторичных ответов вызваны дополнительным уменьшением GABA<sub>A</sub>-зависимого торможения. Однако для регистрации использовали пипетки, заполненные концентрированным (10 мМ) раствором ВМІ, с наружным диаметром до 30 мкм, что обеспечивало ясно видимое под микроскопом интенсивное выделение заполняющего раствора. Тем не менее вторичные ответы с коротким (менее 40 мс) латентным периодом регистрировались главным образом у обученных животных (рис. 5, В). После обучения отмечена достоверная отрицательная корреляция между ЛП и величиной вторичных ответов ( $r = -0.39$ ;  $p < 0.005$ ). Если бы в основе сокращения ЛП и усиления вторичных ответов при обучении и при действии ВМІ лежал один и тот же фактор в виде ослабления GABA<sub>A</sub>-торможения, то следовало бы ожидать проявления аналогичной связи и в реакциях нейронов необученных животных, которой, однако, не наблюдалось ( $r = 0.09$ ,  $p < 0.9$ ; достоверность различия  $p < 0.03$ ). Данные работы [17] показывают, что многократное увеличение амплитуды поздних ВПСП и развитие эпилептиформного ответа на внутрикоровое раздражение по мере насыщения среза бикакуллином происходят без изменения довольно

значительного (>50 мс) ЛП (см. рис. 1 в работе [17]), тогда как длительная потенциация вторичных ответов под влиянием тетанизации теменной коры сопровождается, как и при обучении, заметным сокращением ЛП (см. рис. 4 в работе [2]). Поэтому предположение о том, что в основе усиления вторичных ответов в расторможенной коре при обучении лежит дополнительное по сравнению с эффектом ВМІ ослабление GABA<sub>A</sub>-зависимого торможения кажется менее вероятным по сравнению с другими гипотезами.

Увеличение длительности пачек можно было бы объяснить уменьшением следовой гиперполяризации (Ca-зависимого K-тока) под влиянием обучения [9, 18]. Однако следовое торможение этого типа индуцируется импульсной активностью того же нейрона, поэтому его изменением трудно объяснить появление вторичных ответов с минимальным латентным периодом 20–30 мс.

Усиление вторичных ответов можно связать с формированием “двигательной преднастройки”, выражающейся в повышении возбудимости нейронов, управляющих мышцами, участвующими в выполнении движения [10–12]. Но в работе [3] нами было показано, что если два разных условных сигнала, на которые выработаны инструментальные движения разных конечностей, предъявляются в случайном порядке, то вторичные ответы генерируются только на тот из двух, который вызывает инструментальное движение контралатеральной лапы. Механизм же двигательной преднастройки, по крайней мере в описанной простейшей форме, по-видимому, не предполагает избирательности в отношении значения стимулов.

В работе [4] мы высказали предположение, что вторичные ответы генерируются в результате тангенциального распространения возбуждения между пирамидными нейронами II–III слоев коры. Таким образом, наиболее естественным и вероятным объяснением усиления вторичных ответов в результате двигательного обучения является увеличение эффективности коллатеральных возбуждающих связей между нейронами II–III слоев двигательной коры. Аналогичный вывод об усилении возбуждающих связей между нейронами II–III слоя двигательной коры под влиянием обучения крыс доставать приманку передней лапой был сделан в работе [19].

В настоящей работе в ответах на условное раздражение был выделен ранее не выделявшийся компонент (IIIa), генерируемый с минимальным ЛП около 80 мс (обычно 100–120 мс) во временном интервале, соответствующем началу инструментального движения. Можно было предположить, что он представляет собой просто усиленную под влиянием ВМІ начальную фазу волны возбуждения, связанной с выполнением движения. Однако, как показано на рис. 4, В, этот

компонент выделяется, хотя и в ослабленном виде, при регистрации APV-электродами в отсутствие ВМІ, и поэтому является не только ВМІ-, но и APV-независимым, как и весь связанный с движением компонент III. При сравнимой силе стимуляции компонент IIIa никогда не регистрировался до выработки инструментального движения (при усилении стимуляции у необученных животных вслед за тормозной паузой развивается посттормозная отдача с близкими в некоторых случаях временными параметрами). В работах [8, 23] в электромиограмме мышц передней конечности обезьяны было выделено три последовательных компонента реакции на проприоцептивное раздражение: коротколатентный компонент M1 спинального происхождения, компонент M2 с латентным периодом около 30 мс, опосредуемый транскортикальной петлей, и компонент M3 с минимальным ЛП около 60 мс, предположительно мозжечкового происхождения. Стимулируемая в настоящей работе область теменной коры моносинаптически связана с двигательной корой, а через ядра моста проецируется в латеральную область мозжечка [20], поэтому появление вспышки возбуждения нейронов двигательной коры с минимальным латентным периодом около 80 мс, возможно, отражает функциональные перестройки в трансцереbellлярной петле в результате двигательного обучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные и результаты их статистического анализа свидетельствуют в пользу того, что при выработке инструментального условного рефлекса усиление поздних (II, IIIa) возбуждающих компонентов реакции на условный сигнал происходит в основном не за счет ослабления GABA<sub>A</sub>-торможения или уменьшения следовой гиперполяризации, а, вероятно, за счет усиления возбуждающих внутрикорковых связей.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №99-04-49350).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майоров В.И. Участие передней супрасильвиевой коры кошки в подготовке реакции протягивания лапы // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. № 1. С. 40.
2. Майоров В.И., Москвитин А.А. Длительная потенциация поздних НМДА-зависимых компонентов ответов нейронов моторной коры кошки на стимуляцию прямого коркового входа из поля 5 теменной коры // Журн. высш. нерв. деят. 1999. Т. 49. № 2. С. 279.
3. Майоров В.И., Чернышев Б.В. Активность нейронов моторной коры кошки при дифференцировке между реакциями постановки на опору правой и левой лапы, выработанными на стимуляцию теменной коры разных полушарий // Журн. высш. нерв. деят. 1994. Т. 44. № 2. С. 323.

4. Майоров В.И., Чернышев Б.В., Москвитин А.А. Влияние 2-амино-5-фосфопентановой кислоты (AP5) – блокатора NMDA-рецепторов глутамата – на активность нейронов двигательной коры кошки при выполнении условного рефлекса постановки лапы на опору // Журн. высш. нерв. деят. 1997. Т. 47. № 4. С. 672.
5. Alkon D.L., Nelson T.J., Zhao W., Cavallaro S. Time domains of neuronal Ca<sup>2+</sup> signalling and associative memory: steps through a calcectin, ryanodine receptor, K<sup>+</sup> channel cascade // Trends in Neurosci. 1998. V. 21. № 12. P. 529.
6. Bear M.F., Press W.A., Connors B.W. Long-term potentiation in slices of kitten visual cortex and the effects of NMDA receptor blockade // J. Neurophysiol. 1992. V. 67. № 4. P. 841.
7. Castro-Alamancos M.A., Donoghue J.P., Connors B.W. Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex // J. Neurosci. 1995. V. 15. № 7. P. 5324.
8. Cheney P.D., Fetz E.E. Corticomotoneuronal cells contribute to long-latency stretch reflexes in the rhesus monkey // J. Physiol. 1984. V. 349. P. 249.
9. Coulter D.A., Lo Turco J.J., Kubota M. et al. Classical conditioning reduces amplitude and duration of calcium-dependent afterhyperpolarization in rabbit hippocampal pyramidal cells // J. Neurophysiol. 1989. V. 61. № 5. P. 971.
10. Evarts E.V., Granit R. Relations of reflexes and intended movements // Progr. Brain Res. 1978. V. 44. P. 1.
11. Evarts E.V., Tanji J. Gating of motor cortex reflexes by prior instruction // Brain Res. 1974. V. 71. № 2/3. P. 479.
12. Evarts E.V., Tanji J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey // J. Neurophysiol. 1976. V. 39. № 5. P. 1069.
13. Fukuda M., Hata Y., Ohshima M., Tsumoto T. Role of NMDA receptors in the propagation of excitation in rat visual cortex as studied by optical imaging // Neurosci. Res. 1998. V. 31. № 1. P. 9.
14. Huntley G.W., Vickers J.C., Morrison J.H. Cellular and synaptic localization of NMDA and non-NMDA receptor subunits in neocortex: organizational features related to cortical circuitry, function and disease // Trends in Neurosci. 1994. V. 17. № 12. P. 536.
15. Kanter E.D., Kapur A., Haberly L.B. A dendritic GABA<sub>A</sub> – mediated IPSP regulates facilitation of NMDA – mediated responses to burst stimulation of afferent fibers in piriform cortex // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 1. P. 307.
16. Larson-Prior L.T., Ulinski P.S., Slater N.T. Excitatory amino acid receptor-mediated transmission in geniculocortical and intracortical pathways // J. Neurophysiol. 1991. V. 66. № 1. P. 293.
17. Lee W.-L., Hablitz J.J. Initiation of epileptiform activity by excitatory amino acid receptors in the disinhibited rat neocortex // J. Neurophysiol. 1991. V. 65. № 1. P. 87.
18. Moyer J.R. (Jr), Power J.M., Thompson L.T., Disterhoft J.F. Increased excitability of aged rabbit CA1 neurons after trace eyeblink conditioning // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 14. P. 5476.
19. Rioult-Pedotti M.-S., Donoghue J.P. Neocortical learning regulates synaptic strength by altering the synaptic modification range // Abstr. Soc. Neurosci. 2000. V. 26. Pt 1. P. 194.
20. Steriade M., Kitsikis A., Oakson G. Thalamic inputs and subcortical targets of cortical neurons in areas 5 and 7 of cat // Exptl. Neurol. 1978. V. 60. P. 420.
21. Sutor B., Hablitz J.J. EPSP in rat neocortical neurons in vitro. I. Electrophysiological evidence for two distinct EPSPs // J. Neurophysiol. 1989. V. 61. № 3. P. 607.
22. Sutor B., Hablitz J.J. EPSP in rat neocortical neurons in vitro. II. Involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in the generation of EPSPs // Ibid. P. 621.
23. Tatton W.G., Forner S.D., Gerstein G.L. et al. The effect of postcentral cortical lesions on motor responses to sudden upper limb displacements in monkeys // Brain Res. 1975. V. 96. P. 108.
24. Thompson A.M., Deuchars J. Temporal and spatial properties of local circuits in neocortex // Trends in Neurosci. 1994. V. 17. № 3. P. 119.
25. Thompson A.M., Deuchars J. Synaptic interactions in neocortical local circuits: dual intracellular recordings in vitro // Cerebral Cortex. 1997. V. 7. № 6. P. 510.

## NMDA-Dependent and NMDA-Independent Neuronal Processes in the Cat's Motor Cortex Disinhibited by Bicuculline in the Course of Forepaw Placing Conditioning

V. I. Maiorov

Lomonosov State University, Moscow

Neuronal activity associated with a conditioned forepaw placing reaction was recorded in the cat's motor cortex locally disinhibited by bicuculline spontaneously diffused from the recording pipette. Electrical stimulation of the parietal cortex (area 5) with 3–5 pulses was used as a conditioned stimulus. In both naive and trained cats, adding of APV (NMDA receptor blocker) led to disappearance of the late (30–120 ms) secondary excitatory responses from the pattern of the neuronal reaction to the parietal stimulation recorded in the motor cortex. At the same time, the APV administration did not change the excitatory reactions (recorded, predominantly, in the deep cortical layers) time-locked to the execution of the conditioned movement. The conditioning resulted in a statistically significant increase in the amplitude and duration of the late secondary responses as well as in a shortening of their latency. In some cases (after a long period of training), the late secondary responses to the conditioned stimulus transformed into paroxysmal epileptiform bursts. A hypothesis is discussed that the increase in synaptic strength of the backward horizontal collaterals of layer-II/III pyramidal neurons is responsible for the learning-related changes in the neuronal reactions in the disinhibited motor cortex.