

МОДУЛЯЦИЯ СИНХРОНИЗАЦИИ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ В СЕТИ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТОНИЧЕСКИХ ТОРМОЗНЫХ ГАМК-ЭРГИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ: МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Поступила 25.06.10

На компьютерной модели сети интернейронов, связанных с помощью шунтирующих ГАМК-эргических синапсов, исследовалось влияние тонического ГАМК-эргического тока на процессы синхронизации импульсной активности в такой сети; последняя активировалась тоническим возбуждающим сигналом. Указанный ток характеризовался двумя параметрами – потенциалом реверсии и вносимой проводимостью. Показано, что тонический ГАМК-эргический ток с потенциалом реверсии отрицательнее порога генерации потенциалов действия нейронами сети уменьшает частоту разрядов данных нейронов и их синхронизацию. Синхронизация убывает монотонно с увеличением проводимости, вносимой подобным током. Как установлено, существует значение проводимости, вносимой тоническим тормозным током, при которой активность нейронной сети имеет бистабильный характер. В зависимости от начальных условий в такой сети могут спонтанно возникать синхронные колебания, сходные с эпилептиформной активностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, нейронная сеть, шунтирующий синапс, ГАМК-эргическое тоническое торможение, гамма-ритм.

ВВЕДЕНИЕ

Помимо квантовой синаптической передачи, приводящей к генерации дискретных «быстрых» возбуждающих или тормозных постсинаптических токов в ответ на резкое увеличение концентрации того или иного нейромедиатора в синаптической щели, существуют также механизмы внесинаптической передачи сигналов. В результате такой передачи генерируется небольшой по амплитуде, но гораздо более продолжительный, чем в случаях дискретного синаптического действия, трансмембранный ток [1]. Длительность активации (порядка нескольких секунд и более) позволяет квалифицировать подобные токи как тонические. Такие токи были обнаружены практически во всех отделах головного мозга – мозжечке [2], коре [3], таламусе [4] и даже в клеточных культурах нейронов гиппокампа [5, 6].

Было установлено, что источником тонических токов является активация внесинаптических рецепторов [7, 8] под влиянием внеклеточной диффузии из синаптической щели («перелива», спilloвера) глутамата или ГАМК (соответственно у возбуждающих и тормозящих синапсов).

Особый интерес представляет ГАМК-эргическое тоническое торможение, оказывающее постоянное воздействие на нейроны гиппокампа, для которых характерна синхронизированная циклически организованная импульсная активность [9]. В основе такого действия лежит диффузия ГАМК во внеклеточное пространство с последующей активацией внесинаптических ГАМК_A-рецепторов, имеющих более высокую аффинность по отношению к ГАМК, чем рецепторы в зоне синаптических контактов.

Вероятная функциональная роль тонического тока – это регуляция мембранного потенциала и возбудимости нейронов, а также модуляция синаптической интеграции в тормозных интернейронах и паттерна их разрядов [10]. В гиппокампе основным эффектом тонического ГАМК-эргического

¹ Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара (Украина).

² Университетский колледж Лондона (Великобритания).

³ Институт исследования мозга, Рикен (Япония).

Эл. почта: sergiy.kochubey@gmail.com (С. А. Кочубей).

торможения является шунтирование возбуждающих постсинаптических токов в нейронах [11, 12] вследствие падения сопротивления их мембран, т. е. повышения электрической проводимости. Аналогичный эффект, очевидно, наблюдается и в пресинаптических элементах (терминалях аксонов). Такое шунтирование, естественно, снижает амплитуду потенциалов действия (ПД), достигающих пресинаптического участка аксона. Как следствие, в этих условиях уменьшается входной поток ионов Ca^{2+} , а значит, и вероятность выброса нейротрансмиттера – процесса, управляемого внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} [13–15].

Воздействие тонического тока на всю мембрану нейрона или только на отдельные ее компартменты может приводить не только к подавлению, но и к усилению входящих синаптических токов (см. ниже). Как полагают, это является одним из основных механизмов регуляции интегральной возбудимости нейрона [16]. Тонические токи существенно влияют на сетевые феномены, в частности на формирование эпилептиформной активности. Было показано, что увеличение внеклеточной концентрации ГАМК, вызванное возбуждением сети нейронов, приводит к повышению интенсивности тонических токов. Это обеспечивает компенсаторное уменьшение уровня возбуждения выходных элементов (пирамидных нейронов) в зоне CA1 гиппокампа [17] и возрастание степени синхронизации ПД, генерируемых элементами нейронных сетей данной зоны.

В настоящее время, однако, механизм влияния тонического ГАМК-опосредуемого тока на синхронизацию генерации ПД в сетях интернейронов (феномен, очевидно, играющий ключевую роль в генерации эпилептической активности) остается нераскрытым. Мы пытались определить характер и механизмы влияния тонического ГАМК-эргического тока на процессы синхронизации колебаний потенциала и генерации разрядов в сети интернейронов гиппокампа, активируемых в результате поступления тонического возбуждающего воздействия. Для решения этой задачи мы использовали метод математического моделирования сетей интернейронов.

МЕТОДИКА

Модель нейронной сети. Архитектура сети соответствовала кольцу, состоящему из 200 связанных

интернейронов ($n_i, i = 1 \dots 200$) поля CA3 гиппокампа (рис. 1, A) [18]. Модель каждого интернейрона в сети была реализована в виде одиночного цилиндрического компартмента с одинаковыми длиной L_{sc} и диаметром d , равными 61.809 мкм, что определяет площадь поверхности такого компартмента $S \approx 12000$ мкм². Это значение примерно соответствует средней общей площади поверхностной мембраны интернейрона гиппокампа крысы [6]. Электрическая динамика мембраны интернейронов описывалась моделью типа Ходжкина – Хаксли с кинетикой, детали которой были представлены ранее [19]. Данный мембранный механизм обеспечивал потенциал покоя клетки $E_0 = -64.58$ мВ и пороговый потенциал генерации ПД $E_{tr} = -56.79$ мВ (механизм определения величины порогового потенциала см. ниже).

Связи между интернейронами были представлены шунтирующими ГАМК-эргическими синапсами с потенциалом реверсии синаптического тока $E_{syn} = -59$ мВ. Динамика проводимости, вносимой током этих синапсов, описывалась уравнением:

$$y(t) = G_m (\exp(-t/\tau_1) - \exp(-t/\tau_2)), \quad (1)$$

где $\tau_1 = 0.16$ мс – постоянная времени нарастания тока, а $\tau_2 = 1.2$ мс – константа времени затухания [19]. Все нейроны характеризовались следующими идентичными пассивными электрическими параметрами: удельная емкость мембраны $C = 1$ мкФ/см², аксиальное удельное сопротивление $R_a = 100$ Ом·см [18].

Каждый нейрон в сети образовывал с вероятностью 0.57 синаптические контакты с субпопуляцией из 100 своих ближайших соседей, что соответствует анатомическим сведениям о количестве подобных контактов между парвальбуминчувствительными нейронами в области CA1 [20].

Геометрический размер сети определялся условными расстояниями между соседними нейронами, которые зависели от значения задержки между генерацией пресинаптического ПД и инициацией соответствующего постсинаптического тока, индуцированного этим ПД (рис. 1, B); данное значение вычислялось по следующей формуле:

$$l = \Delta t \cdot v \cdot (i - j), \quad (2)$$

где $\Delta t = 0.2$ мс – время задержки, $v = 0.25$ м/с – скорость проведения сигнала вдоль волокна [19], i и j – порядковые номера интернейронов в сети

(от 1 до 200). С учетом этих параметров расстояние l между двумя связанными соседними нейронами в модели сети составляло 50 мкм.

Тоническое возбуждение. Сеть из интернейронов без воздействия внешнего сигнала не была способна к самовозбуждению. Для генерации серий ПД нейронами сети был необходим внешний источник постоянной деполяризации. В данной модели в качестве внешнего стимула использовалось приложение постоянного возбуждающего тока с потенциалом реверсии $E_{\text{ex}} = 0$ мВ. При определенной амплитуде I_{ex} тонического возбуждения нейроны сети становились способными генерировать импульсацию с высокосинхронизированными колебаниями частоты (рис. 1, Г, Д). После снятия влияния внешнего воздействия колебательный процесс в сети постепенно затухал.

Моделирование тонического ГАМК-эргического торможения. Тонический ток моделировался в виде внесения распределенной проводимости с потенциалом реверсии $E_{\text{ГАМК}} = -59$ мВ; данная величина совпадала с соответствующим значением для шунтирующих ГАМК-эргических синапсов. Величина потенциала реверсии для этого тока во всех вычислениях была принята постоянной, а удельная проводимость могла изменяться от 0.4 до 3.2 мСм/см², что перекрывало весь диапазон возможных физиологических изменений указанного тока.

Реализация модели. Для моделирования описанной нейронной сети использовалась программная среда «Neuron 7.0» [21].

Пороговый потенциал. Величина порогового потенциала определялась в модели с помощью гап-сигнала, линейно изменяющегося во времени. В каждый интернейрон инжестрировался деполяризационный ток, амплитуда которого изменялась согласно формуле:

$$I_s(t) = b \cdot t, \quad (3)$$

где $b = 5 \cdot 10^{-8}$ нА/мс – скорость нарастания тока и t – время (мс). Величина параметра b позволяла исключить емкостную составляющую мембранного потенциала и отследить влияние, которое оказывает на порог возбуждения интернейронов только изменение состояния ионных каналов. В момент времени $t = 3415$ мс величина мембранного потенциала достигала порогового значения $E_{\text{tr}} = -56.79$ мВ, после чего начиналась генерация ПД. При объединении одиночных интернейронов в сеть значение порогового потенциала не изменялось.

Параметры колебаний в сети. Состояние сети характеризовалось двумя параметрами – частотой генерируемых разрядов и коэффициентом их синхронизации.

Средняя частота ПД, генерируемых элементами нейронной сети (f_{net}), вычислялась по формуле:

$$f_{\text{net}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f_i, \quad (4)$$

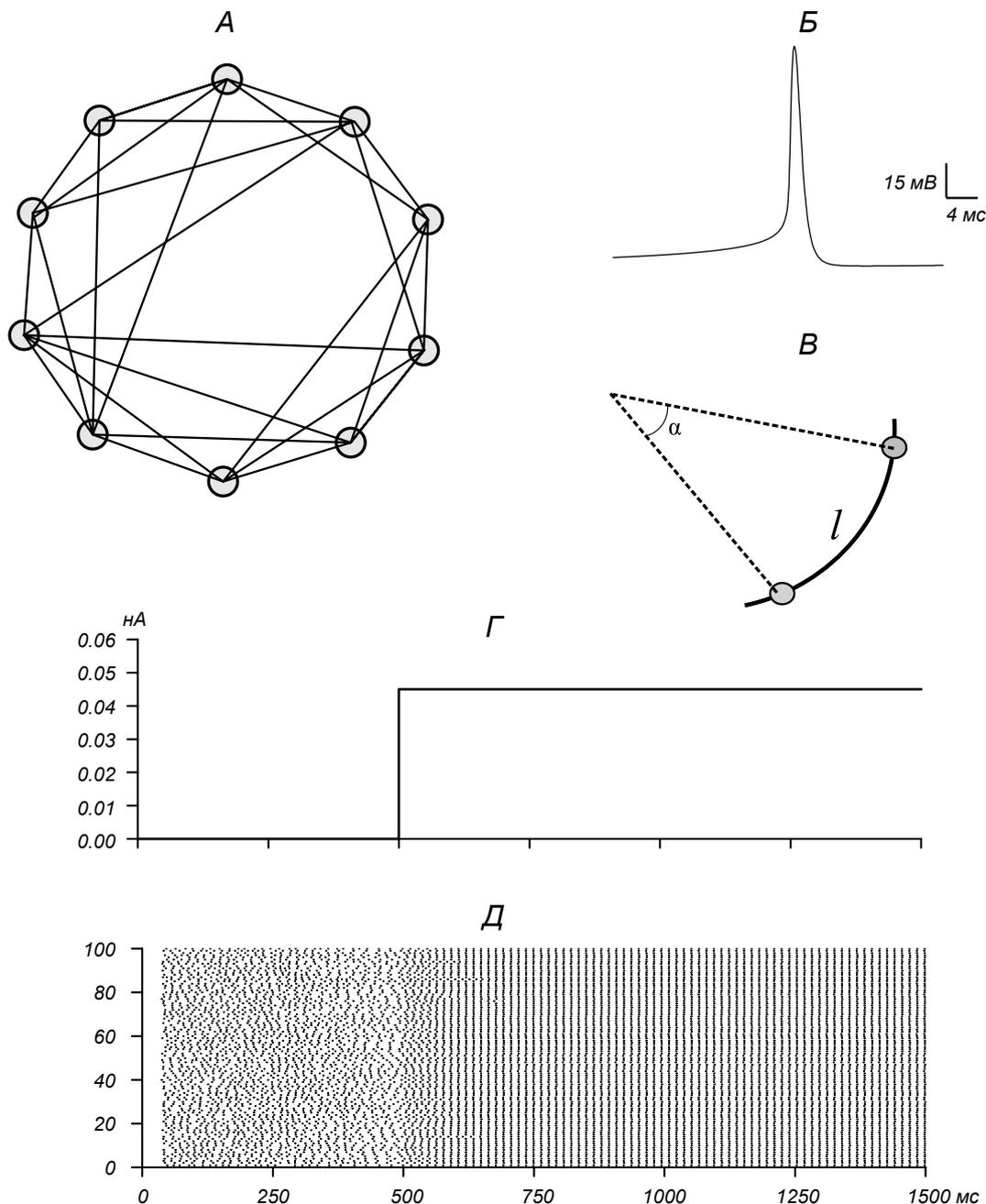
где f_i – величина, обратная среднему межимпульсному интервалу (МИИ), которая определялась для каждого из интернейронов сети, N – количество интернейронов. Значения МИИ для каждого отдельного нейрона вычислялись с помощью растрограмм (рис. 1, Д).

Коэффициент синхронизации в сети. Коэффициент синхронизации активности всей сети $k(\tau)$ определялся как среднее значение совокупности коэффициентов синхронизации $k_{ij}(\tau)$ для каждой пары (i, j) нейронов в сети. Расчет каждого коэффициента проводился в интервале времени 1500–2000 мс, чтобы исключить влияние начального нестационарного состояния. Этот интервал разбивался на K участков длительностью $\tau = 0.1/f_{\text{net}}$. Импульсы, генерируемые каждой парой нейронов, были представлены в бинарном формате $X(l)$ и $Y(l)$ как единицы, когда в текущем временном интервале l наблюдается ПД, и как нуль, если ПД отсутствует. Затем для каждой пары i -го и j -го нейронов вычислялся коэффициент $k_{ij}(\tau)$ согласно формуле:

$$k_{ij}(\tau) = \frac{\sum_{l=1}^K X(l)Y(l)}{\sqrt{\sum_{l=1}^K X(l) \sum_{l=1}^K Y(l)}}, \quad (5)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех симуляциях сеть вначале переводили из стационарного состояния в состояние генерации несинхронной активности (рис. 1, Д). Для десинхронизации импульсации в сети в течение первых 500 мс к каждому нейрону прикладывали стохастический возбуждающий ток со средней частотой аппликации $F_{\text{ex}} = 100$ с⁻¹ и средней проводимостью $G_{\text{ex}} = 1$ нСм. Далее начиная с 500 мс и до окончания вычислений (2000 мс) этот стохастический ток заменяли постоянным тоническим возбуждающим током (рис. 1, Г) с амплитудой I_{ex} . В результате ко-



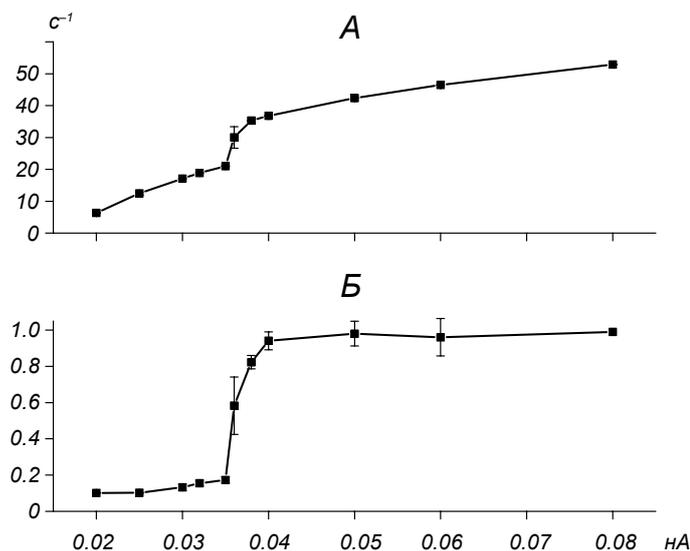
Р и с. 1. Принципы построения и работы модели сети интернейронов поля CA3 гиппокампа.

A – схема архитектуры сети, которая состоит из 200 интернейронов, соответствующих модели объединенных в виртуальное кольцо корзинчатых клеток зубчатой извилины гиппокампа. Проводимость мембраны клеток соответствовала описанной в работе Йонаса [19]. Каждая клетка случайным образом соединена с субпопуляцией из 100 ближайших соседей с вероятностью 0.57 через шунтирующие ГАМК-эргические синапсы с потенциалом реверсии синаптического тока $E_{syn} = -59$ мВ. *Б* – генерация потенциала действия в ответ на внешнее возбуждение интернейрона. *В* – геометрические параметры сети, определяемые условным расстоянием l между двумя соседними нейронами, которое зависит от скорости проведения сигнала и времени задержки при синаптической передаче. *Г* – переход от неупорядоченных колебаний частоты импульсации к ее синхронным осцилляциям в результате приложения возбуждающего тонического стимула к сети. Такой переход четко прослеживается при помощи построения растрограммы (*Д*). По оси абсцисс – время, мс; по оси ординат – амплитуда возбуждающего стимула, нА (*Г*) и порядковый номер интернейрона в сети (*Д*).

Р и с. 1. Принцип побудови та роботи моделі мережі інтернейронів поля CA3 гіпокампа.

лебания в системе упорядочивались, и в сети могли появляться синхронные осцилляции частоты следования ПД. С увеличением амплитуды тонического тока от 0.02 до 0.08 нА изменялись как частота генерации импульсов, так и степень ее синхронизации (рис. 2, А и Б соответственно).

Оказалось, что при увеличении амплитуды тонического возбуждающего тока I_{ex} (начиная с $I_{\text{ex}} = 0.035$ нА) коэффициент синхронизации и частота генерации ПД в сети резко возрастали (с 0.17 до 0.58 и с 21 до 30 с^{-1} соответственно). После того как амплитуда тока I_{ex} превышала 0.04 нА, осцилляции в сети становились полностью синхронизированными ($k \approx 0.98$), а частота генерации синхронизированных ПД и, соответственно, колебаний сетевой активности продолжала монотонно возрастать. Этот результат показывает, что увеличение влияния тонического возбуждения обуславливает очень высокую степень синхронизации в сети, приводя каждый интернейрон в возбужденное состояние с одинаковыми характеристиками. После преодоления порогового значения I_{ex} увеличение интенсивности данного тока практически не влияет на синхронизацию в сети, а приводит к линейному повышению частоты выходных сигналов f_{net} , синхронизированных в диапазоне гамма-ритма (30–120 Гц).



Р и с. 2. Зависимость частоты f_{net} (А) и коэффициента синхронизации k (Б) выходной импульсной активности сети от амплитуды тока, обеспечивающего тоническое возбуждение этой сети I_{ex} .

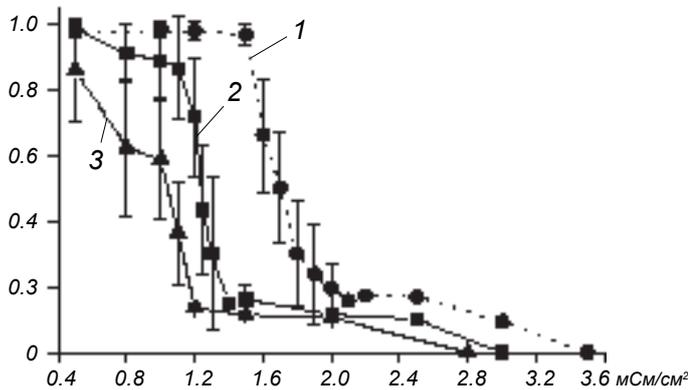
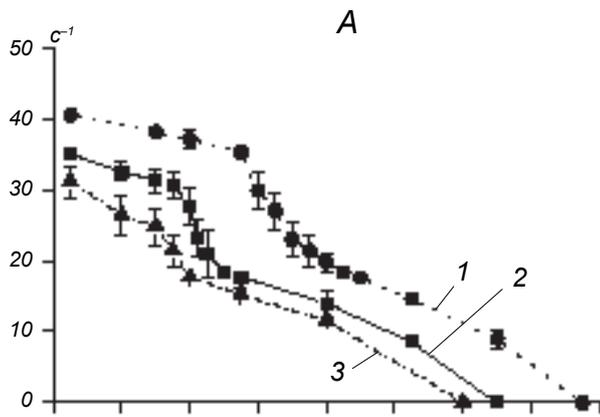
Р и с. 2. Залежність частоти f_{net} (А) та коефіцієнта синхронізації k (Б) вихідної імпульсної активності мережі від амплітуди струму, котрий забезпечує тонічне збудження цієї мережі I_{ex} .

Влияние тонического ГАМК-эргического тока. Как указывалось выше, наряду с тоническим возбуждением в сети действует и тоническое торможение. Для определения влияния тонического ГАМК-эргического торможения на процессы синхронизации в сети интернейронов гиппокампа, находящейся под воздействием тонического возбуждения, были проведены вычисления согласно следующему протоколу. Амплитуду возбуждающего тока фиксировали на постоянном уровне, а проводимость G_{ton} , вносимую ГАМК-эргическим током, варьировали от 0.4 до 3.2 мСм/см². Для каждого значения проводимости вычисляли частоту f_{net} вариации выходных сигналов (последовательностей ПД) (рис. 3, А) и коэффициент синхронизации k ПД в сети (Б). Для этого проводили 20 вычислений значений f_{net} и k , а затем рассчитывали их средние значения (рис. 3) как функции от проводимости G_{ton} . Было проведено три серии вычислений для условий с разной амплитудой возбуждающего тока.

В первой серии амплитуда тонического возбуждения I_{ex} составляла 0.05 нА. Проводимость, вносимая тормозным тоническим током (G_{ton}), изменялась от 0.5 до 1.5 мСм/см². В данном случае наблюдалось незначительное уменьшение частоты флуктуаций выходной активности сети f_{net} (от 40.4 до 35.2 Гц), а коэффициент синхронизации колебаний при этом практически не изменялся, находясь в диапазоне 0.978...0.965. Начиная от $G_{\text{ton}} = 1.6$ мСм/см² в сети наблюдалось резкое падение частоты колебаний выходных сигналов, синхронизация в сети уменьшалась, указанные колебания становились все более стохастическими. Начиная от $G_{\text{ton}} = 2.1$ мСм/см² колебания в сети теряли синхронизацию ($k < 0.15$). При дальнейшем увеличении тормозной проводимости осцилляции частоты ПД, генерируемых интернейронами, полностью затухали, и сеть переходила в стационарное «гиперполяризованное» состояние ($f_{\text{net}} = 0$, $k = 0$).

В серии симуляций с $I_{\text{ex}} = 0.04$ нА, как и в первом случае, с увеличением величины тормозной проводимости частота и степень синхронизации постепенно уменьшались. В данном случае f_{net} и k были меньшими по сравнению с таковыми, наблюдаемыми при определенном значении тонической проводимости G_{ton} в предыдущем вычислительном эксперименте. Когда G_{ton} достигала значения 3.2 мСм/см², колебания в сети интернейронов полностью затухали, и сеть переходила в гиперполяризованное состояние.

В третьей серии вычислений значение тониче-



Р и с. 3. Влияние тонического ГАМК-эргического торможения, вносящего проводимость $G_{\text{тон}}$, на частоту импульсации $f_{\text{нет}}$ (A) и степень ее синхронизации (B) в сети гиппокампальных интернейронов при разных значениях амплитуды тонического возбуждающего сигнала $I_{\text{ex}} = 0.05, 0.04$ и 0.037 нА (1-3 соответственно).

Заштрихованные области – диапазоны бистабильного поведения сети.

Р и с. 3. Вплив тонічного ГАМК-ергічного гальмування, що вносить провідність $G_{\text{тон}}$, на частоту імпульсації $f_{\text{нет}}$ (A) та ступінь її синхронізації (B) у мережі гіпокампальних інтернейронів при різних значеннях амплітуди тонічного збуджуючого сигналу $I_{\text{ex}} = 0.05, 0.04$ та 0.037 нА (1-3 відповідно).

либо существенная синхронизация, либо ее полное отсутствие. Такое поведение модельной системы позволяет предположить, что при указанных значениях тонической проводимости возникала бистабильность режимов синхронизации. В этих условиях система может либо синхронизоваться, либо вообще не синхронизоваться в зависимости от случайных вариаций начальных условий.

ского возбуждающего тока было уменьшено до критического значения $I_{\text{ex}} = 0.037$ нА, и вычисления зависимостей $f_{\text{нет}}$ и k от значений $G_{\text{тон}}$ были повторены (рис. 3). Как и в двух предыдущих случаях, обнаружилось, что влияние внесения тонической ГАМК-эргической проводимости обуславливает уменьшение степени синхронизации и частоты колебаний в сети, и в конечном итоге интернейроны переводятся в стационарное гиперполяризованное состояние.

Во всех трех случаях (при сильном, умеренном и слабом тонических возбуждающих воздействиях) наблюдался некий диапазон величин тонической тормозной проводимости, в пределах которого происходило резкое уменьшение среднего коэффициента синхронизации с очень большой дисперсией средней частоты выходных сигналов $f_{\text{нет}}$. Такая большая величина дисперсии, вероятно, в основном связана с тем, что синхронизация уменьшалась скачкообразно. В каждой из 20 стохастических реализаций на этом участке наблюдались

ОБСУЖДЕНИЕ

Тонические (постоянные в пределах достаточно длительного отрезка времени) возбуждающие и тормозные трансмембранные токи, возникающие в нейронах сети в результате активации внесинаптических рецепторов на их мембранах, очевидно, играют значительную роль в процессах синхронизации выходной активности такой сети [22, 23]. Как было показано ранее [24, 25], возбуждающий ток с потенциалом реверсии, находящимся в области деполаризации относительно значения порога, всегда способствует синхронизации активности сети, что подтверждается и нашими результатами (рис. 2). Этот ток способен вызывать в сети интернейронов колебания частоты генерируемых ими ПД; степень синхронизации и частота таких колебаний тем больше, чем больше проводимость, вносимая данным током.

По-другому ведет себя сеть в условиях приложения тонического ГАМК-эргического тока. Потенциал реверсии этого тока находится «в окрестностях» порога генерации ПД нейронами, причем неболь-

шие отклонения значений внутриклеточной концентрации ионов хлора ведут к существенному изменению указанного потенциала реверсии. В одних случаях данный ток может быть тормозным, тогда как в других случаях он фактически становится возбуждающим. Подобная динамика потенциала реверсии позволяет полагать, что роль такого тока в синхронизации активности нейронных сетей может оказаться достаточно специфической. Однако до настоящего времени вопрос о роли тонического ГАМК-опосредуемого тока в синхронизации активности сетей оставался без ответа.

Настоящей работой мы начали серию модельных исследований роли тормозного тонического тока в организации сетевой активности нейронов. На этом этапе мы ограничились исследованием роли подпорогового тонического ГАМК-опосредуемого тока в синхронизации импульсации сети. В результате соответствующих расчетов удалось установить, что тонический ток с потенциалом реверсии ниже порога генерации ПД нейронами сети (т. е. в области большей гиперполяризации) всегда уменьшает синхронизацию импульсации и частоту колебаний в сети интернейронов (рис. 3). Все расчеты показали, что могли наблюдаться три типа динамики импульсации сети в зависимости от величины вносимой тонической проводимости. Первый режим, когда проводимость, обуславливаемая тоническим ГАМК-эргическим током, была относительно мала, характеризовался жесткой стабильной синхронизацией генерации ПД нейронами сети. Второй режим (после увеличения проводимости) демонстрировал наличие либо синхронного, либо несинхронного состояния (в зависимости от начальных условий). Данный участок «средней» синхронизации на соответствующем графике характеризуется большими стандартными отклонениями. При этом средние значения все же ложились на монотонно убывающую кривую, отображающую процесс влияния тонического ГАМК-эргического торможения на синхронизацию колебаний импульсации в сети. В случае очень большой проводимости, обуславливаемой тоническим током, синхронизация полностью отсутствовала.

Данная работа была проведена с целью подойти к пониманию механизмов возникновения и поддержания «синхронных» состояний в нейронных сетях гиппокампа. Одна из важных нерешенных проблем в явлении синхронизации импульсной активности подобных сетей состоит в том, что феномен синхронизации стохастичен, а природа этой особенно-

сти неясна. Можно предположить, что существует некий «реверсивный» механизм управления синхронизацией активности нейронов сети. В качестве одного из кандидатов на роль такого механизма, очевидно, и может рассматриваться тонический ГАМК-эргический ток, потенциал реверсии которого находится в «окрестностях» порога возбуждения и может либо превышать значение этого параметра, либо не достигать его. Результаты нашего исследования показывают, что даже незначительные изменения проводимости, вносимой данным током, при постоянстве потенциала его реверсии и, наоборот, незначительные смещения потенциала реверсии в результате небольших изменений ионной композиции внутри клеток могут приводить к полному изменению степени синхронизации импульсной активности, генерируемой нейронами сети. Мы полагаем, что многие случаи возникновения либо исчезновения синхронизации могут определяться относительно малыми сдвигами параметров тонических ГАМК-опосредуемых токов.

С. А. Кочубей¹, Л. П. Савченко², А. В. Сем'янов³

МОДУЛЯЦІЯ СИНХРОНІЗАЦІЇ ІМПУЛЬСНОЇ АКТИВНОСТІ В МЕРЕЖІ ІНТЕРНЕЙРОНІВ ПІД ВПЛИВОМ ТОНІЧНИХ ГАЛЬМІВНИХ ГАМК-ЕРГІЧНИХ ВПЛИВІВ: МОДЕЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

¹ Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара (Україна).

² Університетський коледж Лондона (Велика Британія).

³ Інститут дослідження мозку, Рікен (Японія).

Резюме

На комп'ютерній моделі мережі інтернейронів, пов'язаних за допомогою шунтуючих ГАМК-ергічних синапсів, досліджувався вплив тонічного ГАМК-ергічного струму на процеси синхронізації імпульсної активності в такій мережі; остання активувалася тонічним збуджуючим сигналом. Вказаний струм характеризувався двома параметрами – потенціалом реверсії та внесеною провідністю. Показано, що тонічний ГАМК-ергічний струм з потенціалом реверсії негативніше порога генерації потенціалів дії нейронами мережі зменшує частоту розрядів даних нейронів та їх синхронізацію. Синхронізація зменшується монотонно зі збільшенням провідності, внесеної подібним струмом. Як було встановлено, існує значення провідності, внесеної тонічним гальмівним струмом, при якій активність нейронної мережі має бістабільний характер. Залежно від початкових умов у такій мережі можуть спонтанно виникати синхронні коливання, подібні до епілептиформної активності.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Semyanov, M. C. Walker, D. M. Kullmann, et al., "Tonically active GABA_A receptors: modulating gain and maintaining the tone," *Trends Neurosci.*, **27**, No. 5, 262-269 (2004).
2. S. G. Brickley, S. G. Cull-Candy, and M. Farrant, "Development of a tonic form of synaptic inhibition in rat cerebellar granule cells resulting from persistent activation of GABA_A receptors," *J. Physiol.*, **497**, Part 3, 753-759 (1996).
3. P. A. Salin and D. A. Prince, "Spontaneous GABA_A receptor-mediated inhibitory currents in adult rat somatosensory cortex," *J. Neurophysiol.*, **75**, No. 4, 1573-1588 (1996).
4. Q. Y. Liu, J. Vautrin, K. M. Tang, et al., "Exogenous GABA persistently opens Cl⁻ channels in cultured embryonic rat thalamic neurons," *J. Membrane Biol.*, **145**, No. 3, 279-284 (1995).
5. T. S. Otis, K. J. Staley, and I. Mody, "Perpetual inhibitory activity in mammalian brain slices generated by spontaneous GABA release," *Brain Res.*, **545**, Nos. 1/2, 142-150 (1991).
6. D. A. Turner, "Segmental cable evaluation of somatic transients in hippocampal neurons (CA1, CA3, and dentate)," *Biophys. J.*, **46**, No. 1, 73-84 (1984).
7. E. S. Vizi and J. P. Kiss, "Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions," *Hippocampus*, **8**, No. 6, 566-607 (1998).
8. J. S. Isaacson, "Spillover in the spotlight," *Current Biol.*, **10**, No. 13, R475-R477 (2000).
9. M. Bartos, I. Vida, M. Frotscher, et al., "Rapid signaling at inhibitory synapses in a dentate gyrus interneuron network," *J. Neurosci.*, **21**, No. 8, 2687-2698 (2001).
10. D. M. Kullmann, "Presynaptic kainate receptors in the hippocampus: slowly emerging from obscurity," *Neuron*, **32**, No. 4, 561-564 (2001).
11. D. M. Kullmann and A. Semyanov, "Glutamatergic modulation of GABAergic signaling among hippocampal interneurons: novel mechanisms regulating hippocampal excitability," *Epilepsia*, **43**, Suppl. 5, 174-178 (2002).
12. A. Ruiz, E. Campanac, R. S. Scott, et al., "Presynaptic GABA_A receptors enhance transmission and LTP induction at hippocampal mossy fiber synapses," *Nat. Neurosci.*, **13**, No. 4, 431-438 (2010).
13. P. R. Laming, H. Kimelberg, S. Robinson, et al., "Neuronal-glia interactions and behaviour," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24**, No. 3, 295-340 (2000).
14. K. P. Lehre, L. M. Levy, O. P. Ottersen, et al., "Differential expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: quantitative and immunocytochemical observations," *J. Neurosci.*, **15**, No. 3, Part 1, 1835-1853 (1995).
15. A. Ruiz, R. Fabian-Fine, R. Scott, et al., "GABA_A receptors at hippocampal mossy fibers," *Neuron*, **39**, No. 6, 961-973 (2003).
16. S. J. Mitchell and R. A. Silver, "Shunting inhibition modulates neuronal gain during synaptic excitation," *Neuron*, **38**, No. 3, 433-445 (2003).
17. A. Scimemi, A. Semyanov, G. Sperk, et al., "Multiple and plastic receptors mediate tonic GABA_A receptor currents in the hippocampus," *J. Neurosci.*, **25**, No. 43, 10016-10024 (2005).
18. X. J. Wang and G. Buzsaki, "Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model," *J. Neurosci.*, **16**, No. 20, 6402-6413 (1996).
19. I. Vida, M. Bartos, and P. Jonas, "Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates," *Neuron*, **49**, No. 1, 107-117 (2006).
20. A. I. Gulyas, M. Megias, Z. Emri, et al., "Total number and ratio of excitatory and inhibitory synapses converging onto single interneurons of different types in the CA1 area of the rat hippocampus," *J. Neurosci.*, **19**, No. 22, 10082-10097 (1999).
21. M. L. Hines and N. T. Carnevale, "The NEURON simulation environment," *Neural Comput.*, **9**, No. 6, 1179-1209 (1997).
22. L. Savtchenko, "Oscillatory neuronal networks," *Neurophysiology/Neurofiziologiya*, **40**, Nos. 5/6, 417-421 (2008).
23. S. Kochubey and L. Savtchenko, "Geometrical size of the neuronal network plays a key role in synchronization of its activity," *Neurophysiology/Neurofiziologiya*, **40**, No. 3, 224-227 (2008).
24. E. O. Mann and I. Mody, "Control of hippocampal gamma oscillation frequency by tonic inhibition and excitation of interneurons," *Nat. Neurosci.*, **13**, No. 2, 205-212 (2010).
25. P. Cavalier, M. Hamann, D. Rossi, et al., "Tonic excitation and inhibition of neurons: ambient transmitter sources and computational consequences," *Progr. Biophys. Mol. Biol.*, **87**, No. 1, 3-16 (2005).