

**Л.Н. ПОДЛАДЧИКОВА<sup>1</sup>, Г.Г. БОНДАРЬ<sup>1</sup>, С.А. ИВЛЕВ<sup>1</sup>,  
В.Л. ДУНИН-БАРКОВСКИЙ<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> НИИ нейрокибернетики РГУ, Ростов-на-Дону, nisms@krinc.ru

<sup>2</sup> Институт проблем передачи информации РАН, Москва

<sup>3</sup> Центр наук о здоровье Техасского технического университета, Лабок, США,  
witali.duninbarkowski@ttuhsc.edu

## **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СВОЙСТВ СЛОЖНЫХ ИМПУЛЬСОВ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ В КОРЕ МОЗЖЕЧКА**

### **Аннотация**

Представлены экспериментальные данные о вариабельности сложных импульсов (СИ) клеток Пуркинье (КП) мозжечка в условиях фоновой и вызванной активности. Увеличение длительности СИ приводило к изменению активности простых импульсов после СИ – от активации до инактивации. Предполагается, что СИ не может быть рассмотрен как унитарный процесс, поскольку одна и та же КП в разных функциональных состояниях генерирует СИ с различными параметрами. Сходство длительности СИ и ее синхронное изменение у КП-близнецов [1-3] указывают на то, что динамика параметров СИ может отражать вариации в количестве импульсов, поступающих по лианному волокну.

**L.N. PODLADCHIKOVA<sup>1</sup>, G.G. BONDAR<sup>1</sup>, S.A. IVLEV<sup>1</sup>,  
W.L. DUNIN-BARKOWSKI<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> A.B. Kogan Research Institute for Neurocybernetics, Rostov-on-Don

<sup>2</sup> Information Transmission Problems Institute, RAS, Moscow

<sup>3</sup> Health Sciences Center, Texas Tech University, USA

## **FUNCTIONAL ROLE OF THE PURKINJE CELL COMPLEX SPIKE PROPERTIES DYNAMICS IN THE CEREBELLAR CORTEX**

### **Abstract**

Experimental data about the Purkinje cell (PC) complex spike (CS) properties dynamics in the cerebellar cortex during background and evoked activities are presented. CS duration increasing had been resulted in a change of simplex spike activity from an excitation up to an inhibition. It is supposed

that CS can not be considered as unitary process and its duration is determined by number of input impulses from climbing fiber.

### **1. Введение.**

Однородность и регулярность структуры коры мозжечка привлекает к его исследованиям пристальное внимание физиологов, морфологов и теоретиков [4-10]. Вместе с тем, функциональная роль и механизмы взаимодействия входов лианых (ЛВ) и параллельных (ПВ) волокон на уровне клеток Пуркинье (КП) до настоящего времени остаются ключевыми проблемами коры мозжечка и порождают множество гипотез [11]. Одно из характерных свойств простых (ПИ) и сложных (СИ) импульсов, обусловленных, соответственно, входами ПВ и ЛВ, состоит в значительной вариабельности их параметров [6,7]. В активности СИ это проявляется в вариации количества компонент, в активности ПИ – в выраженной нестационарности частоты, вплоть до возникновения аperiodических пауз или депрессии. Описаны также и различия во взаимодействиях между СИ и ПИ в условиях фоновой и вызванной активности [12-14]. Несмотря на то, что вариабельность активности КП является хорошо известным фактом, отношения между перечисленными выше ее проявлениями систематически не изучены. Ранее мы с помощью уникального объекта – пар КП, иннервируемых общим оливарным афферентом, или "КП-близнецов" [2, 3] -, обнаружили, что спонтанное увеличение длительности СИ и количества его компонент может приводить к изменению характера взаимодействий между СИ и ПИ одной и той же КП с активационных на инактивационные [14] и к возрастанию синхронизации активности разных КП [3]. В данной работе описана динамика свойств СИ при депрессии ПИ, а также при переходе от фоновой активности к вызванной.

### **2. Методика.**

Эксперименты проводились в соответствии с протоколом, утвержденным комиссией НИИ нейрокибернетики РГУ по контролю за содержанием лабораторных животных. Внеклеточные потенциалы КП регистрировались в передней доле червя мозжечка 14 морских свинок с помощью блоков из вольфрамовых в стеклянной изоляции микроэлектродов в узких сагиттальных полосках (не более 200 мкм шириной) в условиях фоновой и вызванной активности. Компьютерная обработка сигналов проводилась с помощью программ, обеспечивающих возможность оценки различных параметров активности КП во всей выборке зарегистрированных СИ и ПИ и в частных выборках,

формируемых при наложении дополнительных условий. Параметры СИ измерялись по усредненным потенциалам. Для последовательностей импульсов строились гистограммы функций восстановления ПИ и кросскорреляции СИ и ПИ. Анализ взаимосвязи между параметрами СИ и другими видами активности данной КП был проведен у тех КП, у которых на протяжении времени регистрации (от 10 до 60 минут) не было заметно признаков ухудшения функционального состояния (Рис. 1, I). Подробности методики описаны в [15].

### **3. Вариабельность свойств СИ клеток Пуркинье в условиях фоновой и вызванной активности.**

У всех зарегистрированных КП ( $n=93$ ) СИ проявлялись в виде периодических колебаний (Рис.1). Количество компонент СИ (в среднем,  $3.66 \pm 1.38$ ) и временной интервал между компонентами СИ (в среднем,  $2.82 \pm 1.29$  мс) у разных клеток варьировались и зависели от типа КП [15]. В частности, для быстрых клеток с коротким периодом колебаний (около 2 мс) характерно наличие четырех и более компонент в их СИ (Рис.1,II). В условиях фоновой активности все КП проявляли вариабельность амплитуды их СИ, причем, начальные и поздние компоненты имели различную динамику. На Рис.1,1, где представлены примеры усреднения СИ у КП быстрого и медленного типов, заметна стабильность амплитуды начальных компонент в отличие от поздних. Для 45 КП, имевших среднюю амплитуду пика всех компонент не менее 100 мкВ, был определен коэффициент вариации разных компонент СИ во всей выборке зарегистрированных импульсов данной КП. Усредненные результаты этого анализа для всех КП отражены на Рис.1, III, при этом большинство (89%) КП проявляли подобную динамику коэффициента вариации.

В условиях фоновой активности КП, наряду с кратковременными паузами ПИ после СИ, эпизодически наблюдались периоды их длительной инактивации. Для анализа взаимосвязи такой динамики активности ПИ с параметрами СИ были выбраны 18 клеток, проявлявших в течение регистрации не менее 30 пауз длительностью от 0.5 с до 15 с (в среднем,  $3.84 \pm 1.22$  с). Затем сопоставлялись параметры усредненных СИ в трех типах фрагментов активности каждой из КП: периоды без депрессии СИ, начало паузы и ее окончание. Пример результатов такого анализа представлен на Рис. 2. Видно, что выраженность поздних компонент у СИ, предшествующих инактивации ПИ, больше, чем возникавших в фрагментах активности без депрессии ПИ или при выходе из нее. Аналогичную динамику увеличения длительности СИ (в среднем, на 2.7 мс), сопряженную с возрастанием амплитуды медленного

потенциала после основного комплекса колебаний СИ (в среднем, в 1.5 раза), проявляли 14 из 18 КП с выраженными паузами ПИ.

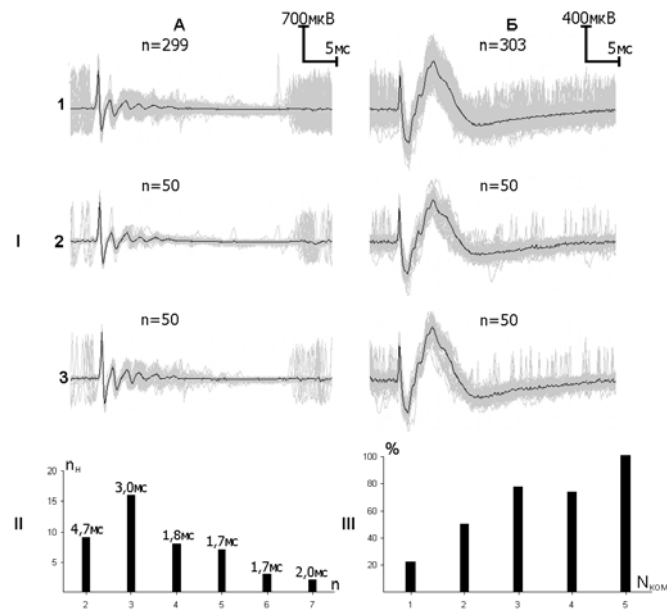


Рис.1. Вариабельность параметров сложных импульсов клеток Пуркинье в условиях фоновой активности. I – пример усреднения и суперпозиции потенциалов СИ и ПИ, совмещенных по начальному фронту первой волны СИ, для КП быстрого (А) и медленного (Б) типов во всей выборке зарегистрированных импульсов (1), в начальных и последних фрагментах активности (2 и 3, соответственно); n – количество усредненных СИ, серым цветом представлена суперпозиция потенциалов в оригинальных регистрациях, черным – усредненный СИ. II – распределение КП с различным количеством компонент СИ и средний интервал между компонентами (цифры над столбиками); III – средний коэффициент вариации пяти компонент СИ.

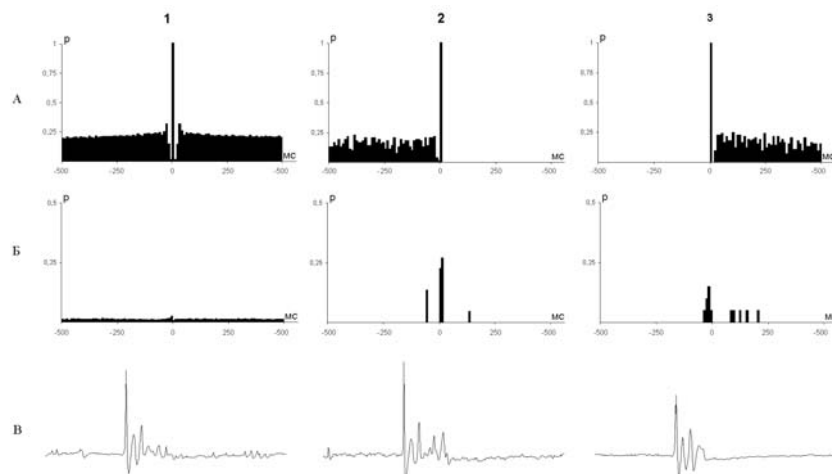


Рис. 2 Пример активности КП до (1), в начале (2) и при выходе (3) из депрессии ПИ. А – гистограммы функции восстановления ПИ; Б – гистограммы функции кросскорреляции между ПИ и СИ, в 2 и 3 в качестве отсчетных импульсов выбраны последний ПИ перед депрессией и первый после нее, соответственно; В – усредненные СИ.

Для сопоставления параметров СИ в условиях фоновой и вызванной активности 48 КП были тестированы на электрическое раздражение ЛВ в коре мозжечка. 20 из них проявляли вызванные СИ., латентный период которых соответствовал известным данным [7], полученным при активации клеток нижних олив. У 12 КП СИ, вызванные стимуляцией, имели большую длительность (в среднем, на 2.2 мс), чем у СИ в условиях фоновой активности. Они приводили к торможению ПИ даже у тех КП, у которых фоновые СИ их активировали (Рис. 3,1). У других КП вызванные СИ не отличались по длительности от фоновых (3 КП) или были короче (5 КП, Рис.3,2); в последнем случае обнаруживалась некоторая тенденция к активации ПИ после СИ.

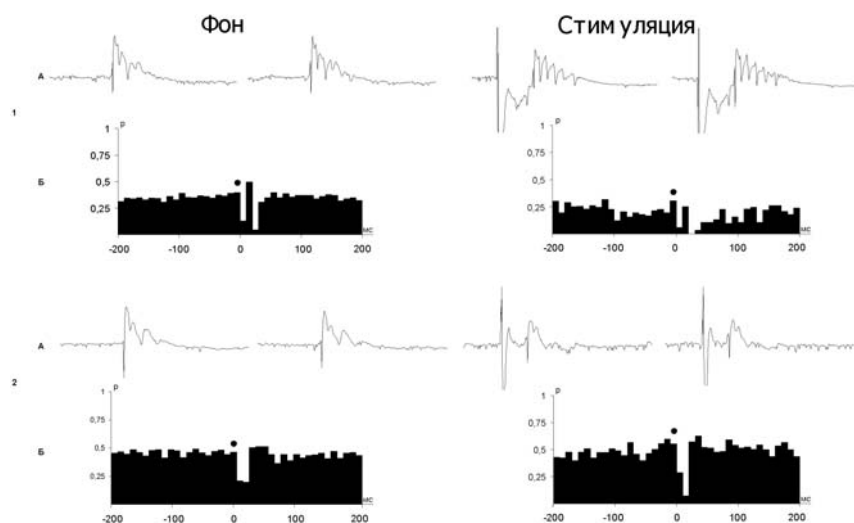


Рис. 3 Примеры активности двух КП (1,2) мозжечка морской свинки в условиях фоновой активности (слева) и при стимуляции ЛВ (справа). А – две выборки суммации СИ, в каждом случае суммировано, в среднем, 10 импульсов; Б – гистограммы функции кросскорреляции между СИ (момент начального фронта отмечен точкой над гистограммой) и ПИ.

#### 4. Заключение.

Анализ дисперсии амплитуд разных компонент СИ показал, что в условиях фоновой активности у большинства КП начальные компоненты СИ относительно стабильны, в то время как поздние проявляют выраженную вариабельность. Высокий коэффициент вариации амплитуды последних (около 100%) указывает на возможность их отсутствия в некоторые моменты генерации СИ. Это согласуется с известными описаниями характера вариаций компонент СИ, основанными на визуальном анализе активности данной КП [6, 7].

Представленные данные также свидетельствуют в пользу того, что вариации длительности СИ коррелируют с текущим функциональным состоянием КП. Так, у большинства КП СИ, предшествующие депрессии ПИ, имели на 1-2 компонента больше, чем СИ, генерируемые в периоды активности без депрессии. Обнаружены также различия в параметрах СИ в условиях фоновой и вызванной активности. По-видимому, известное

[12] преобладание тормозных эффектов СИ на ПИ в условиях вызванной активности может быть прямым следствием увеличения длительности и количества компонент СИ. Напротив, в тех случаях, когда вызванные СИ имели меньшую длительность, они могли приводить к активации ПИ.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что СИ не может быть рассмотрен как унитарный процесс, поскольку одна и та же КП в разных функциональных состояниях генерирует СИ с различными параметрами. Увеличение длительности и количества компонент СИ приводит к резким изменениям активности ПИ после СИ – от активации до инактивации, вплоть до длительной депрессии ПИ. Сходство временных параметров СИ и их эффектов на ПИ, а также синхронное изменение длительности СИ у КП-близнецов [2, 3] указывают на то, что динамика параметров СИ не является следствием случайных флуктуаций, а может отражать вариации в количестве импульсов, поступающих в данный момент к данной КП по ЛВ. Это предположение будет тестировано в экспериментах с дозированной стимуляцией ЛВ. По-видимому, обнаруженные феномены необходимо учитывать при создании реалистических нейросетевых моделей мозжечка.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 03-04-48369 и программы Университеты России, проект № УР.07.01.042

#### *Список литературы*

1. Дунин-Барковский В.Л., Маркин С.Н., Подладчикова Л.Н., Вунч Д.С. Свойства активности ветвей лианного волокна, иннервирующих разные клетки Пуркинье. *Биофизика*, 1999, Том 43, Вып. 6, 1094-1100.
2. Дунин-Барковский В.Л., Л.Н. Подладчикова. Исследование роли лианых клеток в работе мозжечковых модулей. *Нейрокомпьютеры: разработка и применение*, 2002, 7/8, 47-64.
3. Подладчикова Л.Н., С.А. Ивлев, В.Л. Дунин-Барковский, Сходство и различие активности клеток Пуркинье мозжечка, управляемых общей лианной клеткой., 2002, *В сб.: Проблемы нейрокибернетики*, Ростов-на-Дону, 2002, 89-94.
4. Дунин-Барковский В.Л., Информационные процессы в нейронных структурах. М., Наука, 1978.
5. Dumin-Barkowski W.L., Analysis of Output of All Purkinje Cells Controlled by one Climbing Fiber Cell, *Neurocomputing*, 2002, 44-46, 391-400.
6. Eccles J.C., Ito M., Szentagotai J. The cerebellum as a neuronal machine. Springer - Verlag, N-Y, Heidelberg, Berlin. 1967.
7. Ito M., The Cerebellum and Neural Control, Raven Press, New York, 1984.
8. Marr D. A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.*, 1969, Vol.202, 14, 437- 470.
9. Medina J.F., K.S. Garcia, W.L. Nores, N.M. Taylor, M.D. Mauk, Timing Mechanism in the Cerebellum: Testing Predictions of a Large-Scale Computer Simulation, *J. Neurosci.*, 2000, 20, 5516-5525.

10. Spoelstra J, N. Schweighofer, M.A. Arbib, Cerebellar learning of accurate predictive control for fast-reaching movements, *Biol. Cybern.*, 2000, 82, 321-333.
11. Ito M., Cerebellar Long-Term Depression: Characterization, Signal Transformation, and Functional Roles, *Physiol. Reviews*, 2001, 81, 1143-1195.
12. McDevitt C.J., Ebner T.J., Bloedel J.R. The changes in Purkinje cell simple spike activity following spontaneous climbing fiber inputs. *Brain Research*, 1982, 237, 484 - 491.
13. Дунин-Барковский В. Л., Маркин С.Н., Подладчикова Л.Н. Динамика взаимодействия простых и сложных импульсов клеток Пуркинье мозжечка. В сб.: *Проблемы нейрокибернетики*, Ростов-на-Дону, 1999, 204 - 206.
14. Подладчикова Л.Н., Г.Г.Бондарь. В.Л.Дунин-Барковский, Зависимость взаимодействия входов лианых и параллельных волокон от свойств сложных импульсов клеток Пуркинье. В сб. трудов конференции *Нейроинформатика-2001, ч.1, МИФИ, Москва*, 2001, 243-249.
15. Подладчикова Л.Н., Г.Г.Бондарь. В.Л.Дунин-Барковский, Особенности активности "быстрых" и "медленных" клеток Пуркинье мозжечка. *Биофизика*, 2002, 47, 338-344.