
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СИМПАТИЧЕСКИХ
ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ В НОРМЕ
И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

© 2025 г. П. М. Маслюков¹*, Е. В. Сальников¹, В. В. Порсева¹

¹Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России,

Ярославль, Россия

*E-mail: mpm@ysmu.ru

Поступила в редакцию 12.06.2025 г.

После доработки 08.07.2025 г.

Принята к публикации 14.07.2025 г.

Нейроны симпатических пре- и паравертебральных ганглиев различаются по своим электрофизиологическим свойствам, что способствует выполнению ими различных функций. Выделяют два основных электрофизиологических типа симпатических ганглионарных нейронов у различных млекопитающих: фазические и тонические. Развитие современных методов исследования, включая патч-кламп, позволили уточнить ранее полученные сведения об основных электрофизиологических характеристиках нейронов путем прокалывания мембраны при помощи внутриклеточных тонких стеклянных микроэлектродов. Различные особенности импульсации симпатических нейронов являются результатом дифференциальной экспрессии потенциал-зависимых ионных каналов, связанных с различными токами: входящими I_{Na} (натриевым тетрадоксин-чувствительным и нечувствительным), I_{Ca} (кальциевым), I_H (активируемым гиперполяризацией неселективным катионным током), I_{CaCl} (кальций-зависимым хлорным током), а также выходящими калиевыми токами: I_{DR} (задержанного выпрямления), I_{AHP} (следовой гиперполяризации), I_A (быстрым выходящим), I_M (медленно активирующимся, не инактивируемым выходящим током). В настоящем обзоре описан вклад различных каналов в возбудимость симпатических нейронов, их изменения в постнатальном онтогенезе, а также изменения электрофизиологических характеристик ганглионарных нейронов при патологических процессах.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, симпатические узлы, ионные каналы, онтогенез, физиология, патофизиология

DOI: 10.7868/S2658655X25110027

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от центральной нервной системы, в симпатическом отделе автономной нервной системы моторные нейроны находятся на периферии, в симпатических узлах. Такое расположение делает симпатические нейроны более удобными для исследования и представляет интерес для фундаментальной нейробиологии, а также для клинической медицины, поскольку патологические процессы в ганглиях приводят к появлению разного рода заболеваний. К числу наиболее распространенных относят болезни

Рейно, сердечные аритмии, возникающие при дисфункции верхнегрудных паравертебральных узлов, а также дисфункции органов пищеварения, связанные с вовлечением в патологический процесс нейронов паравертебральных узлов [1, 2].

Несмотря на огромное число статей, посвященных различным аспектам деятельности нейронов ЦНС, исследование функциональных аспектов симпатических нейронов, включая деятельность ганглионарного звена, в последние годы остается несколько в тени внимания исследователей. Вышедшие еще в советское время, а также на Западе монографии уже стали библиографической редкостью [3–5]. В последние годы были достигнуты большие успехи в понимании работы молекулярных механизмов и внутриклеточных сигнальных путей нейронов. Тем не менее обзоры, посвященные рассмотрению функциональных характеристик симпатических ганглионарных нейронов, в современной литературе весьма немногочисленны. Таким образом, целью настоящей статьи является восполнение существующего пробела в данной области исследований.

ТИПЫ СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ

Большинство нейронов паравертебральных симпатических узлов передают информацию от преганглионарных нейронов спинного мозга к органу-мишени без интеграции от других источников, хотя существует значительная конвергенция преганглионарных входов. Однако значительная часть нейронов в превертебральных ганглиях получает синаптический вход как из периферических, так и из центральных структур [6]. Эти ганглии действуют как относительно сложные интегративные центры, контролирующие симпатические влияния к сосудам и энтеральной части метасимпатической нервной системы желудочно-кишечного тракта [7].

Различные функции этих симпатических ганглиев отражаются в электрофизиологических свойствах их нейронов. Существуют значительные различия как во внутренних электрофизиологических свойствах, так и в характере синаптических входов к нейронам пре- и паравертебральных ганглиев, которые непосредственно способствуют их различной функциональной роли [4, 6].

Нейроны симпатических ганглиев, иннервирующие различные органы, характеризуются специфическим набором рефлекторных ответов на раздражение различных рецепторов и характером фоновой активности. Так, например, отдельно выделяют симпатические нейроны, иннервирующие сосуды скелетных мышц и кожи, активация которых приводит к сужению сосудов (вазоконстрикторы), а также нейроны, оказывающие противоположное действие (вазодилататоры); нейроны, иннервирующие потовые железы (судомоторы); иннервирующие гладкие мышцы, поднимающие волосы (пиломоторы), а также иннервирующие внутренние органы [6].

Можно выделить два основных электрофизиологических типа симпатических нейронов у различных млекопитающих: фазические нейроны, которые обычно генерируют один или два потенциала действия (ПД) в ответ на деполяризующие ступени инъектируемого тока, в то время как тонические нейроны генерируют повторные импульсы (рис. 1) [8, 9].

На основе ранних работ, в которых электрическая активность нейронов регистрировалась при помощи внутриклеточных тонких стеклянных микроэлектродов (sharp recording), был сделан вывод о том, что в паравертебральных ганглиях нейроны почти исключительно фазические, тогда как нейроны в превертебральных ганглиях представляют собой смесь фазических и тонических [9–11]. Фазические нейроны получают один или несколько надпороговых синаптических входов от преганглионарных двигательных нейронов, расположенных в спинном мозге [4, 8]. Как следствие, они функционируют в основном как релейные нейроны, соединяющие центральную нервную систему с периферическими органами. В отличие от них, тонические нейроны

получают множество небольших подпороговых синаптических входов, которые должны суммироваться, чтобы произошла генерация ПД [8, 11–13]. Синаптический вход в тонические клетки поступает как от преганглионарных спинальных нейронов, так и от сенсорных нейронов, расположенных на периферии [7].

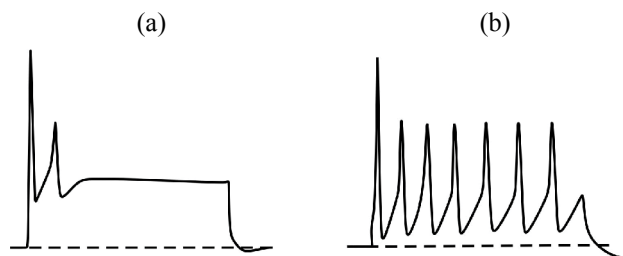


Рис. 1. Потенциалы действия фазических и тонических нейронов в ответ на деполяризацию мембраны. (a) – Фазические нейроны генерируют один потенциал действия в ответ на деполяризующую ступень инъецируемого тока. (b) – Тонические нейроны генерируют повторные импульсы в ответ на деполяризующую ступень инъецируемого тока.

Современные представления об электрофизиологии симпатических нейронов во многом базируются на данных, полученных методом sharp recording за счет повреждения мембраны клетки путем прокалывания тонким стеклянным микроэлектродом. Тем не менее регистрация методом sharp recording, вероятно, вносит значительную проводимость повреждения по сравнению с записями методом патч-клампа, при котором формируется герметичный контакт с клеточной мембраной, образуя гигаомное сопротивление [14]. Эта вызванная прокалыванием мембраны проводимость изменяет основные свойства мембраны, такие как входное сопротивление и постоянная времени мембраны, которые ухудшают интеграцию синаптических потенциалов. Проводимость прокалывания также может предотвратить повторную импульсацию нейрона [14, 15].

Хотя обычно считается, что подавляющее большинство нейронов паравертебральных ганглиев разряжается фазно [9, 10, 16], данные, полученные методом патч-клампа, свидетельствуют об отсутствии данного типа у взрослых грызунов. При этом у новорожденных и юных крыс доля фазических нейронов не превышала 30–40% [14]. Интересно, что при сравнении патч- и sharp recording в энтеральных нейронах были получены схожие результаты. Нейроны, которые тонически разряжались при регистрации методом патч-клампа, обнаруживали гораздо более низкое входное сопротивление и фазический тип активности в отличие от данных, полученных от тонкого электрода с прокалыванием мембраны [16]. В отдельных работах, полученных методом sharp recording, регистрировался большой процент фазических нейронов, которые тем не менее обнаруживали способность к повторным разрядам в отличие от классических представлений [17]. Сами авторы работы объясняют расхождение их данных с предыдущими работами тем фактом, что большинство их регистраций проводилось от микроэлектродов, заполненных раствором с высокой концентрацией KCl, что могло увеличить концентрацию Cl^- внутри клеток и индуцировать более крупные следовые деполяризационные потенциалы по сравнению с другими исследованиями, где использовались более низкие концентрации KCl или даже K-ацетатные электроды [9, 11, 16]. Также высокая концентрация KCl в электродах может при приводить при длительной регистрации к более высокой концентрации K^+ внутри клетки и способствовать сдвигу мембранного потенциала (МП) в сторону более отрицательных (на 5 мВ) значений [16].

ПАССИВНЫЕ СВОЙСТВА МЕМБРАНЫ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ

По данным, полученным с помощью микроэлектродной регистрации, МП в симпатических нейронах крысы варьирует от -38 до -57 мВ, мыши от -50 до -55 мВ, морской свинки – от -50 до -70 мВ, кошки – от -40 до -70 мВ, кролика от -65 до -80 мВ [4, 5, 8, 9]. Входное сопротивление нейронов в краниальном шейном ганглии крысы находилось в диапазоне от 58 до 169 МОм (в среднем 103 ± 13 МОм), а постоянная времени – от 4 до 24 мс (в среднем 12 ± 2 мс) [5, 8]. В краниальном шейном ганглии кошки эти значения составили 7.5–21.1 МОм (в среднем 15.5 МОм) и 8–10 мс [4]. Значение реобазы в симпатических нейронах мыши составляло 200–300 пА. Тем не менее данные, полученные с использованием патч-клампа, значительно (почти на порядок) отличаются от вышеприведенных. При этом входное сопротивление выше на порядок и равняется 0.5–1 ГОм, постоянная времени – 90 мс, а реобазы – 30 пА, что свидетельствует о более высокой возбудимости симпатических нейронов по сравнению с ранее полученными данными [15, 18]. По данным патч-кламп регистрации, МП в симпатических нейронах взрослой мыши был более негативным (-59 мВ) по сравнению с данными метода sharp recording [16, 17].

МП в симпатических нейронах грызунов поддерживается на постоянном уровне благодаря вкладу потенциалзависимых и независимых токов, включая I_M (медленно активирующийся, не инактивируемый выходящий ток) и I_H (активируемый гиперполяризацией неселективный катионный ток), а также натриевый постоянный ток (I_{NaP}). Все они активируются при значениях МП и не инактивируются или их инактивация происходит очень медленно. I_M имеет тенденцию к гиперполяризации, в то время как I_H имеет тенденцию к деполяризации МП. Кроме того, I_{NaP} вносит деполяризующий компонент в формирование МП, а независимые от напряжения токи, создаваемые работой Na^+/K^+ насоса и двупоровыми калиевыми каналами (K2P), способствуют гиперполяризации [9, 19].

Семейство K2P разделено на шесть подсемейств в соответствии с их физическими и химическими свойствами: TWIK, THIK, TASK, TALK, TRESK и TREK. В нейронах краниального шейного узла мыши подсемейства TRESK и TREK являются наиболее выраженными каналами K2P, а в подсемействе TREK наиболее выраженными являются каналы TREK-2, за которыми следуют TREK-1 и TRAAK. Следует учесть, что активность канала TREK при комнатной температуре сильно снижена, и этот факт имеет большое значение, поскольку большинство исследований симпатических нейронов проводятся при комнатной температуре. Повышение температуры от комнатной до физиологических значений приводит к увеличению амплитуды I_M и TREK-2, а также к ускорению кинетики токов [19].

ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

В краниальном шейном ганглии различных млекопитающих амплитуда спайка составляла 75–90 мВ [4, 5, 9, 10, 15]. У мыши средняя амплитуда ПД была значительно больше в нейронах краниального шейного ганглия по сравнению с нейронами грудных узлов или превертебральных. Нейроны краниального шейного ганглия также имели более короткие ПД, на что указывает их значительно меньшая длительность на уровне 50% реполяризации [9]. Тем не менее следует заметить, что параметры спайка зависят от условий регистрации, в частности от температуры. Повышение температуры от комнатной до физиологической изменяет продолжительность и амплитуду ПД.

В большинстве симпатических нейронов мыши вслед за спайком обнаруживалась выраженная следовая гиперполяризация (afterhyperpolarization, АНР), амплитуда и длительность которой была выше у нейронов краниального шейного ганглия по сравнению с нейронами грудных и чревных узлов. В меньшем проценте случаев (34%

в краниальном шейном, 18% в грудных узлах) после спайка наблюдалась следовая деполаризация (afterdepolarization, ADP), после которой выявлялась следовая гиперполяризация [9]. Такие же типы нейронов обнаруживались и в краниальном шейном ганглии крысы [20]. ADP, вероятно, обусловлена кальций-зависимым хлорным током (I_{CaCl}), который активируется притоком кальция во время ПД (рис. 2) [16, 20].

Ранняя АНР в ганглионарных нейронах автономной нервной системы связана с активацией двух типов калиевых токов: активируемых кальцием калиевых каналов (KCa) большой проводимости (BK) и тока задержанного выпрямления (delayed rectifier, DR). При этом ранняя АНР высокочувствительна к изменениям потенциала. Прекращение ранней АНР может быть вызвано быстрым выходящим калиевым током типа А (I_A) [21]. Поздняя АНР связана с активируемыми кальцием калиевыми каналами промежуточной (IK) и малой (SK) проводимости, практически нечувствительна к изменениям потенциала, а ее амплитуда определяется градиентом ионов K^+ по обе стороны мембраны в соответствии с уравнением Голдмана–Ходжкина–Каца. Вход Ca^{2+} необходим для генерации поздней АНР. Добавление тетраэтиламмония усиливает I_{ANP} . Устранение Ca^{2+} из внешней среды или добавление блокаторов Ca^{2+} -каналов Co^{2+} , Mn^{2+} или Mg^{2+} подавляют I_{ANP} . Поздняя гиперполяризация также запускает деполаризующий неселективный катионный ток I_H , который уменьшает амплитуду поздней АНР гиперполяризации. Активация I_H может вызвать следовую деполаризацию [21].

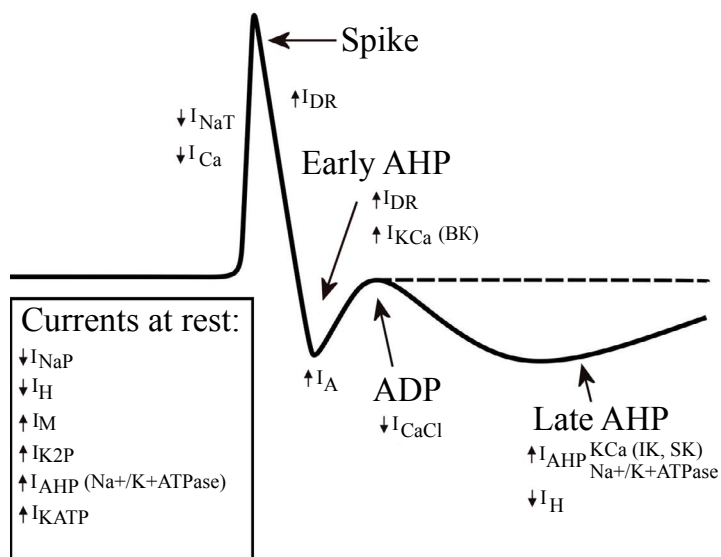


Рис. 2. Фазы потенциала действия симпатического нейрона с указанием токов, действующих в различные фазы. Направление стрелки вниз перед обозначением тока указывает на входящий ток, вверх – на выходящий. Обозначения: ADP – следовая деполаризация, АНР – следовая гиперполяризация, BK – активируемые кальцием калиевые каналы большой проводимости, I_A – быстрый выходящий калиевый ток (А-ток), I_{ANP} – ток следовой гиперполяризации, I_{Ca} – кальциевый ток, I_{CaCl} – кальций-зависимый хлорный ток, I_{DR} – ток задержанного выпрямления, I_H – активируемый гиперполяризацией неселективный катионный ток, IK – активируемые кальцием калиевые каналы малой проводимости, I_M – медленно активирующийся, не инактивируемый выходящим током (М-ток), I_{NaP} – постоянный натриевый ток, I_{NaT} – ранний инактивируемый натриевый транзитный ток, K2P – двупоровые калиевые каналы, K_{ATP} – АТФ-чувствительные калиевые каналы, KCa – активируемые кальцием калиевые каналы, SK – активируемые кальцием калиевые каналы малой проводимости. На основе [5, 9, 11, 21, 23].

ПД в симпатических ганглиях различаются крутизной нарастания ПД. По этому признаку выделяют две группы спайков. ПД первого типа имеют крутой спайк без ступеньки на фазе нарастания, а также умеренную следовую гиперполяризацию. Они возникают по закону “все или ничего” и связаны с возбуждением одиночного преганглионарного волокна (“сильный” вход, рис. 3а). ПД второго типа меньше по амплитуде, в них наблюдается отчетливая ступенька в восходящей фазе спайка и более выраженная следовая гиперполяризация. Они вызываются синхронным возбуждением нескольких (3–6) преганглионарных волокон. Стимуляция каждого волокна по отдельности [4] вызывает только возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) (“слабые” входы, рис. 3б). Преобладающая часть нейронов симпатических ганглиев имеет один-два сильных входа [8, 9].

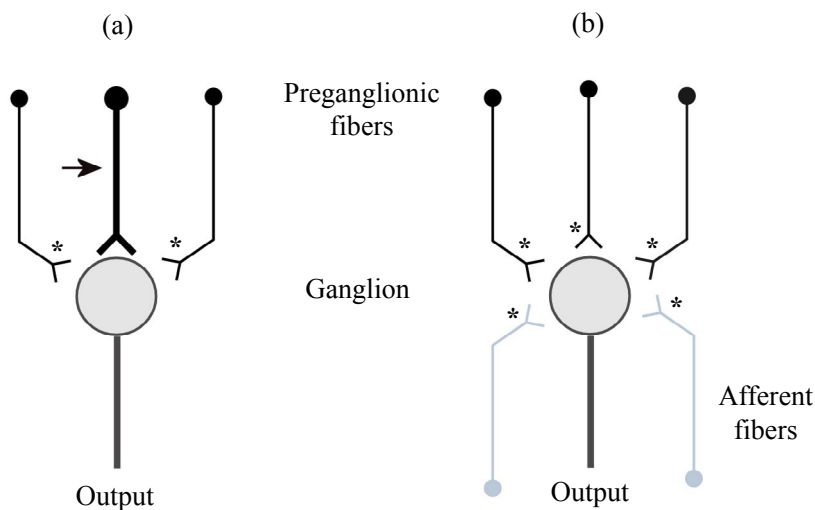


Рис. 3. Схема “сильных” и “слабых” входов в симпатических ганглиях. (а) – В паравerteбральных ганглиях и большинстве нейронов превертебральных ганглиев наряду с несколькими слабыми (указаны *) большинство паравerteбральных нейронов получают один или несколько надпороговых “сильных” преганглионарных входов, которые всегда инициируют разряд (указан стрелкой). (б) – В небольшом количестве тонических превертебральных нейронов отсутствует сильный вход, но имеются множественные слабые (*) от преганглионарных аксонов и от периферических афферентов от желудочно-кишечного тракта.

В некоторых случаях были выделены два подтипа физических нейронов: нейроны 1-го типа, которые генерируют одиночный потенциал в ответ на длительную деполяризацию, и нейроны 2-го типа с более короткой АНР, которые генерируют 2–4 близко расположенных спайка в начале поддерживаемой деполяризации, прежде чем они подвергнутся адаптации. Также был впоследствии предложен у кролика, морской свинки и крысы и 3-й тип нейронов с очень длинными АНР [6, 8].

ИОННЫЕ КАНАЛЫ И ТОКИ

Различные особенности импульсации симпатических нейронов, по-видимому, являются результатом дифференциальной экспрессии потенциал-зависимых ионных каналов. Эти каналы связаны с различными токами: входящими I_{Na} (натриевым тетродоксин-чувствительным и нечувствительным), I_{Ca} (кальциевым), I_H (активируемым

гиперполяризацией неселективным катионным током), I_{CaCl} (кальций-зависимым хлорным током), а также выходящими I_{DR} , $I_{АНР}$ (следовой гиперполяризации), I_A (быстрым выходящим калиевым), I_M (медленно активирующимся, не инактивируемым выходящим током) (рис. 2) [9, 15, 16, 22]. Все эти каналы, вероятно, влияют на возбудимость нейронов и их реакцию на различные виды преганглионарной стимуляции.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что тонические и фазовые паттерны возбуждения в симпатических нейронах отчасти определяются различиями в калиевых токах. I_M вызывает медленно активирующуюся, длительную гиперполяризацию мембраны, подавляющую повторное возбуждение. В широком смысле каналы, которые остаются открытыми или медленно закрываются при поддерживаемой деполяризации, классифицируются как каналы задержанного выпрямления, а каналы, которые быстро закрываются при деполяризации (инактивации), называются каналами А-типа [23].

Калиевый ток М-типа выражен больше в фазических, чем в тонических нейронах, что согласуется с длительной, относительно медленной гиперполяризацией мембраны, вызванной активацией этого тока, что приводит к аккомодации спайка. I_{DR} и I_{KCa} меньше в фазических, чем в тонических нейронах. Это согласуется с тем, что уменьшение этих токов снижает тоническую активность, предположительно, из-за замедления реполяризации мембраны после ПД. Потенциал-зависимый I_{Na} также уменьшен в фазических по сравнению с тоническими нейронами, что согласуется с его ролью в генерации ПД (табл. 1) [11, 24]. Частота импульсации тонических нейронов отчасти определяется калиевыми токами, лежащими в основе АНР, в частности тем, что ее блокада апамином повышает частоту импульсации [11].

Таблица 1. Особенности различных ионных токов в фазических и тонических симпатических нейронах

Ток	Фазические	Тонические
I_{Na}	Уменьшен	Увеличен
I_{NaT}	Уменьшен	Увеличен
I_{DR}	Уменьшен	Увеличен
I_{KCa}	Уменьшен	Увеличен
I_M	Увеличен	Уменьшен
I_A	Нет достоверных различий	

ВХОДЯЩИЕ НАТРИЕВЫЕ И КАЛЬЦИЕВЫЕ ТОКИ

ПД в теле нейронов вызывается двумя типами входящих токов: Na^+ -током (I_{Na}) и Ca^{2+} -током (I_{Ca}) [25]. Выделялось два типа Na^+ -токов: ранний инактивируемый транзитный I_{NaT} -ток и постоянный I_{NaP} -ток [26].

В семействе потенциал-зависимых Na^+ каналов Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 и Nav1.6 распределены в нейронах центральной нервной системы, а Nav1.7, Nav1.8 и Nav1.9 избирательно распределены в нейронах периферической нервной системы. Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.6 и Nav1.7 обладают высокой чувствительностью к тетродотоксину (ТТХ), тогда как Nav1.8 и Nav1.9 резистивны к ТТХ [27]. Чувствительные к ТТХ I_{NaT} -токи в нейронах краниального шейного и звездчатого узла в основном связаны с каналами Nav1.6 и Nav1.7, экспрессия которых подтверждена иммуногистохимически, в то время как физиологические и иммуногистохимические данные свидетельствуют о слабой распространенности Nav1.1-каналов в этих узлах [28, 29].

I_{NaT} также имеет большую амплитуду в тонических нейронах по сравнению с фазическими. Это может способствовать возникновению фазического паттерна импульсации за счет снижения доступности натриевых каналов во время прогрессирующей инактивации каналов, вызванной повторными разрядами [24].

ТТХ-нечувствительный ток связан с экспрессией $Na_v1.9$ -каналов. I_{NaP} осуществляемый через каналы $Nav1.9$, по-видимому, модулирует МП [27]. Также есть данные о существовании в нейронах краниального шейного узла и ТТХ-чувствительного I_{NaP} [26].

Существует три класса каналов Cav (Cav1-3). Семейства Cav1 (L-тип) и Cav2 (Cav2.1, P/Q-тип; Cav2.2, N-тип; Cav2.3, R-тип) активируются при более высоких напряжениях и требуют ассоциации с вспомогательной субъединицей. Каналы Cav3, или каналы Т-типа, включают в себя каналы, активируемые низким напряжением, характеризующиеся активацией при относительно отрицательных потенциалах и полной инактивацией при деполяризации [28]. L-каналы более распространены на дендритах, а N-каналы на соматических симпатических нейронах, тогда как P/Q- и R-каналы могут быть равномерно распределены по поверхности клетки. В интактных нейронах краниального шейного симпатического узла крыс пропорции кальциевого тока были следующими: 49% N-типа, 11% P/Q-типа, 21% L-типа и 20% R-типа [30, 31].

КАЛИЕВЫЙ ТОК М-ТИПА В ТОНИЧЕСКИХ И ФАЗИЧЕСКИХ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ

Нейронные K^+ -каналы М-типа (KCNQ/Kv7) – это низкопороговые потенциалуправляемые K^+ -каналы, которые играют важнейшую роль в регуляции возбудимости нейронов. Нарушение работы М-каналов в результате мутаций с потерей функции или фармакологических ингибиторов приводит к повышению возбудимости клеток [32].

Каналы KCNQ широко распространены в нейронах и играют важнейшую роль в регуляции возбудимости нейронов. Этот зависящий от времени и напряжения K^+ -ток имеет порог активации при типичных потенциалах покоя нейронов, причем его активность возрастает при деполяризации. Благодаря этой особенности М-канал функционирует как тормоз для повторяющихся разрядов ПД и, таким образом, играет ключевую роль в регуляции возбудимости различных центральных и периферических нейронов, включая симпатические нейроны, пирамидные клетки гиппокампа и стриатальные нейроны [33]. В естественных условиях ряд нейротрансмиттеров и других эндогенных и экзогенных факторов могут закрывать М-каналы, освобождая тормоз и позволяя не снижать частоту возникновения потенциалов действия [22, 33]. I_M были первоначально описаны в симпатических нейронах [33] и названы так из-за их ингибирования агонистами ацетилхолиновых мускариновых рецепторов. Было предложено несколько потенциальных мессенджеров, приводящих к закрытию М-каналов. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ацетилхолин и ангиотензин II регулируют М-каналы путем истощения фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) в мембране, взаимодействие которого с каналами считается необходимым для их функционирования. С другой стороны, агонисты брадикининовых и пуриновых рецепторов, как предполагается, подавляют М-ток через кальмодулин. В качестве других потенциальных мессенджеров протеинкиназа С также может участвовать в рецептор-опосредованном ингибировании I_M [32, 34].

Электрофизиологические данные позволяют предположить, что различия в аккомодации между фазическими и тоническими симпатическими нейронами обусловлены наличием I_M тока в фазических нейронах (табл. 1) [11, 35]. I_M имеет большую амплитуду в фазических нейронах по сравнению с тоническими и, вероятно, отвечает за прекращение импульсации после первого спайка [11, 35]. Ингибирование I_M ангиотензином II повышает возбудимость нейронов краниального шейного ганглия [36], тогда как

в тонических нейронах этот ток значительно меньше или отсутствует [11]. Фармакологическое блокирование или уменьшение М-тока может вызвать тоническое возбуждение в нейронах, которые ранее были фазическими [11, 24], что служит дополнительным доказательством ключевой роли этого тока в формировании фазического паттерна.

КАЛИЕВЫЕ ТОКИ А-ТИПА И ЗАДЕРЖАННОГО ВЫПРЯМЛЕНИЯ

Классификация ионных калиевых каналов достаточно сложна и определяется различными факторами, включая зависимость активации от напряжения, кинетику активации, наличие и скорость инактивации и зависимость инактивации от напряжения. Поскольку каждый из этих параметров обычно представляется в виде континуума, классификация неизбежно является нечеткой. Кроме того, классификация DR-каналов и каналов типа А не соответствует конкретным семействам Kv. Например, Kv1.4 часто считается каналом “типа А”, в то время как Kv1.1 и Kv1.2 являются DR-каналами. Однако можно утверждать, что все семейство Kv1 лучше всего описывается как DR-каналы с различной степенью медленной инактивации. Аналогично Kv3.4 часто считается “типом А”, в то время как Kv3.1 является другим видом DR-каналов; однако здесь можно использовать тот же аргумент, что и для Kv1, поскольку инактивация Kv3.4 является медленной и неполной. Все три члена семейства Kv4 создают каналы, которые демонстрируют быстро инактивирующиеся токи и, таким образом, являются “классическими” каналами типа А в этом отношении. Два члена семейства Kv2 являются каналами замедленного выпрямления и не демонстрируют инактивации [37].

DR-каналы демонстрируют незначительную зависимость инактивации от времени. Каналы типа А, напротив, демонстрируют выраженную зависимость инактивации от времени и напряжения и также могут активироваться с задержкой. Роль, которую различные классы каналов могут играть в возбудимости нейронов, зависит от их взаимодействия с другими каналами, временного хода колебаний напряжения в клетках и их локализации в мембране [22, 37].

А-каналы активируются и инактивируются быстро, функционируют в подпороговых для генерации ПД областях, открываясь кратковременно в ответ на небольшую деполяризацию при условии предварительной гиперполяризации мембраны. Поэтому А-каналы способны регулировать повторную активность низкой частоты и преобладают в нейронах, которые разряжаются с частотой, отражающей интенсивность стимула. Следовая гиперполяризация устраняет инактивацию каналов типа А, и кратковременный выходящий ток через эти каналы замедляет возвращение МП в сторону порога ПД. Таким образом, интервал между предыдущим и последующим ПД продлевается. I_A уменьшает частоту импульсации путем замедления восстановления МП после гиперполяризации [22, 37].

Предполагается, что быстро инактивирующиеся I_A токи играют роль в определении тонических и фазических паттернов возбуждения в симпатических нейронах, однако их точная роль представляется сложной (табл. 1). В культурах, полученных из краинального шейного ганглия крысы, как в фазических, так и в тонических нейронах наблюдались I_A , и они, по-видимому, играют комплексную роль в регуляции паттернов возбуждения [38–40].

Эксперименты по сверхэкспрессии, напротив, предполагают более тонкую роль I_A в установлении паттернов разрядов. В соответствии с результатами экспериментов по блокированию А-каналов, сверхэкспрессия Kv1.4 дикого типа вызывает увеличение А-тока и значительное увеличение фазических клеток (от 43% в контроле до 67%), уменьшение доли нейронов с промежуточными свойствами (т.н. адаптирующихся нейронов) и отсутствие изменений в тонических нейронах [39]. Однако после сверхэкспрессии конструкции Kv4.2 дикого типа наблюдалась иная реакция. Трансфекция Kv4.2 также увеличивает I_A и приводит к уменьшению числа адаптирующихся нейронов, но увеличивает

число тонических и фазических нейронов [38]. Эти результаты позволяют предположить, что в целом низкая выраженность I_A связана с повторными спайками, в частности с фенотипом адаптации, а увеличение I_A способствует фазическому типу импульсации. Однако, по-видимому, в некоторых условиях по крайней мере Kv4.2 может способствовать тоническому возбуждению в симпатических нейронах, поскольку сверхэкспрессия усиливает этот фенотип возбуждения. Очевидно, что взаимодействие различных подтипов каналов и то, как они способствуют различным паттернам возбуждения, является сложным.

Амплитуда I_{DR} больше в тонических нейронах по сравнению с фазическими (табл. 1) [40]. Воздействие на экспрессию субъединиц калиевых каналов Kv2, которые участвуют в формировании токов данного типа, приводит к изменению характера разряда нейрона. Трансфекция культивируемых нейронов краниального шейного ганглия доминантно-негативными генными конструкциями для Kv2 снижает количество тонических клеток с 25 до 8% популяции, и наоборот, трансфекция конструкцией дикого типа увеличивает количество тонических клеток до 50% популяции [41]. I_{DR} участвуют в регуляции реполяризации мембраны после ПД, снимая инактивацию натриевых каналов и перезагружая клетку для подготовки к следующему ПД [39].

АКТИВИРУЕМЫЙ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЕЙ НЕСЕЛЕКТИВНЫЙ КАТИОННЫЙ ТОК

I_H протекает через каналы, которые относятся к суперсемейству гиперполяризационно-активируемых циклических нуклеотид-управляемых ионных каналов (HCN). В краниальном шейном ганглии крысы отмечено наличие всех четырех изоформ этого типа (HCN1-4) [22]. I_H вносит существенный компонент входящего тока в потенциал покоя нейронов этого узла, а также может усиливать никотиновые ВПСР. В процессе развития и созревания нейронов и нейронных сетей HCN-каналы участвуют в нейронных реакциях на внешние стимулы, интегрируя широкий спектр клеточных сигналов [42]. HCN2 и HCN4, но не HCN1 и HCN3, играют важную роль в дифференциации клеток PC12, вызванной фактором роста нервов в направлении симпатических нейронов. Блокада или нокаут HCN-каналов вызывали нарушение роста нервных отростков, а также экспрессии потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов [43].

КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫЕ ХЛОРНЫЕ ТОКИ

Равновесный потенциал для ионов Cl^- в симпатических ганглиях составляет ≈ -15 мВ [16, 20]. Периферические нейроны и незрелые центральные нейроны экспрессируют котранспортер $Na^+-K^+-2Cl^-$ (NKCC1), который опосредует вход Cl^- , и, таким образом, токи Cl^- являются деполяризующими в покое (ионы Cl^- выходят из клетки). Напротив, равновесный потенциал для ионов Cl^- в ЦНС гораздо более отрицателен (≈ -70 мВ) из-за котранспортера K^+/Cl^- , присутствующего в зрелых нейронах. Следовательно, активация I_{CaCl} приводит к входу ионов Cl^- , гиперполяризуя центральные нейроны и опосредуя адаптацию частоты спайков [44, 45]. Считается, что I_{CaCl} в симпатических нейронах ответствен за возникновение ADP.

Из семейства аноктаминов, также известного как семейство трансмембранных белков (TMEM) 16, аноктамин 1 (ANO1, TMEM 16A) и 2 (ANO2, TMEM 16B) были идентифицированы как хлорные каналы. ANO1 и ANO2 широко экспрессируются в различных тканях и участвуют в различных физиологических состояниях, таких как сокращение гладких мышц, контроль артериального давления, контроль сердечной возбудимости, передача сигнала в обонятельных и сенсорных нейронах и пролиферация клеток [20]. Однако экспрессия ANO1 и ANO2 в симпатических узлах не была подробно изучена.

КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫЕ КАЛИЕВЫЕ ТОКИ

Другие типы токов, связанных с напряжением, также были вовлечены в контроль паттернов возбуждения в симпатических нейронах. Активируемые кальцием калиевые каналы (KCa) подразделяются на три подсемейства в соответствии со свойствами проводимости одного канала K^+ : большой проводимости (BK, KCa1.1), средней проводимости (IK, KCa3.1) и малой проводимости (SK, KCa2.x). Приток Ca^{2+} через кальциевые каналы во время ПД открывает в симпатических ганглионарных нейронах каналы всех трех подсемейств [46].

BK-каналы высокочувствительны к изменениям потенциала, однако SK являются потенциал-нечувствительными. Во многих клетках активация каналов BK вносит вклад в формирование быстрой АНР, в то время как каналы SK и IK, как предполагается, лежат в основе медленной АНР. АНР вызывает адаптацию частоты спайков и, таким образом, является основным фактором, определяющим возбудимость клеток [44]. В культивируемых нейронах краниального шейного ганглия I_{KCa} больше в тонических нейронах по сравнению с фазическими [24].

Блокада потенциал-зависимых кальциевых токов в симпатических нейронах морской свинки уменьшает амплитуду ПД и увеличивает полуширину в фазических, но не в тонических нейронах, это позволяет предположить, что кальций не вносит значительного вклада в ПД в тонических нейронах [45]. Напротив, блокада кальциевого тока уменьшает следовую гиперполяризацию, опосредованную I_{KCa} в обоих типах нейронов, это позволяет предположить, что потенциал-зависимые кальциевые токи играют разную роль в этих двух типах клеток [47].

ДРУГИЕ ТИПЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

В симпатических нейронах установлено наличие различных семейств каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP). Подтверждено наличие TRPA1, TRPC1 и TRPC3 и отсутствие TRPM8 [48, 49]. Насчет экспрессии TRPV1 в симпатических ганглионарных нейронах имеются противоречивые данные [50, 51].

В симпатических ганглионарных нейронах выявлены и АТФ-чувствительные K^+ -каналы (K_{ATP}). Эти каналы относятся к группе K^+ -каналов входящего (аномального) выпрямления (K_{ir}) и открываются при снижении уровня внутриклеточного АТФ. Вероятность открытия каналов не зависит от внутриклеточного кальция и блокируется 100 мкМ толбудамида. K_{ATP} -каналы вовлекаются в поддержание МП, когда содержание энергии в клетке снижено, например при ишемии, гипоксии, гипогликемии. Также установлено, что K_{ATP} -каналы симпатических ганглионарных нейронов могут активироваться сероводородом [52].

“СИЛЬНЫЕ” И “СЛАБЫЕ” ВХОДЫ

При стимуляции преганглионарные аксоны, сходящиеся на постганглионарном нейроне, вызывают ВПСР разных размеров. Большинство ВПСР в симпатических нейронах являются подпороговыми, редко способствуют ганглиозной передаче и называются “слабыми”. В слабых синапсах как вероятность высвобождения, так и количество доступных квантов низкие, а высвобождение можно описать биномиальной статистикой. Наряду с несколькими слабыми большинство паравертебральных нейронов получают один или несколько надпороговых “сильных” преганглионарных входов (рис. 3а), которые всегда инициируют разряд. ВПСР, лежащие в основе сильных входов, намного больше, чем у слабых входов. Размер ВПСР напрямую связан с числом квантов ацетилхолина, высвобождаемых из преганглионарных варикозов, и зависит от:

1) числа контактов, установленных между пре- и постганглионарными компонентами синапса, и 2) их средней вероятности высвобождения [5, 6, 8, 11].

Доля сильных входов в составе входящего тока >1 нА и даже может достигать 10–15 нА. Токи слабых синапсов имеют пик при гораздо более низких амплитудах (в основном $<\sim 0.5$ нА) и довольно изменчивы по амплитуде [5, 6, 8]. Большинство каналов Ca^{2+} , которые определяют высвобождение ацетилхолина из сильных преганглионарных терминалей в поясничных паравертебральных ганглиях морских свинок, относятся к R-типу, с небольшим количеством P/Q-типа, тогда как в слабых терминалах важен скорее P/Q-тип, чем R-тип [53]. Около 35% высвобождения в обоих типах синапсов связано с поступлением Ca^{2+} через каналы N-типа. ВПСП в сильных синапсах усиливаются притоком Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы, которые расположены вблизи синапса [54].

После частичной денервации паравертебрального симпатического ганглия прораствание выживших преганглионарных аксонов внутри ганглия приводит к преимущественному формированию сильных синапсов с теми же характеристиками, что и в нормальных ганглиях [55]. Единичный сильный вход восстанавливается несмотря на уменьшенное общее количество входов. Вероятно, сильные входы обеспечивают эффективную передачу информации в определенных функциональных путях.

Очевидно, что синаптическая интеграция имеет первостепенное значение в тонических превертебральных нейронах в чревном и нижнем брыжеечном ганглиях (рис. 3b). Эти клетки получают множественные холинергические входы как от преганглионарных аксонов, так и от периферических афферентов от желудочно-кишечного тракта. Подавляющее большинство этих входов слабые, самый большой преганглионарный вход часто едва ли достаточно большой (~ 1 нА), чтобы его можно было классифицировать как сильный вход [8].

Тем не менее вопрос о наличии интеграции в ганглии слабых ВПСП до сих пор остается дискуссионным. Ранее рассматривался вопрос о том, что использование острых внутриклеточных микроэлектродов создает шунтирующее сопротивление, которое, уменьшая входное сопротивление, уменьшает амплитуду слабых потенциалов, так что они не достигают порога [14, 15, 54]. Самым сильным аргументом против этого является то, что частота импульсации *in vivo* в постганглионарных нейронах сопоставима с частотой разрядов преганглионарных нейронов в тех же симпатических путях. У небольшой доли нейронов, зарегистрированных с помощью внутриклеточных электродов, было замечено, что некоторые входы производят ВПСП, которые иногда превышают порог возникновения ПД, и их назвали “дополнительными” [4] или “вторичными” [56] входами. У более крупных и/или старых животных они могут стать дополнительными сильными входами. Было высказано предположение, что такие входы легко станут надпороговыми, если мембранная проводимость снизится [13, 14]. Таким образом, снижение проводимости покоя, вызванное действием, например, нейропептида или циркулирующего гормона, усилит ВПСП и задействует такие входы, чтобы они стали эффективными в иницировании потенциалов действия или облегчении суммации. В этих условиях частота постганглионарной активации станет намного выше, чем у отдельных преганглионарных аксонов.

ФОНОВАЯ АКТИВНОСТЬ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

Большинство нейронов симпатических ганглиев демонстрирует фоновую активность, характеризующуюся быстрыми ВПСП и спайками. Рефлекторное усиление активности связано с увеличением частоты ВПСП и спайков, тогда как рефлекторное угнетение активности проявляется в снижении частоты и исчезновении разрядов.

Медленные ВПСП и тормозные постсинаптические потенциалы не были выявлены как в фоновой активности, так и в ходе ее рефлекторных изменений [4, 6].

В краниальном шейном ганглии кроликов и кошек фоновая активность проявлялась в виде спайков и ВПСП, которые не вызывали спайков (“неэффективные ВПСП”). Нейроны, фоновая активность которых состояла исключительно из спайков, встречались очень редко. Гораздо чаще (у 20% нейронов) фоновой активностью были только ВПСП. У 25% нейронов фоновая активность отсутствовала, хотя раздражение преганглионарных волокон вызывало полноценные спайки. Частота появления спайков в фоновой активности нейронов колебалась в диапазоне от 0.5 до 8 разрядов в секунду (среднее значение – 3–4), что примерно в два раза превышает частоту спайков в преганглионарных нейронах [4–6].

Фоновоактивные нейроны симпатических ганглиев можно классифицировать на несколько групп в зависимости от временных характеристик их фоновой активности. Чаще всего обнаруживаются нейроны с нерегулярными спайками [4–6].

В группе нейронов, разряжающихся регулярно, чаще всего обнаруживаются клетки с дыхательной ритмикой. Спайки в фоновой активности, как правило, возникают группами и часто ассоциируются с началом вдоха. Пульсовая модуляция наблюдается реже. В противоположность разрядам, синхронизированным с дыханием, при пульсовой модуляции всегда выявляются одиночные импульсы. Помимо дыхательной и пульсовой модуляции, в ритмической деятельности симпатических ганглионарных нейронов также найдены модуляции и другими частотами [57, 58].

Ганглионарные нейроны, иннервирующие разнообразные органы-мишени, различаются по особенностям импульсации. При этом симпатические нейроны, иннервирующие сосуды скелетных мышц и кожи, активация которых приводит к сужению сосудов (вазоконстрикторы), а также нейроны, иннервирующие потовые железы (судомоторы), характеризуются наличием фоновой активности, в то время как симпатические нейроны, активация которых приводит к расширению сосудов мышц и кожи (вазодилататоры), а также иннервирующие гладкие мышцы, поднимающие волосы (пилomotorы), фоновой активностью не обладают [6, 59, 60].

Нейроны в краниальном шейном ганглии крысы разряжаются спонтанно со средней частотой 1.8 ± 0.4 Гц [61]. Сосудосуживающие нейроны, иннервирующие почку или селезенку у кошки, импульсируют с частотой 1.2 ± 0.2 Гц [6], в то время как кожные сосудосуживающие нейроны, снабжающие хвостовую артерию крысы, имеют частоту спайков от 0.81 ± 0.04 Гц до 1.12 ± 0.09 Гц [6, 62]. Однако было отмечено, что частота спайков явно смещена в сторону более низких значений, медианная частота составляет 0.9 Гц [6, 59, 63]. У человека частота импульсации в вазоконстрикторных нейронах мышц составляла 0.40 ± 0.04 Гц, в вазоконстрикторах кожи – 0.53 ± 0.11 Гц, в судомоторных нейронах – 0.72 ± 0.21 Гц [64].

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

В постнатальном онтогенезе наблюдается изменение морфологических и функциональных характеристик симпатических нейронов, проявляющееся в увеличении размеров клеток, числа и разветвленности дендритов, изменения возбудимости [65, 66].

У 3-суточных крыс в поясничных симпатических узлах обнаруживается большой процент невозбудимых клеток, лишенных синаптических входов и неспособных генерировать потенциал действия в ответ на пропускание деполяризующего тока через регистрирующий микроэлектрод величиной до 1 нА. Входное сопротивление этих клеток у крыс первой недели жизни находилось в диапазоне от 100 до 300 МОм и уменьшалось до 50 МОм к 21-му дню жизни; постоянная времени составляла 3–5 мс.

С возрастом число таких клеток заметно уменьшалось. В этом возрасте также наблюдалось небольшое число “примитивных” нейронов, генерирующих ПД значительной длительности (более 8 мс), малой амплитуды (максимум – 52 мВ) с очень высоким входным сопротивлением (от 208 до 850 МОм) и большой величиной постоянной времени – 9.5 мс [53, 67].

Возбудимые клетки могли генерировать ПД большой амплитуды (свыше 60 мВ) уже с 3-х суток [66–68]. Длительность ПД была небольшой и длительность при амплитуде, равной половине от максимума, составляла 1.7–1.8 мс. Входное сопротивление этих клеток было меньше по сравнению с невозбудимыми и уменьшалось от 150 МОм у новорожденных до 100 МОм у животных старше 1 недели, а постоянная времени увеличивалась от 5 до 8 мс [53, 67]. Тем не менее в более поздних работах, выполненных методом патч-клампа, входное сопротивление даже у эмбриональных симпатических клеток составляло более 0.5–1 ГОм [68, 69].

В краниальном шейном симпатическом узле крысы входное сопротивление и постоянная времени нейронов новорожденных животных были сходны с показателями нейронов поясничных узлов. Однако не было “примитивных” клеток, и выявлялось очень мало невозбудимых клеток. Также в этом ганглии 2–4-дневных животных многие из иннервируемых клеток получили более восьми возбуждающих входов, и около 20% имели “сильные” синаптические входы [67]. Эти наблюдения предполагают, что имеется кранио-каудальный градиент функционального развития симпатических нейронов в раннем постнатальном периоде.

У старых мышей в краниальном шейном ганглии было отмечено повышение возбудимости нейронов, сдвиг потенциала покоя к более деполяризованным значениям и более низкая реобазы в сравнении с более молодыми животными. Также при старении наблюдается уменьшение процента фазно разряжающихся нейронов и увеличение процента тонических нейронов [70].

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИОННЫХ ТОКОВ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

Известно, что степень зрелости симпатической иннервации органов-мишеней к моменту рождения сильно различается у разных видов животных и коррелирует с общим уровнем зрелости новорожденного организма. Например, у крыс ответы на раздражение симпатических нервов практически отсутствуют в течение первой недели после рождения [71]. У зрелорождающихся животных симпатическая иннервация функционально развита уже к моменту появления на свет [72].

Тем не менее морфологически контакты симпатических нейронов с органами-мишенями сформированы уже с рождения, в том числе и у незрелорождающихся животных [73–75]. Известно, что взаимодействия с органами-мишенями важны для экспрессии токов калия типа I_A и I_{KCa} в симпатических нейронах куриных эмбрионов [76, 77]. Выраженность I_A в симпатических нейронах цыплят увеличивается между 7- и 9-ю эмбриональными днями (E7 и E20), а нейроны, изолированные и поддерживаемые в культуре на стадии E9, не способны нормально развивать I_A [76]. Нейроны, которые контактировали с другими нейронами или были выращены на лизированных фрагментах нейронов, сердечных миоцитах, эксплантатах спинного мозга или гладких мышцах аорты, развивали нормальную плотность I_A , но с измененной кинетикой, это предполагает, что контакты с органами-мишенями важны для регуляции плотности тока [76]. Фактор, ответственный за эту регуляцию, неизвестен, и им не является фактор роста нервов (NGF), поскольку экзогенное его добавление к культивируемым симпатическим нейронам E9 не восстанавливает амплитуду I_A [76].

Воздействие органа-мишени также регулирует развитие I_{KCa} в симпатических нейронах цыплят. I_{KCa} низкий в дни E9–E16 и увеличивается с E17–E19, позже потенциалзависимых кальциевых токов, и остается постоянным в течение этого периода времени [77]. Эмбриональные симпатические нейроны, изолированные на стадии E13 и культивируемые в течение пяти дней, показали гораздо более низкую амплитуду I_{KCa} , чем остро изолированные нейроны на E18, хотя кальциевые токи не различались между двумя условиями [77]. Совместное культивирование нейронов E13 с сердечными миоцитами или применение NGF или среды, кондиционированной миоцитами, восстанавливал I_{KCa} , но совместное культивирование с эксплантатами спинного мозга не давало эффекта. Тем не менее обработка NGF приводила к выраженному I_{KCa} только в половине нейронов, что предполагает действие дополнительных факторов в этой регуляции. В совокупности эти данные дают убедительные доказательства того, что взаимодействия с органами-мишенями являются важными детерминантами в развитии соответствующих электрофизиологических свойств в симпатических нейронах цыплят.

В работах 80-х годов XX века было показано, что у новорожденных крыс после формирования синаптического входа к нейронам тела клеток способны генерировать только входящий натриевый ток и выходящий калиевый ток, а входящий кальциевый ток появляется в возрасте около 7 дней [66]. Однако более поздние данные свидетельствуют, что в нейронах краниального шейного узла новорожденных крыс регистрируются все типы токов, свойственные взрослым, включая входящий кальциевый ток, быстрый и медленный компоненты I_A , I_{DR} и I_{KCa} . Тем не менее в работе не уточняется, какого точно возраста были “новорожденные” крысы [67].

В культуре клеток краниального шейного ганглия новорожденной крысы при регистрации были обнаружены все типы ионных токов, свойственные взрослому организму: входящие быстрый транзиторный I_{Na} и медленный I_{Ca} , а также выходящие: I_{DR} , I_A и I_M [78]. Однако у новорожденных крыс в краниальном шейном ганглии быстрый компонент I_A слабо выражен. В первые 2 недели жизни происходит увеличение его плотности в 3 раза, а также снижение медленного компонента в 2 раза, и к 14-м дням жизни характеристики I_A становятся сопоставимы со взрослыми животными. При этом плотность I_{KCa} в раннем онтогенезе не изменяется [79, 80].

У старых мышей были получены противоречивые данные относительно характеристик ионных токов симпатических нейронов. В одной из работ отмечено, что повышение возбудимости при старении связано с уменьшением I_M , но не связано с изменениями потенциал-зависимых Na^+ -каналов и I_K . Тем не менее несмотря на снижение I_M в симпатических узлах старых животных наблюдалось парадоксальное увеличение экспрессии KCNQ2/3-каналов [70]. Однако в работе на звездчатом узле с использованием метода loose patch clamp, при котором пипетка не образует плотного контакта с мембраной нейрона, у старых животных отмечено уменьшение амплитуды I_{Na} , а также замедление его восстановления после инактивации. При этом изменений I_K с возрастом авторы не обнаружили. Уменьшение амплитуды I_{Na} у старых мышей сопровождалось снижением экспрессии гена *Scn8a*, кодирующего Nav1.6-каналы [29].

СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА В СИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Преганглионарные аксоны образуют синаптические соединения с ганглионарными нейронами в краниальном шейном ганглии крысы уже на эмбриональной стадии E13 как на соме (преимущественно), так и на дендритах ганглиозных клеток. Соединения в этом возрасте содержат очень небольшое количество пузырьков, примыкающих к рудиментарной плотности мембраны. Общее количество морфологически обнаруживаемых связей существенно увеличивается до рождения. При рождении большинство

контактов (85%) происходит на дендритах. Вызванный суммарный потенциал в ганглии при стимуляции преганглионарных нервов становится сходным по форме и характеристикам со взрослыми животными уже у эмбрионов на стадии E16 [81].

В течение первых 3 недель постнатального развития у крысы характер синаптических связей изменяется. Доля нейронов, которые получали “сильные” входы, постепенно увеличивалась, составляя 8% в возрасте 3 дня, 16% в возрасте 5–7-ми дней, 36% в возрасте 14-ти дней и 84% в возрасте 21-го дня. При этом у 21-дневных крыс 20% нейронов имели два “сильных” входа, а некоторые нейроны – более, вплоть до 8, что не наблюдалось на более поздних этапах онтогенеза [67].

На ранних стадиях развития квантовый состав высвобождаемого медиатора низкий. Повторная стимуляция входов вызывает длительную депрессию и прекращение высвобождения медиатора, за исключением случаев стимуляции с длительными интервалами. Это может быть связано с малым количеством синаптических пузырьков, присутствующих в ганглиозных синапсах вскоре после формирования контактов. С возрастом квантовый состав увеличивается [53, 67].

В процессе развития синапсов в ганглиях размеры миниатюрных ВПСП имеют тенденцию к уменьшению. Размеры синаптических пузырьков в незрелых и взрослых преганглионарных окончаниях схожи, поэтому кажется более вероятным, что изменения в развитии происходят постсинаптически. Поскольку ток, лежащий в основе каждого квантового ответа, постепенно уменьшается в процессе развития, то предполагается, что либо средняя проводимость канала уменьшается, либо количество каналов под синаптическим контактом становится меньше [8].

ФОНОВАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ОНТОГЕНЕЗЕ

У свиней раннего возраста (15–30 дней) лишь менее 10% нервных клеток звездчатого узла имели спонтанную фоновую активность в отличие от взрослых. При этом только у 1% она была связана с фазами сердечного цикла [82], а большинство нейронов активировалось стимуляцией различных участков кожи передней конечности, груди и живота. Тем не менее в этой же возрастной группе электрическое раздражение отдельных участков звездчатого узла способствовало достоверному увеличению силы и частоты сердечных сокращений [83].

У новорожденных и 10-суточных крыс нейроны краниального шейного узла также характеризовались низкой частотой разрядов, которая значительно возрастала к 20-м суткам жизни и далее не изменялась в постнатальном онтогенезе. Так же, как и у поросят, нейроны, имеющие пульсовую модуляцию, отсутствовали в первые 10 суток жизни [84].

Микронейрография симпатической нервной активности у старых грызунов не выявила изменений характера паттерна активности по сравнению с молодыми животными. В то же время у пожилых людей отмечено увеличение числа разрядов в мышечных симпатических волокнах. Симпатическая реакция на гипертермию со стороны почечных и чревных нервов была ослаблена у старых крыс по сравнению с более молодыми [85–87].

ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИОНАРНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Различные патологические процессы в организме могут приводить к изменению активности симпатической нервной системы, сопровождающемуся, в свою очередь, изменением возбудимости симпатических ганглионарных нейронов [88, 89]. Различные

заболевания сердечно-сосудистой системы, включая гипертензию, сердечную недостаточность, связаны с повышением их активности [56].

Изменения свойств симпатических нейронов наблюдаются еще в предгипертензивный период как у людей с риском гипертонии, так и у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Симпатические нейроны у крыс SHR демонстрировали повышенную возбудимость за 2–3 недели до повышения артериального давления, а также увеличение выделения норадреналина из терминалей [90–92]. В нейронах крыс SHR также наблюдался измененный гомеостаз кальция, связанный с повышением внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} и нарушением захвата и высвобождения Ca^{2+} митохондриями в предгипертензивный период [93]. Увеличение активности симпатических влияний со стороны звездчатого ганглия у крыс SHR связывают с увеличением холинергических коллатералей к ганглионарным нейронам [94]. Кроме того, симпатэктомия у новорожденных крыс SHR блокирует последующее развитие высокого кровяного давления, это позволяет предположить, что ранние изменения симпатических свойств могут способствовать более позднему началу гипертонии. У пациентов с гипертензией, а также с сердечной недостаточностью наблюдалась увеличенная частота импульсации в симпатических волокнах по сравнению со здоровыми людьми [64].

У крыс с циррозом, травматическим повреждением головного мозга, а также крыс SHR наблюдалось увеличение возбудимости нейронов звездчатого ганглия, сопровождающееся снижением порога возникновения ПД и реобазы. Сила I_A и I_M снижалась, однако I_{DR} оставался без изменения. Также не изменялись Ca^{2+} токи через каналы L- и N-типа [1, 95, 96]. Связанная с I_M экспрессия каналов KCNQ2 и KCNQ3 менялась разнонаправленно. Экспрессия KCNQ2 снижалась в 2 раза у крыс с циррозом, однако экспрессия KCNQ3 была неизменной [95].

У крыс с сахарным диабетом наблюдалась уменьшение величины МП покоя и амплитуды ПД, а также длительность следовой гиперполяризации. Авторы связывают эти эффекты со снижением активности Na^+/K^+ -АТФазы [97].

Метаболический синдром, следствие диабета 2-го типа, характеризуется высоким кровяным давлением, и у пациентов с ожирением и диабетом 2-го типа частота импульсов значительно выше, чем у контрольной группы с соответствующим весом без диабета (78 ± 5 против 48 ± 3 спайков на 100 сердечных сокращений) [98]. Частота импульсации различается у пациентов с гипертонией, страдающих ожирением или имеющих нормальный вес [99]. Было показано, что контролируемая потеря веса снижает среднюю частоту импульсации с 59 ± 10 до 32 ± 4 импульсов на 100 сердечных сокращений [100].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление различных ионных токов в фазических и тонических нейронах позволяет предположить, что различные паттерны возбуждения в симпатических нейронах определяются в значительной степени потенциал-зависимыми каналами, а также токами утечки при повреждении мембраны микроэлектродами. Поскольку эти каналы регулируются изменениями МП, различия в свойствах любого одного типа канала, вероятно, влияют на поведение других выраженных каналов сложным образом. В процессе возрастного развития, а также при патологических процессах изменяется экспрессия отдельных каналов, влияющая на характер активности нейрона в целом. Тем не менее использование различных методов исследования может существенно влиять на данные электрофизиологических характеристик нейронов, что следует учитывать при анализе литературных данных.

Понимание вклада каждого типа тока в глобальный паттерн импульсации, вероятно, потребует более детальных фармакологических и молекулярно-биологических

исследований в сочетании с нейрофизиологическими, а также компьютерного моделирования. В свою очередь, анализ свойств симпатических ганглионарных нейронов в норме и при патологии может способствовать представлению о том, как симпатическая нервная система функционирует для поддержания гомеостаза в физиологических и патофизиологических состояниях.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы – П. М. М., написание и редактирование статьи – П. М. М., Е. В. С., В. В. П.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась в рамках программы исследований, запланированных в Ярославском государственном медицинском университете.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Li YL* (2022) Stellate Ganglia and Cardiac Sympathetic Overactivation in Heart Failure. *Int J Mol Sci* 23(21): 13311. <https://doi.org/10.3390/ijms232113311>
2. *Micieli G, Hilz MJ, Cortelli P* (2023) Autonomic disorders in clinical practice. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-43036-7>
3. *Ноздрачев АД* (1983) Физиология вегетативной нервной системы. Медицина, Ленинград. [*Nozdrachev AD* (1983) Physiology of the vegetative Nervous System. Medicina, Leningrad (In Russ)].
4. *Скок ВИ, Иванов АЯ* (1989) Естественная активность вегетативных ганглиев. Наукова думка, Киев. [*Skok VI, Ivanov AY* (1989) Natural activity of the vegetative ganglia. Naukova dumka, Kiev. (In Russ)].
5. *McLachlan EM* (ed) (1995) Autonomic Ganglia. Harwood, Luxembourg.
6. *Jänig W* (2022) The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis. Cambridge Univ Press.
7. *Szurszewski JH, Ermilov LG, Miller SM* (2002) Prevertebral ganglia and intestinofugal afferent neurones. *Gut* 51(Suppl 1): i6–i10. https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i6
8. *McLachlan EM* (2003) Transmission of signals through sympathetic ganglia--modulation, integration or simply distribution? *Acta Physiol Scand* 177(3): 227–235. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01075.x>
9. *Jobling P, Gibbins IL* (1999) Electrophysiological and morphological diversity of mouse sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 82(5): 2747–2764. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.5.2747>
10. *Cassell JF, Clark AL, McLachlan EM* (1986) Characteristics of phasic and tonic sympathetic ganglion cells of the guinea-pig. *J Physiol* 372: 457–483. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016020>

11. Wang HS, McKinnon D (1995) Potassium currents in rat prevertebral and paravertebral sympathetic neurones: control of firing properties. *J Physiol* 485(Pt 2): 319–335.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020732>
12. Karila P, Horn JP (2000) Secondary nicotinic synapses on sympathetic B neurons and their putative role in ganglionic amplification of activity. *J Neurosci* 20(3): 908–918.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-03-00908.2000>
13. Rimmer K, Horn JP (2010) Weak and straddling secondary nicotinic synapses can drive firing in rat sympathetic neurons and thereby contribute to ganglionic amplification. *Front Neurol* 1: 130.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2010.00130>
14. Springer MG, Kullmann PH, Horn JP (2015) Virtual leak channels modulate firing dynamics and synaptic integration in rat sympathetic neurons: implications for ganglionic transmission in vivo. *J Physiol* 593(4): 803–823.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.284125>
15. McKinnon ML, Tian K, Li Y, Sokoloff AJ, Galvin ML, Choi MH, Prinz A, Hochman S (2019) Dramatically Amplified Thoracic Sympathetic Postganglionic Excitability and Integrative Capacity Revealed with Whole-Cell Patch-Clamp Recordings. *eNeuro* 6(2): ENEURO.0433-18.2019.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0433-18.2019>
16. Martinez-Pinna J, Soriano S, Tuduri E, Nadal A, de Castro F (2018) A Calcium-Dependent Chloride Current Increases Repetitive Firing in Mouse Sympathetic Neurons. *Front Physiol* 9: 508.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00508>
17. Mao Y, Wang B, Kunze W (2006) Characterization of myenteric sensory neurons in the mouse small intestine. *J Neurophysiol* 96(3): 998–1010.
<https://doi.org/10.1152/jn.00204.2006>
18. Kullmann PHM, Horn JP (2022) Patch-clamp analysis of nicotinic synapses whose strength straddles the firing threshold of rat sympathetic neurons. *Front Neurosci* 16: 869753.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.869753>
19. Rivas-Ramírez P, Reboreda A, Rueda-Ruzafa L, Herrera-Pérez S, Lamas JA (2020) Contribution of KCNQ and TREK Channels to the Resting Membrane Potential in Sympathetic Neurons at Physiological Temperature. *Int J Mol Sci* 21(16): 5796.
<https://doi.org/10.3390/ijms21165796>
20. De Castro F, Geijo-Barrientos E, Gallego R (1997) Calcium-activated chloride current in normal mouse sympathetic ganglion cells. *J Physiol* 498(Pt 2): 397–408.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021866>
21. Furness JB (2006) The enteric nervous system. Blackwell Publ, Oxford.
22. Kullmann PH, Sikora KM, Clark KL, Arduini I, Springer MG, Horn JP (2016) HCN hyperpolarization-activated cation channels strengthen virtual nicotinic EPSPs and thereby elevate synaptic amplification in rat sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 116(2): 438–447.
<https://doi.org/10.1152/jn.00223.2016>
23. Зефиров АЛ, Ситдикова ГФ (2010) Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). Арт-кафе, Казань. [Zefirov AL, Sitdikova GF (2010) Ion channels of excitable cells (structure, function, pathology). Art-cafe, Kazan. (In Russ)].
24. Luther JA, Birren SJ (2009) Neurotrophins and target interactions in the development and regulation of sympathetic neuron electrical and synaptic properties. *Auton Neurosci* 151(1): 46–60.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.08.009>
25. Belluzzi O, Sacchi O (1991) A five-conductance model of the action potential in the rat sympathetic neurone. *Prog Biophys Mol Biol* 55(1): 1–30.
[https://doi.org/10.1016/0079-6107\(91\)90009-h](https://doi.org/10.1016/0079-6107(91)90009-h)
26. Lamas JA, Romero M, Reboreda A, Sánchez E, Ribeiro SJ (2009) A riluzole- and valproate-sensitive persistent sodium current contributes to the resting membrane potential and increases the excitability of sympathetic neurones. *Pflügers Arch* 458(3): 589–599.
<https://doi.org/10.1007/s00424-009-0648-0>
27. Catterall WA (2023) Voltage gated sodium and calcium channels: Discovery, structure, function, and Pharmacology. *Channels (Austin)* 17(1): 2281714.
<https://doi.org/10.1080/19336950.2023.2281714>
28. Jia Z, Jia Y, Liu B, Zhao Z, Jia Q, Liang H, Zhang H (2008) Genistein inhibits voltage-gated sodium currents in SCG neurons through protein tyrosine kinase-dependent and kinase-independent mechanisms. *Pflügers Arch* 456(5): 857–866.
<https://doi.org/10.1007/s00424-008-0444-2>

29. Lee B, Ahmad S, Edling CE, Huang CL, LeBeau FEN, Jeevaratnam K (2025) Age-dependent reduction in voltage-gated inward sodium current and Scn8a gene expression in murine stellate ganglia. *Ann N Y Acad Sci* 1545(1): 91–104.
<https://doi.org/10.1111/nyas.15298>
30. Scott MB, Kammermeier PJ (2024) Rat Sympathetic Neuron Calcium Channels Are Insensitive to Gabapentin. *Pharmaceuticals (Basel)* 17(9): 1237.
<https://doi.org/10.3390/ph17091237>
31. Martínez-Pinna J, Lamas JA, Gallego R (2002) Calcium current components in intact and dissociated adult mouse sympathetic neurons. *Brain Res* 951(2): 227–236.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03165-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03165-7)
32. Yoon JY, Ho WK (2023) Involvement of Ca²⁺ in Signaling Mechanisms Mediating Muscarinic Inhibition of M Currents in Sympathetic Neurons. *Cell Mol Neurobiol* 43(5): 2257–2271.
<https://doi.org/10.1007/s10571-022-01303-7>
33. Hernandez CC, Zaika O, Tolstykh GP, Shapiro MS (2008) Regulation of neural KCNQ channels: signalling pathways, structural motifs and functional implications. *J Physiol* 586(7): 1811–1821.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.148304>
34. Brown DA, Adams PR (1980) Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone. *Nature* 283(5748): 673–676.
<https://doi.org/10.1038/283673a0>
35. Borgini M, Mondal P, Liu R, Wipf P (2021) Chemical modulation of Kv7 potassium channels. *RSC Med Chem* 12(4): 483–537.
<https://doi.org/10.1039/d0md00328j>
36. Romero M, Reboreda A, Sánchez E, Lamas JA (2004). Newly developed blockers of the M-current do not reduce spike frequency adaptation in cultured mouse sympathetic neurons. 19: 2693–2702.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03363.x>
37. Manis PB (2015) Delayed Rectifier and A-Type Potassium Channels. In: Jaeger D, Jung R (eds). *Encyclopedia of Computational Neuroscience*. Springer, New York.
https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6675-8_227
38. Zaika O, Tolstykh GP, Jaffe DB, Shapiro MS (2007) Inositol triphosphate-mediated Ca²⁺ signals direct purinergic P2Y receptor regulation of neuronal ion channels. *J Neurosci* 27: 8914–8926.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1739-07.2007>
39. Malin SA, Nerbonne JM (2000) Elimination of the fast transient in superior cervical ganglion neurons with expression of KV4.2W362F: molecular dissection of IA. *J Neurosci* 20(14): 5191–5199.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-14-05191.2000>
40. Malin SA, Nerbonne JM (2001) Molecular heterogeneity of the voltage-gated fast transient outward K⁺ current, I(Af), in mammalian neurons. *J Neurosci* 21(20): 8004–8014.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-08004.2001>
41. Malin SA, Nerbonne JM (2002) Delayed rectifier K⁺ currents, IK, are encoded by Kv2 alpha-subunits and regulate tonic firing in mammalian sympathetic neurons. *J Neurosci* 22: 10094–10105.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-23-10094.2002>
42. Bender RA, Baram TZ (2008) Hyperpolarization activated cyclic-nucleotide gated (HCN) channels in developing neuronal networks. *Prog Neurobiol* 86: 129–140.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.007>
43. Zhong LY, Fan XR, Shi ZJ, Fan ZC, Luo J, Lin N, Liu YC, Wu L, Zeng XR, Cao JM, Wei Y (2019) Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Ion (HCN) Channels Regulate PC12 Cell Differentiation Toward Sympathetic Neuron. *Front Cell Neurosci* 13: 415.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00415>
44. Martínez-Pinna J, Davies PJ, McLachlan EM (2000) Diversity of channels involved in Ca²⁺ activation of K⁽⁺⁾ channels during the prolonged AHP in guinea-pig sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 84(3): 1346–1354.
<https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.3.1346>
45. Ha GE, Cheong E (2017) Spike Frequency Adaptation in Neurons of the Central Nervous System. *Exp Neurobiol* 26(4): 179–185.
<https://doi.org/10.5607/en.2017.26.4.179>
46. Ireland DR, Davies PJ, McLachlan EM (1998) The role of N-type Ca²⁺ channels in regulating excitability of guinea-pig sympathetic neurones. *J Auton Nerv Syst* 73(2–3): 109–114.
[https://doi.org/10.1016/s0165-1838\(98\)00127-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1838(98)00127-1)

47. Davies PJ, Ireland DR, Martinez-Pinna J, McLachlan EM (1999) Electrophysiological roles of L-type channels in different classes of guinea pig sympathetic neuron. *J Neurophysiol* 82: 818–828. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.2.818>
48. Smith MP, Beacham D, Ensor E, Koltzenburg M (2004) Cold-sensitive, menthol-insensitive neurons in the murine sympathetic nervous system. *Neuroreport* 15(9): 1399–1403. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000126559.35631.54>
49. Fujita M, Sato T, Yajima T, Masaki E, Ichikawa H (2017) TRPC1, TRPC3, and TRPC4 in Rat Orofacial Structures. *Cells Tissues Organs* 204(5–6): 293–303. <https://doi.org/10.1159/000477665>
50. Korobkin AA, Emanuilov AI, Korzina MB, Vasil'Eva OA, Porseva VV, Maslyukov PM (2013) Developmental changes in the expression of TRPV1 channels in autonomic nervous system neurons. *Neurosci Behav Physiol* 43(6): 743–747.
51. Zhou M, Liu Y, He Y, Xie K, Quan D, Tang Y, Huang H, Huang C (2019) Selective chemical ablation of transient receptor potential vanilloid 1 expressing neurons in the left stellate ganglion protects against ischemia-induced ventricular arrhythmias in dogs. *Biomed Pharmacother* 120: 109500. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109500>
52. Dominguez-Rodriguez M, Drobny H, Boehm S, Salzer I (2017) Electrophysiological Investigation of the Subcellular Fine Tuning of Sympathetic Neurons by Hydrogen Sulfide. *Front Pharmacol* 8: 522. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00522>
53. Hirst GD, McLachlan EM (1986) Development of dendritic calcium currents in ganglion cells of the rat lower lumbar sympathetic chain. *J Physiol* 377: 349–368. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1986.sp016191>
54. Ireland DR, Davies PJ, McLachlan EM (1999) Calcium channel subtypes differ at two types of cholinergic synapse in lumbar sympathetic neurones of guinea-pigs. *J Physiol* 514(Pt 1): 59–69. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.059af.x>
55. Ireland DR (1999) Preferential formation of strong synapses during re-innervation of guinea-pig sympathetic ganglia. *J Physiol* 520(Pt 3): 827–837. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00827.x>
56. Bratton B, Davies P, Jänig W, McAllen R (2010) Ganglionic transmission in a vasomotor pathway studied in vivo. *J Physiol*. 588(Pt 9): 1647–1659. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.185025>
57. Boczek-Funcke A, Häbler HJ, Jänig W, Michaelis M (1992) Respiratory modulation of the activity in sympathetic neurones supplying muscle, skin and pelvic organs in the cat. *J Physiol* 449: 333–361. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019089>
58. Häbler HJ, Jänig W, Krummel M, Peters OA (1993) Respiratory modulation of the activity in postganglionic neurons supplying skeletal muscle and skin of the rat hindlimb. *J Neurophysiol* 70(3): 920–930. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.3.920>
59. Kirillova-Woytke I, Baron R, Jänig W (2014) Reflex inhibition of cutaneous and muscle vasoconstrictor neurons during stimulation of cutaneous and muscle nociceptors. *J Neurophysiol* 111(9): 1833–1845. <https://doi.org/10.1152/jn.00798.2013>
60. Macefield VG, Wallin BG (2018) Physiological and pathophysiological firing properties of single postganglionic sympathetic neurons in humans. *J Neurophysiol* 119(3): 944–956. <https://doi.org/10.1152/jn.00004.2017>
61. McLachlan EM, Davies PJ, Häbler HJ, Jamieson J (1997) On-going and reflex synaptic events in rat superior cervical ganglion cells. *J Physiol* 501(Pt): 1165–1181. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.165bo.x>
62. Johnson CD, Gilbey MP (1996) On the dominant rhythm in the discharges of single postganglionic sympathetic neurones innervating the rat tail artery. *J Physiol* 497(Pt 1): 241–259. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021764>
63. Häbler H, Bartsch T, Jänig W (1999) Rhythmicity in single fiber postganglionic activity supplying the rat tail. *J Neurophysiol* 81(5): 2026–2036. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.5.2026>

64. Macefield VG, Elam M, Wallin BG (2002) Firing properties of single postganglionic sympathetic neurones recorded in awake human subjects. *Auton Neurosci Basic Clin* 95: 146–159.
[https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00389-7](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00389-7)
65. Masliukov PM, Fateev MM, Nozdrachev AD (2000) Age-dependent changes of electrophysiologic characteristics of the stellate ganglion conducting pathways in kittens. *Auton Neurosci* 83(1–2): 12–18.
[https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(00\)00091-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(00)00091-6)
66. Masliukov PM (2001) Sympathetic neurons of the cat stellate ganglion in postnatal ontogenesis: morphometric analysis. *Auton Neurosci* 89(1–2): 48–53.
[https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00246-6](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00246-6)
67. Hirst GD, McLachlan EM (1984) Post-natal development of ganglia in the lower lumbar sympathetic chain of the rat. *J Physiol* 349: 119–134.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015147>
68. Ratliff A, Pekala D, Wenner P (2023) Plasticity in Preganglionic and Postganglionic Neurons of the Sympathetic Nervous System during Embryonic Development. *eNeuro* 10(11): ENEURO.0297-23.2023.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0297-23.2023>
69. Luther JA, Birren SJ (2006) Nerve growth factor decreases potassium currents and alters repetitive firing in rat sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 96(2): 946–958.
<https://doi.org/10.1152/jn.01078.2005>
70. De La Cruz L, Bui D, Moreno CM, Vivas O (2024) Sympathetic motor neuron dysfunction is a missing link in age-associated sympathetic overactivity. *Elife* 12: RP91663.
<https://doi.org/10.7554/eLife.91663>
71. Sadow LS, Hill EC (1999) Physiological and anatomical studies of the development of the sympathetic innervation to rat iris arterioles. *J Auton Nerv Syst* 77(2–3): 152–163.
72. Anderson RL, Jobling P, Matthew SE, Gibbins IL (2002) Development of convergent synaptic inputs to subpopulations of autonomic neurons. *J Comp Neurol* 447(3): 218–233.
<https://doi.org/10.1002/cne.10222>
73. Masliukov PM, Pankov VA, Strelkov AA, Masliukova EA, Shilkin VV, Nozdrachev AD (2000) Morphological features of neurons innervating different viscera in the cat stellate ganglion in postnatal ontogenesis. *Auton Neurosci* 84(3): 169–175.
[https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00208-3)
74. Маслюков ПМ, Шилкин ВВ, Тиммерманс Ж-П (2005) Иммуноцитохимическая характеристика нейронов звездчатого узла симпатического ствола мыши в постнатальном онтогенезе. *Морфология* 128(5): 41–44. [Masliukov PM, Shilkin VV, Timmermans J-P (2005) Immunocytochemical characteristic of neurons of the mouse truncus sympathicus stellate ganglion in postnatal ontogenesis. *Morfologiia* 128(5): 41–44. (In Russ)].
75. Masliukov PM, Emanuilov AI, Budnik AF (2023) Sympathetic innervation of the development, maturity, and aging of the gastrointestinal tract. *Anat Rec (Hoboken)* 306(9): 2249–2263.
<https://doi.org/10.1002/ar.25015>
76. Raucher S, Dryer SE (1994) Functional expression of A-currents in embryonic chick sympathetic neurones during development in situ and in vitro. *J Physiol* 479(Pt 1): 77–93.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1994.sp020279>
77. Raucher S, Dryer SE (1995) Target-derived factors regulate the expression of Ca(2+)-activated K⁺ currents in developing chick sympathetic neurones. *J Physiol* 486(Pt 3): 605–614.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020838>
78. Freschi JE (1983) Membrane currents of cultured rat sympathetic neurons under voltage clamp. *J Neurophysiol* 50(6): 1460–1478.
<https://doi.org/10.1152/jn.1983.50.6.1460>
79. McFarlane S, Cooper E (1993) Extrinsic factors influence the expression of voltage-gated K currents on neonatal rat sympathetic neurons. *J Neurosci* 13(6): 2591–2600.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-06-02591.1993>
80. McFarlane S, Cooper E (1992) Postnatal development of voltage-gated K currents on rat sympathetic neurons. *J Neurophysiol* 67(5): 1291–300.
<https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.5.1291>
81. Rubin E (1985) Development of the rat superior cervical ganglion: initial stages of synapse formation. *J Neurosci* 5(3): 697–704.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-03-00697.1985>

82. *Sica AL, Gootman PM, Gootman N, Armour JA* (1994) Neuronal activity of the stellate ganglia in neonatal swine. *J Auton Nerv Syst* 48(3): 273–277.
[https://doi.org/10.1016/0165-1838\(94\)90056-6](https://doi.org/10.1016/0165-1838(94)90056-6)
83. *Gootman PM, Gandhi MR, Coren CV, Kaplan NM, Pisana FM, Buckley BJ, Armour JA, Gootman N* (1992) Cardiac responses elicited by stimulation of loci within stellate ganglia of developing swine. *J Auton Nerv Syst* 38(3): 191–200.
[https://doi.org/10.1016/0165-1838\(92\)90030-k](https://doi.org/10.1016/0165-1838(92)90030-k)
84. *Коробкин АА, Васильева ОА, Емануйлов АИ, Корзина МБ, Маслюков ПМ* (2010) Возрастные особенности фоновой электрической активности нейронов краниального шейного ганглия крысы. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 96(6): 566–572. [*Korobkin AA, Vasil'eva OA, Emanuilov AI, Korzina MB, Masliukov PM* (2010) Age factors in the background electrical activity of the superior cervical ganglion neurons in rats. *Russ J Physiol* 96(6): 566–572. (In Russ)].
85. *Кузьменко НВ, Плисс МГ, Цырлин ВА* (2020) Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ. *Успехи геронтол* 33(4): 748–760. [*Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA* (2020) Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging. meta-analysis. *Adv Gerontol* 33(4): 748–760. (In Russ)].
86. *Kenney MJ* (2010) Animal aging and regulation of sympathetic nerve discharge. *J Appl Physiol* (1985) 109(4): 951–958.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00506.2010>
87. *Haburčák M, Harrison J, Buyukozturk MM, Sona S, Bates S, Birren SJ* (2022) Heightened sympathetic neuron activity and altered cardiomyocyte properties in spontaneously hypertensive rats during the postnatal period. *Front Synaptic Neurosci* 14: 995474.
<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.995474>
88. *Scott-Solomon E, Boehm E, Kuruvilla R* (2021) The sympathetic nervous system in development and disease. *Nat Rev Neurosci* 22(11): 685–702.
<https://doi.org/10.1038/s41583-021-00523-y>
89. *Ziegler KA, Engelhardt S, Carnevale D, McAlpine CS, Guzik TJ, Dimmeler S, Swirski FK* (2025) Neural Mechanisms in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res* 136(11): 1233–1261.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.125.325580>
90. *Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GM, Giorgi DM, Krieger EM* (2000) Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res* 33(1): 51–54.
<https://doi.org/10.1590/s0100-879x2000000100007>
91. *Davis H, Herring N, Paterson DJ* (2020) Downregulation of M Current Is Coupled to Membrane Excitability in Sympathetic Neurons Before the Onset of Hypertension. *Hypertension* 76(6): 1915–1923.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15922>
92. *Shanks J, Manou-Stathopoulou S, Lu CJ, Li D, Paterson DJ, Herring N* (2013) Cardiac sympathetic dysfunction in the prehypertensive spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305(7): H980–H986.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00255.2013>
93. *Li D, Lee CW, Buckler K, Parekh A, Herring N, Paterson DJ* (2012) Abnormal intracellular calcium homeostasis in sympathetic neurons from young prehypertensive rats. *Hypertension* 59(3): 642–649.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186460>
94. *Li M, Sorensen M, Johnson MA, Ingram SL, Andresen MC, Habecker BA* (2025) Hypertension increases sympathetic neuron activity by enhancing intraganglionic cholinergic collateral connections. *J Physiol* 603(7): 2005–2020.
<https://doi.org/10.1113/JP286601>
95. *Oh JW, Lee CK, Whang K, Jeong SW* (2021) Functional plasticity of cardiac efferent neurons contributes to traumatic brain injury-induced cardiac autonomic dysfunction. *Brain Res* 1753: 147257.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147257>
96. *Lee CK, Nguyen HS, Kang SJ, Jeong SW* (2024) Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Altered Excitability of Cardiac Efferent Neurons in Cirrhotic Rats. *Biomedicines* 12(8): 1722.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12081722>

97. Silva-Dos-Santos NM, Oliveira-Abreu K, Moreira-Junior L, Santos-Nascimento TD, Silva-Alves KSD, Coelho-de-Souza AN, Ferreira-da-Silva FW, Leal-Cardoso JH (2020) Diabetes mellitus alters electrophysiological properties in neurons of superior cervical ganglion of rats. *Brain Res* 1729: 146599.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146599>
98. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Bannister J, Mackintosh AF, Mary DA (2005) Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 48(1): 172–179.
<https://doi.org/10.1007/s00125-004-1601-6>
99. Colangelo LA, Vu TH, Szklo M, Burke GL, Sibley C, Liu K (2015) Is the association of hypertension with cardiovascular events stronger among the lean and normal weight than among the overweight and obese? The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 66(2): 286–293.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04863>
100. Lambert E, Straznicky NE, Dawood T, Ika-Sari C, Grima M, Esler MD, Schlaich MP, Lambert GW (2011) Change in sympathetic nerve firing pattern associated with dietary weight loss in the metabolic syndrome. *Front Physiol* 2: 52.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00052>

Functional Features of Sympathetic Ganglionic Neurons during Postnatal Ontogenesis in Health and Disease

P. M. Masliukov^{a,*}, E. V. Salnikov^a, and V. V. Porseva^a

^aYaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

*e-mail:mpm@ysmu.ru

Neurons of sympathetic pre- and paravertebral ganglia differ in their electrophysiological properties, which contributes to their involvement of different functions. There are two main electrophysiological types of sympathetic ganglionic neurons in various mammals: phasic and tonic. The development of modern research methods, including patch clamp, made it possible to clarify previously obtained information on the main electrophysiological characteristics of neurons by puncturing the membrane using intracellular thin glass microelectrodes. Different features of sympathetic neuron firing are the result of differential expression of voltage-gated ion channels associated with different currents: incoming I_{Na} (tetrodotoxin-sensitive and -insensitive sodium), I_{Ca} (calcium), I_H (hyperpolarization-activated non-selective cation current), I_{CaCl} (calcium-dependent chloride current), as well as outgoing I_{DR} (delayed rectifier), I_{AHP} (after-hyperpolarization), I_A (fast outward potassium), I_M (slowly activating, non-inactivated outward current). This review describes the contribution of different channels to the excitability of sympathetic neurons, their changes in postnatal ontogenesis, as well as changes in the electrophysiological characteristics of ganglionic neurons in pathological processes.

Keywords: sympathetic nervous system, sympathetic ganglia, ion channels, ontogenesis, physiology, pathophysiology