

УДК 577.35+611.018.61.+547.857.7

Видовые различия свойств каналов TRPC4 в миоцитах кишечника грызунов / Дринь Д. О., Грищенко А. В., Болтон Т. Б., Жу М. Кс., Жолос А. В. // *Neurophysiology / Нейрофизиология*. – 2016. – 48, № 4. – С. 247-256.

Протеины TRPC4 формируют рецепторуправляемые катионные каналы, которые активируются синергическим действием на M_2 - и M_3 -ацетилхолиновые рецепторы, соответственно связанные с $G_{q/11}$ - и $G_{i/o}$ -протеинами. Эти каналы широко экспрессированы в мозгу и гладких мышцах, где они выполняют многочисленные функции, в том числе обеспечивая контроль высвобождения ГАМК из дендритов и холинергическое возбуждение гладких мышц. Биофизические свойства токов через TRPC4-каналы, индуцированных в клетках мышцы прямым действием ГТФ γ S, остаются в большой степени неизвестными. Поэтому мы исследовали данные каналы в миоцитах тонкого кишечника мыши, в которых наблюдается значительный катионный ток, опосредованный TRPC4 и названный mI_{CAT} . Мы сравнивали свойства указанного тока со свойствами лучше изученного mI_{CAT} в миоцитах морской свинки. Несмотря на то, что катионные токи после аппликации карбахола при потенциале -50 мВ (т. е. при значении, близком к нормальному потенциалу покоя в этих клетках) были очень сходными, влияние внутриклеточного кальция на открывание исследуемых каналов во время отведения mI_{CAT} у мыши отсутствовало. Скорость изменения мускариновой катионной проводимости, которая является определяющим фактором для потенциалзависимого поведения каналов, у двух упомянутых видов грызунов была практически идентичной. Наблюдались заметные различия значений отрицательных потенциалов, при которых ток достигал максимума, но максимальные плотности токов были сходными. Наиболее значительные различия были обнаружены в кинетике потенциалзависимой релаксации mI_{CAT} , которая у мыши была более быстрой. У указанных видов грызунов используются две различные стратегии повышения вероятности открытого состояния исследуемых каналов при активации G-протеинов. Среднее значение времени открытого состояния у мыши было значительно меньшим по сравнению с соответствующим показателем у морской свинки (15.1 ± 5.2 мс, $n = 8$ vs 80.0 ± 19.7 мс, $n = 9$; $P < 0.01$). Соответственно, у мыши мгновенная частота открываний каналов была значительно выше, чем у морской свинки (154.1 ± 18.8 с $^{-1}$ vs 70.2 ± 7.3 с $^{-1}$; $P < 0.001$). Эти функциональные различия рассматриваются как результат различий соответствующих последовательностей аминокислотных остатков в белках TRPC4 двух указанных видов грызунов. Данные различия в основном сконцентрированы в цитозольных C-окончаниях первичных последовательностей протеинов TRPC4. Ил. 4. Библиогр. 39.

УДК 611.81.14:612.822.3

Механизм положительной модуляции тока через кальциевые каналы P-типа в нейронах Пуркинье агонистом опиоидных рецепторов / Егорова Е. В., Фисюнов А. И., Максимюк А. П., Крышталь О. А. // *Neurophysiology / Нейрофизиология*. – 2016. – 48, № 4. – С. 257-264.

В экспериментах на изолированных нейронах Пуркинье крысы с использованием метода пэтч-клэмп в конфигурации «целая клетка» добавление в омывающий раствор 10 нМ агониста μ -опиоидных рецепторов (μ -ОР) DAMGO приводило к умеренному, однако высокодостоверному усилению тока через высокопороговые кальциевые каналы P-типа (инкремент 9–10 %). Установлено, что этот эффект не зависел от того, какой катион (Ca^{2+} или Ba^{2+}) проникал через плазматическую мембрану. Данный эффект (положительная модуляция тока) практически сохранялся, если тест-импульсу предшествовал преимпульс, смещающий мембранный потенциал до $+50$ мВ, т. е. влияние было потенциалнезависимым. Упомянутый эффект также почти не изменялся в условиях, когда внутриклеточный раствор содержал в себе 0.5 мМ ГТФ β S (необратимого блокатора G-белков) или такое же количество ГТФ γ S (неспецифического активатора этих белков) вместо ГТФ. Добавление к внутриклеточному раствору 0.5 мМ цАМФ также практически не влияло на положительную модуляцию P-тока под действием DAMGO. Предварительная 10-минутная инкубация исследованных клеток в растворе, содержащем в себе 0.5 мкМ кальмидазола (антагониста кальмодулинрегулируемых энзимов), обуславливала двукратное уменьшение DAMGO-индуцированного инкремента P-тока. С учетом полученных данных выдвинуто предположение, что в молекуле кальциевого P-канала существует высокоаффинный аллостерический сайт связывания с агонистами μ -ОР, и потенциал-, кальций- и G-белокнезависимая позитивная модуляция токов через эти каналы реализуется именно по сходному механизму. Ил. 4. Библиогр. 28.

УДК 591.881:591.81:616-006.484-092.9

Воздействие супернатанта фетальных нейрогенных клеток на пролиферативную активность в культуре клеток глиомы С6 / Любич Л. Д., Семенова В. М., Малышева Т. А., Стайно Л. П., Васлович В. В. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 265-272.

Оценивали влияние супернатанта фетальных нейрогенных клеток (ФНК) крысы на пролиферативную активность культивированных клеток глиомы мозга (клеточная линия С6). Супернатант ФНК получали из суспензии клеток мозга крысы на 14-е сутки гестации (Е14). К культуральной среде экспериментальных культур добавляли 0.10 мг/мл супернатанта и инкубировали в течение 48 ч. Иммуноцитохимическое окрашивание относительно маркера пролиферации Ki-67 проводили с использованием кроличьих моноклональных антител к этому протеину. После инкубации в присутствии супернатанта ФНК в культурах клеток глиомы С6 появлялись дегенеративные и некробиотически измененные опухолевые клетки с заокругленными цитоплазматическими телами и редукцией отростков. В условиях воздействия ФНК по сравнению с контрольными наблюдениями среднее количество клеток в 10 тест-полях (0.04 мм²) в экспериментальных культурах становилось достоверно меньшим, чем в контроле (332.0 ± 36.0 против 569.5 ± 70.5 ; $P = 0.00026$); среднее значение ядерно-цитоплазматического соотношения в опухолевых клетках было несколько (недостоверно) сниженным – 0.32 ± 0.02 против 0.28 ± 0.01 ($P = 0.64$), а доля клеток с множественными ядрышками – более чем вдвое меньшей – 3.53 ± 0.33 против 7.97 ± 0.25 % ($P = 0.053$). Индекс митоза культивированных опухолевых клеток, подвергнутых воздействию супернатанта, становился вчетверо более низким (1.10 ± 0.04 и 4.90 ± 0.09 %; $P = 0.009$), а доля опухолевых клеток, иммунопозитивных относительно Ki-67, уменьшалась (10.47 ± 0.91 и 27.86 ± 2.91 %; $P = 0.0015$). Наблюдаемый антипролиферативный эффект супернатанта свидетельствует в пользу возможности и целесообразности разработки комплексной патогенетической терапии злокачественных опухолей мозга с применением препаратов, полученных из ФНК. Ил. 3. Библиогр. 26.

УДК 616.8-00:577.3:576.32/36:576.3

Влияние циклоспорина А на жизнеспособность культивированных клеток гиппокампа при моделировании болезни Альцгеймера / Кравенская Е. В., Ганжа В. В., Яворская Е. М., Лукьянец Е. А. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 273-278.

Присутствие амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков и проявления интенсивной нейродегенерации в мозгу являются основными патологическими явлениями, характерными для болезни Альцгеймера (БА). Механизмы, которые лежат в основе нейротоксичности протеина, специфического для БА (амилоида β_{1-42}), пока что остаются не совсем ясными. Имеются основания считать, что в соответствующих процессах определенную роль может играть открывание митохондриальных пор переходной проницаемости (МППП). Мы выясняли влияние указанного протеина на жизнеспособность культивированных клеток гиппокампа крыс. Использовали конфокальную микроскопию после окраски клеток красителями Hoechst 33258 и пропидиума йодидом (ПЙ), что позволяло определять количество живых и некротизированных единиц. Если к культуральной среде добавляли 2.0 мкМ амилоида β_{1-42} , индекс гибели (ИГ) клеток гиппокампа (количество клеток, окрашенных пропидиума йодидом, относительно общего количества обследованных единиц) после 14 суток культивирования составлял в среднем 59 ± 4 % по сравнению с 28 ± 6 % в контрольных условиях. Когда же к среде добавляли не только амилоид β_{1-42} , но и блокатор открывания МППП циклоспорин А (1.25 мкМ), средний ИГ равнялся 42 ± 6 %. Таким образом, изменения в митохондриях и открывание МППП могут быть в весьма значительной степени вовлечены в некротическую гибель клеток гиппокампа при БА. Ил. 2. Библиогр. 33.

Уровень кетонемии как фактор, определяющий аддиктивное поведение алкоголизованных крыс / Панова Т. И., Бортникова А. К. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 279-285.

Группа из 20 лабораторных крыс была подвергнута длительной принудительной алкоголизации (вынужденное потребление в течение 90 дней 10 %-ного водного раствора этанола – РЭ). Каждый день в 17.00 у животных регистрировали количество выпитого за сутки РЭ и, используя полуколичественный экспресс-метод, оценивали в баллах уровень количества кетоновых тел в моче. После этого крысы были разделены на две эквивалентные группы – экспериментальную и контрольную ($n = 10$ в каждой). В 17.00 каждого из трех дней второго (основного) этапа опытов животным экспериментальной группы перорально вводили 1 мл 4 %-ного раствора унитиола – препарата, нейтрализующего кетоновые тела. В интервале 9.00–17.00 каждого из этих дней у крыс каждый час определяли степень кетонурии; на протяжении данного периода крысы пользовались свободой выбора жидкости для питья (РЭ или воды). Было установлено, что крысы экспериментальной группы потребляли более трети дневной нормы РЭ всего за один утренний час наблюдений, т. е. в интервале, когда уровень кетонурии был минимальным (в среднем 0.17 балла). После этого количество потребленного РЭ снижалось, а уровень кетонурии существенно повышался. Почасовое потребление РЭ и уровень кетонурии у контрольных крыс на протяжении периода наблюдения не демонстрировали каких-либо существенных вариаций. Высказано предположение, что между двумя процессами – изменениями уровня алкогольного кетоза и поведенческой реакцией потребления алкоголя – существует причинно-следственная связь. В условиях алкоголизации развития гипогликемии кетоновые тела начинают использоваться в головном мозгу как энергетический субстрат, и мозг становится в существенной степени зависимым от уровня кетонемии. Последняя является важнейшим фактором, обуславливающим алкогольную аддикцию, а непосредственным фактором, инициирующим ситуативное влечение к алкоголю, является гипокетонемия. Библиогр. 22.

Влияние системного введения наночастиц и растворов солей золота и серебра на размеры ядер нейронов гипоталамуса самцов крыс / Калиновский В. Е., Пустовалов А. С., Гродзюк Г. Я., Андрюшина Н. С., Дзержинский Н. Э. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 286-290.

Исследовали влияния курсовых (10 дней) внутрибрюшинных введений растворов солей золота и серебра и коллоидных растворов наноразмерных частиц этих металлов на величину (средние значения поперечных сечений) ядер нейроцитов гипоталамических структур (преоптического и аркуатного ядер) неполовозрелых самцов белых крыс. У животных, которым вводили тетрахлораурат натрия, исследуемый морфометрический параметр в обоих гипоталамических ядрах достоверно превышал контрольные значения. Введение же наночастиц золота обуславливало достоверное уменьшение сечения ядер нейроцитов; таким образом, характер действия золота зависел от его физико-химической формы. Введение и раствора соли серебра (AgNO_3), и его наночастиц вызывало уменьшение средних значений сечения ядер нейроцитов. Таким образом, изменения исследуемой морфофункциональной характеристики клеток гипоталамических ядер под влиянием системных инъекций коллоидных растворов наночастиц золота и серебра свидетельствуют о подавлении функций центрального звена гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при воздействии этих факторов. Табл. 1. Библиогр. 32.

Влияние кардиотонического средства «пилюли Даншен» на когнитивные способности и экспрессию белка PSD-95 у крыс с моделью васкулярной деменции / Жу Я., Зен Я., Хе Л., Джян Ш., Жоу Л., Хуан Ю., Кьян Ч., Джян Йи. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 291-297.

Широко употребляемое в Китае патентованное кардиотоническое средство «сложные пилюли Даншен» (CDDP) начало также использоваться для лечения васкулярной деменции (ВД). Мы исследовали возможные механизмы действия этого средства в данном аспекте. ВД моделировали у крыс, используя билатеральную перевязку общих сонных артерий. Когнитивные способности экспериментальных животных оценивали в тесте водного лабиринта Морриса. Ультраструктурные изменения синаптических образований в гиппокампе наблюдали, используя трансмиссионную электронную микроскопию. Экспрессию мРНК белка PSD-95 в гиппокампе оценивали с применением методики гибридизации *in situ*. Последний показатель (экспрессия мРНК) у крыс группы ВД был достоверно более низким, чем у животных контрольной группы и крыс с ВД, которых лечили с помощью CDDP. Средняя задержка реакции избегания у животных группы ВД существенно превышала соответствующее значение в группе CDDP ($P < 0.05$). Стратегии избегания в последней группе были достоверно лучшими, чем в группе ВД (увеличивалась пропорция линейных маршрутов по сравнению с «краевыми» и случайными; $P < 0.05$). Сделан вывод, что снижение экспрессии PSD-95 играет важную роль в патогенезе ВД. Лечебный эффект CDDP обеспечивает улучшение памяти и способности к обучению у крыс с ВД; этот эффект опосредуется улучшением ультраструктурных показателей синаптических структур и увеличением экспрессии мРНК белка PSD-95 в гиппокампе. Ил. 4. Библиогр. 21.

Связь между временем реакции и параметрами ЭЭГ в процессе решения вопроса о соответствии двух изображений тест-модели, представленных одновременно или с задержкой / Ишикура Т. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 298-304.

Мы исследовали, каким образом решение вопроса об идентичности/неидентичности поз тест-фигур, изображения которых представлялись одновременно или с временной задержкой, влияет на латентный период реакции тестируемого субъекта и параметры ЭЭГ. 18 студентам университета предлагали «задержанное» тест-задание, в котором тест-объект (изображение антропоморфной фигуры, куклы) предъявлялось на 3 с, после чего с задержкой предъявлялось другое изображение, или «одновременное» задание, в котором два изображения кукол предъявлялись одновременно на двух половинах экрана монитора. Тест-изображение кукол показывалось спереди или сзади (углы 0 или 180 град). Тестируемым предлагалось максимально точно и быстро решить, идентичны ли данные изображения; при этом измеряли время реакции. Сигналы ЭЭГ отводили от локусов Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3 и P4. Обнаружилось, что время реакции при реализации «задержанного» задания было меньшим, чем таковое для «одновременного» задания, и что этот показатель для условия 0 град был меньшим, чем соответствующее значение для условия 180 град. Амплитуды ЭЭГ в отведениях Fp1 и Fp2 были выше таковых в других отведениях. ЭЭГ-ответы в альфа1-субдиапазоне в правом полушарии в «задержанном» тесте для условия 180 град были меньшими, чем аналогичные ответы в других отведениях. Подобные результаты указывают на то, что активность во фронтальной зоне правого полушария ассоциирована с принятием решения о соответствии или несоответствии изображений в заданиях, связанных с установлением пространственного совпадения. Ил. 3. Библиогр. 11.

Показатели когерентности ЭЭГ-ритмов в процессе когнитивной активности как маркеры креативности мышления: гендерная специфика / Коцан И. Я., Козачук Н. А., Кузнецов И. П., Поручинский А. И. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 305-314.

На основе результатов психологического тестирования мужчин и женщин возрастом 18–21 год разделили на четыре группы лиц с низкой и высокой продуктивностью дивергентного (креативного, нерутинного) мышления (n от 18 до 23). Результаты регистрации ЭЭГ (19 отведений) были использованы для расчета коэффициентов когерентности колебаний дельта-, тета-, альфа1-, альфа2-, альфа3-, бета- и гамма-частот в парах отведений и интегральных показателей когерентности в границах передних и задних областей коры и взаимодействия этих областей (коэффициентов взаимодействия – КВ1–КВ3 соответственно). ЭЭГ регистрировали в состоянии покоя и в процессе решения когнитивных тест-заданий конвергентного и дивергентного типов. Оказалось, что у мужчин с более высокой продуктивностью дивергентного мышления значения КВ1 (который характеризует когерентность ассоциативных связей в границах передних областей коры), рассчитанные для осцилляций всех частотных диапазонов ЭЭГ во время реализации тест-заданий обоих типов, обычно превышали соответствующие значения в группе «низкокреативных» мужчин. У «высококреативных» мужчин аналогичные превышения наблюдались у КВ2 для низко- и среднечастотных ЭЭГ-ритмов (дельта-, тета- и альфа-). В отличие от этого значения «межзональных» КВ3 для тета-, бета- и гамма-активности у «высококреативных» мужчин были ниже. У женщин обеих групп подобной специфики КВ1–КВ3 практически не наблюдалось, т. е. данный аспект обнаруживал четкую гендерную специфику. Гендерная принадлежность и тип выполняемого тест-задания не являлись факторами, существенно влияющими на рассчитанные абсолютные значения КВ. Выявленные различия показателей когерентности, вероятно, связаны с разными стратегиями исполнения когнитивных заданий у мужчин и женщин. Полученные факты позволяют считать, что указанные соотношения интегральных показателей когерентности могут использоваться как ЭЭГ-маркеры повышенной продуктивности дивергентного мышления у мужчин. Более гибкие стратегии мышления у женщин, вероятно, обеспечиваются более изменчивыми, чем у мужчин, нейрофизиологическими кортикальными механизмами, которые не находят четкого отображения в характере интракортикальных взаимодействий, оцениваемых согласно показателям когерентности. Ил. 7. Библиогр. 27.

Теоретический анализ силовых и позиционных синергий в двухсуставных движениях / Костюков А. И. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016.– 48, № 4. – С. 315-325.

Предлагается теоретический подход для определения силовых и позиционных сингулярных точек (ССТ и ПСТ соответственно) при циркулярных, эллипсоидных и линейных двухсуставных движениях в плоскости, которые реализуются в случае наличия постоянных нагрузок, ориентированных вдоль траекторий движений. ССТ совпадают с точками изменения направления моментов силы, которые действуют на суставы, а ПСТ соответствуют расположению экстремумов на траекториях суставных углов. Силовая синергия, которая определяется расположением ССТ, интенсивно влияет на синергию активации; последняя в основном описывается корреляциями между активностью мышц, вовлеченных в реализацию движения. Позиционная синергия, определяемая расположением ПСТ, ответственна за связанную с гистерезисом модуляцию активационной синергии. Предлагаются геометрические процедуры для определения положений ССТ и ПСТ на траекториях разных движений; это может помочь формированию общего описания силовых и позиционных синергий для разных движений. Силовые синергии в круговых движениях перекрывают четыре сектора с разными комбинациями мышц-флексоров и экстензоров, действующих на разные суставы. Проанализирована вариативность эффектов синергии относительно величины и расположения круговых траекторий; паттерны синергии рассматриваются также для эллипсоидных и линейных траекторий движений. Предложена гипотеза контроля силы на основе обратной связи; она позволяет объяснить уменьшение количества контролируемых переменных величин в процессе реальных многосуставных движений. Ил. 6. Библиогр. 20.

Управление мощностью циклических движений и их мышечным обеспечением при гребле (исследование на симуляторах гребли) / Томяк Т., Горковенко А. В., Мищенко В. С., Корол А., Булински П., Верещака И. В., Тальнов А. Н., Василенко Д. А. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016. – **48**, № 4. – С. 326-341.

С участием 25 элитных спортсменов, специализирующихся на академической гребле, исследовали соотношение мощности гребка и частоты гребных движений при различных режимах и условиях выполнения работы. Две серии тестов проводили на симуляторах гребли с одновременной регистрацией механографических характеристик (в частности, суставных углов) и ЭМГ-активности широких наборов мышц, вовлеченных в реализацию данного вида локомоторной активности. Тестовые задания включали в себя определение максимальной мощности гребков, контролируемое ступенчатое повышение мощности последних, прохождение тест-«дистанции» с максимальной скоростью и выполнение гребных движений с наличием визуальной обратной связи (визуальным отражением характеристик моторной активности на мониторе) и с вариацией величины внешней нагрузки. Показано, что повышение мощности гребков при всех режимах работы достаточно жестко связано с пропорциональным увеличением частоты гребных движений; субъективно удобная частота таких циклических движений повышается с увеличением внешней нагрузки. В условиях произвольной инициации гребных движений с наличием обратной связи, дающей информацию об их характеристиках, испытуемые были способны отдельно контролировать мощность и частоту гребных движений. Интенсивность ЭМГ-активности мышц, вовлеченных в реализацию отдельных гребных движений, была связана в основном со скоростью движения, а не с мощностью гребка. Таким образом, жесткая взаимосвязь мощности и частоты при гребле имеет в достаточной степени универсальный характер и может нарушаться только в случае дополнительного введения некоторых внешних условий. Величина этого соотношения имеет в значительной степени индивидуальный характер и может быть использована для характеристики рабочей производительности спортсменов и их функционального состояния. Ил. 7. Табл. 1. Библиогр. 15.

Концепция суицида: нейрофизиологические и генетические теории и возможные влияния системы окситоцина / Падурариу М., Препелита Р., Циобика А., Добрин Р., Тимофте Д., Стефанеску К., Чирита Р. // *Neurophysiology / Нейрофизиология.* – 2016. – **48**, № 4. – С. 342-351.

Суицидальное поведение – это действия, в результате которых человек пытается лишиться себя жизни, осознавая последствия таких действий. В данном обзоре, кроме описания основных общих аспектов концепции суицида, мы концентрировали внимание на важнейших нейрофизиологических и генетических аспектах, имеющих отношение к этому чрезвычайно трудно контролируемому и полному противоречий типу поведения. Кроме того, учитывая большой интерес, который вызывает в современной литературе задействованность центральной окситоциновой системы в контроль когнитивного поведения высших типов, мы дали краткое описание того, насколько эффекты окситоцина могут быть важны в контексте суицидального поведения. Библиогр. 72.