







С.Т. Тулеуханов¹ , В.П. Зинченко² , Б.Қ. Қайрат^{1*} ,
А.М. Малибаева¹ , Г.А. Тусупбекова¹ , Ж.К. Кенжеева¹ 

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті КеАҚ, Алматы қ., Қазақстан
²РФА ПБЗФО ФЗО «Ресей Ғылым академиясының Жасуша биофизикасы институты» ФМБФМ, ,
Пушино қ., Ресей Федерациясы
*e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz

НЕЙРОНДАРДЫҢ ЭПИЛЕПТИФОРМДЫ ЭЛЕКТРЛІК БЕЛСЕНДІЛІГІНІҢ КАЛЬЦИЙ ИОНДАРЫМЕН РЕТТЕЛУ МЕХАНИЗМДЕРІ

Мақалада нейрондардың эпилептиформдық белсенділігін реттеудегі Ca^{2+} рөлін зерттеу нәтижелері келтірілген. Жұмыс нейронның электрлік белсенділігін бір уақытта тіркеуге және кальций иондарының концентрациясының өзгеруін оптикалық әдіспен өлшеуге мүмкіндік беретін бірегей қондырғыда жүргізілді. Ca^{2+} иондарының эпилептиформды белсенділік параметрлеріне әсер ету механизмдерін ашу осы күрделі процесті басқарудағы маңызды қадам болып табылады және гиперқозуды фармакологиялық түзетудің жаңа жолдарын ашады. Зерттеудің мақсаты: нейрондардың эпилептиформдық белсенділігін реттеудегі Ca^{2+} иондарының рөлін зерттеу. Зерттеу нәтижесінде жасушаішілік кальций буферінің (ВАРТА) көмегімен баяу деполяризация амплитудасының, пароксизмальді деполяризациялық ығысу (ПДЫ) кластерінің ұзақтығы мен әртүрлі типті нейрондардың әрекет потенциалдары (ӘП) амплитудасының цитоплазмадағы Ca^{2+} иондарының концентрациясына тәуелділігі анықталды. Жасушаішілік Ca^{2+} буферінің жинақталуына байланысты эпилептиформдық белсенділік кезінде Ca^{2+} импульстарының амплитудасының төмендеуі нейрондардың әр түріне түрліше әсер ететіні белгілі болды. Тежегіш (ГАМКергикалық) нейронында кластердің амплитудасы әрекет потенциалдар жиынының ұзақтығын өзгертпестен төмендейді, ал қоздырғыш (глутаматергиялық) нейронда кластердің ұзақтығы амплитудасын өзгертпестен төмендейді. Кластердің деполяризация импульсі бірінші жағдайда Ca^{2+} концентрациясына тәуелді емес, ал екінші жағдайда (Ca^{2+} -тәуелді деполяризациялық арнаның ашылуының арқасында) Ca^{2+} -тәуелді процесс әсерінен болады. Осылайша, берілген жұмыста алғаш рет глутаматергиялық және ГАМКергиялық нейрондардағы жасушаішілік жылдам Ca^{2+} буферінің әсер етуінің әртүрлі механизмдері көрсетілді, бұл эпилептикалық ми қызметін реттеудің Ca^{2+} -тәуелді механизмдерін түсінуде маңызды қадам болып табылады.

Түйін сөздер: нейрондар, гиппокамп, эпилептиформды белсенділік, әрекет потенциалы, пароксизмальді деполяризациялық ығысу, кальций иондары, жасушаішілік Ca^{2+} -буфері.

S.T. Tuleukhanov¹, V.P. Zinchenko², B.K. Kairat^{1*},
A.M. Malibayeva¹, G.A. Tussupbekova¹, Zh.K. Kenzheyeva¹
¹NJSC "Al-Farabi Kazakh National University", Almaty, Kazakhstan
²Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia
*e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz

The mechanisms of regulation of epileptiform electrical activity of neurons by calcium ions

This work explores the role of Ca^{2+} in the regulation of epileptiform activity of neurons. The research was carried out on a unique setup that allows simultaneous recording of neuron electrical activity and measurement of calcium ion concentration changes by optical method. The uncovering of the mechanisms of Ca^{2+} ions influence on the parameters of epileptiform activity is an important step in the control of this complex process and opens new ways of pharmacological correction of hyperexcitation. The aim of this study was to investigate the role of Ca^{2+} ions in the regulation of epileptiform neuronal activity. The result of the research with the use of intracellular calcium buffer BAPTA established the dependence of the amplitude of slow depolarisation, the duration of the paroxysmal depolarisation shift cluster and the amplitude of action potentials of different types of neurons on the concentration of Ca^{2+} ions in the cytoplasm. Decreasing the amplitude of Ca^{2+} pulses during epileptiform activity while accumulating

tude occurs in the GABAergic neuron without a change in the duration of the action potential burst, while in the glutamatergic neuron the duration of the cluster decreases without a change in amplitude. The depolarising pulse of the cluster in the first case is independent of Ca^{2+} concentration, while in the second case it is due to a Ca^{2+} -dependent process (opening of a Ca^{2+} -dependent depolarising channel). Thus, this work shows for the first time different mechanisms of action of intracellular fast Ca^{2+} buffer in glutamatergic and GABAergic neurons, which is an important step in understanding Ca^{2+} -dependent mechanisms of regulation of epileptic brain activity.

Key words: neurons, hippocampus, epileptiform activity, action potential, paroxysmal depolarising shift, calcium ions, intracellular Ca^{2+} -buffer.

С.Т. Тулеуханов¹, В.П. Зинченко², Б.Қ. Қайрат^{1*},
А.М. Малибаева¹, Г.А. Тусупбекова¹, Ж.К. Кенжеева¹

¹НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», г. Алматы, Казахстан

²ФГБУН «Институт клеточной биофизики Российской академии наук»

ФИЦ ПНЦБИ РАН, г. Пущино, Россия

*e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz

Механизмы регуляции эпилептиформной электрической активности нейронов ионами кальция

В настоящей работе исследована роль Ca^{2+} в регуляции эпилептиформной активности нейронов. Работа проведена на уникальной установке, позволяющей одновременно регистрировать электрическую активность нейрона и измерять изменения концентрации ионов кальция оптическим методом. Раскрытие механизмов влияния ионов Ca^{2+} на параметры эпилептиформной активности является важным шагом в управлении этим сложным процессом и открывает новые пути фармакологической коррекции гипервозбуждения. Целью данного исследования являлось изучение роли ионов Ca^{2+} в регуляции эпилептиформной активности нейронов. В результате исследования с использованием внутриклеточного кальциевого буфера ВАРТА установлена зависимость амплитуды медленной деполяризации, длительности кластера пароксизмального деполяризационного сдвига и амплитуды потенциалов действия различных типов нейронов от концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме. Понижение амплитуды Ca^{2+} импульсов во время эпилептиформной активности при накоплении внутриклеточного Ca^{2+} буфера оказывает разные эффекты на разные типы нейронов. В ГАМКергическом нейроне происходит понижение амплитуды кластера без изменения длительности пачки потенциалов действия, а в глутаматергическом нейроне уменьшается длительность кластера без изменения амплитуды. Деполяризационный импульс кластера в первом случае не зависит от концентрации Ca^{2+} , а во втором - обусловлен Ca^{2+} -зависимым процессом (открытием Ca^{2+} -зависимого деполяризующего канала). Таким образом, в работе впервые показаны различные механизмы действия внутриклеточного быстрого Ca^{2+} буфера в глутаматергических и ГАМКергических нейронах, что является важным шагом в понимании Ca^{2+} -зависимых механизмов регуляции эпилептической активности мозга.

Ключевые слова: нейроны, гиппокамп, эпилептиформная активность, потенциал действия, пароксизмальный деполяризующий сдвиг, ионы кальция, внутриклеточный Ca^{2+} -буфер.

Кіріспе

Эпилепсия – қазіргі таңда әлемде кең таралған неврологиялық аурулардың бірі. Дүние жүзі бойынша халықтың шамамен 1 %-ы (орта есеппен алғанда 50-70 миллион адам) эпилепсиямен ауырады [1]. Мидағы козу/тежелу теңгерімі гипотезасына сәйкес, эпилепсиялық ұстамалардың жалпы механизмі тепе-теңдіктің козуға қарай ығысуынан туындайды [2]. Бұл бұзылулар нейрондық ансамбльдердің гиперактивациясы мен гиперсинхронизациясына әкеледі. Ми нейрондарының эпилепсиялық белсенділігі (эпилепсиялық ұстаманың алдында нейрондық желідегі шектен тыс козу немесе «гиперкозу» режимі)

тек эпилепсия кезінде ғана емес, сонымен қатар мидың бірқатар ауруларында, атап айтқанда, ишемия, инсульт, Альцгеймер ауруы және Паркинсон ауруы кезінде, нейрондық желінің дамуында, мидың травматикалық зақымдануында да байқалады.

Жеке нейрондарда эпилепсиялық разрядтар пароксизмальды деполяризациялық ығысу (ПДЫ) деп аталатын мембраналық потенциалдың қалыптан тыс тербелістері түрінде көрінеді [3, 4]. Бастапқыда бұл құбылыс электроэнцефалография арқылы тіркелген ұстамалар арасындағы импульстерді сипаттайтын нейрондық корреляция ретінде қарастырылды [4]. Дегенмен, қазіргі уақытта ПДЫ эпилепсияның *in*

in vitro және *in vivo* модельдерінде пайда болатын эпилепсиялық разрядтарды, ұстамалық белсенділік сегменттерін және постиктальды разрядтарды қоса алғанда, әртүрлі эпилептиформды разрядтарды білдіреді [5-9]

Сипатталған эпилептиформды белсенділік қозу/тежелу теңгерімінің қозуға қарай ығысуына әсер ететін түрлі әсерлерден туындауы мүмкін, бұл желінің гиперқозуына әкеледі. Пикротоксин, биккуллин, кофеин және Mg^{2+} жоқ орта – эпилептиформды белсенділіктің кеңінен қолданылатын индукторлары [3, 10-12]. Эпилептиформды белсенділіктің жасушалық модельдері құбылыстың табиғатын зерттеу міндетін біршама жеңілдетеді және процестің көптеген қатысушыларының ролін анықтауға және олардың қатысуымен сигнал берілу тізбегін құруға және олардың белсенділігін реттеу механизмдерін анықтауға мүмкіндік береді. Әдеттегі ПДЫ – бұл бір немесе бірнеше әрекет потенциалымен (ӘП) бірге жүретін оң деполяризациялық ығысу. ӘП амплитудасы деполяризациялық шыңның бәсеңдеуімен бірге төмендейді. ПДЫ ұзақтығы 40-400 мс болатын жалғыз электрлік құбылыс немесе бірнеше шапшаң қайталанатын ПДЫ кластері ретінде туындайды [4, 13]. ПДЫ жеке-леген паттерндері индукция механизміне, мидың аймағына және нейрондардың ерекшеліктеріне байланысты өзгеруі мүмкін [4, 14, 15].

ПДЫ алғаш рет өткен ғасырдың 60 жылдары сипатталғанымен, бұл бүгінгі күнге дейін зерттелуі қиын құбылыс болып қала береді [16,17]. Сондай-ақ, ПДЫ эпилепсиядағы ролі таластарға толы. ПДЫ проэпилептикалық және эпилепсияға қарсы әсерін көрсететін гипотезалар бар [18-21]. Сонымен қатар, бұл белсенділік басқа неврологиялық ауруларда да байқалуы мүмкін [22-24]. Сол себептен де, ПДЫ генерациясын және оның таралу механизмдерін егжей-тегжейлі зерттеу жаңа терапевтік тәсілдерді әзірлеу және неврологиялық бұзылулардың негізінде жатқан механизмдерді түсіну үшін қажет.

Зерттеудің мақсаты нейрондардың эпилептиформды электрлік белсенділігінің реттелуінде Ca^{2+} иондарының ролін зерттеу. Біз өз зерттеулерімізде гиппокампының нейроглиальды жасуша культурасын қолдандық, өйткені бұл жасушалық модель бір түйықталған желіге біріктірілген көптеген нейрондардың белсенділігін бағалауға мүмкіндік береді. Эпилептиформды белсенділікті тудыру үшін біз А-типті гамма-аминомай қышқылы рецепторларының (ГАМК_A-рецепторлар) антагонисі биккуллинді

қолдандық. Биккуллинді қолдану ГАМК_A-рецептор жанамааланған тежелуді тежей отырып нейрондық желінің шамадан тыс қозуына ықпал етеді. Жасушаішілік Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) концентрациясының мембраналық потенциалдың динамикасы әсерін бағалау үшін негізгі өлшенетін параметрлер ретінде пайдаланылды.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Жануарлармен жүргізілетін барлық процедураларды әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университетінің жергілікті этикалық комитеті мақұлдаған және зертханалық жануарларды күту және пайдалану бойынша зертханалық тәжірибе ережелерін белгілейтін Еуропалық парламент кеңесінің ғылыми мақсатта пайдаланылатын жануарларды қорғау жөніндегі 2010/63EU Директивасына сәйкес жүргізілді. Буаз егеуқұйрықтар 12 сағаттық жарық-қараңғылық циклі және тамақ пен суға еркін қол жетімділігі бар зертханалық жануарларға арналған торларда 2-3 анылықтан орналастырылды.

Гиппокамп жасушаларының культурасы. Егеуқұйрықтардың гиппокампының нейроглиальды жасуша культурасы алдыңғы жұмыстарда сипатталған әдістеме бойынша дайындалды [25]. Sprague-Dawley линиялы жаңа туылған 1-2 күндік егеуқұйрықтарды терең ингаляциялық наркоздан кейін басын кесіліп, миы аса мұқияттылықпен оқшауланып алынып, суық Версен ерітіндісі бар Петри табақшасына орналастырылды. Бір жануардың миынан оқшауланып алынған жасуша культурасы тәжірибелердің бір сериясы үшін пайдаланылды (бір серияға 14-16 жабын шыныларына өсірілген жасуша культурасы). Содан кейін мидан гиппокамп бөлініп алынып, қайшымен ұсақталып, 37°C температурада 10 минут бойы үнемі шайқай отырып 1 % трипсин ерітіндісімен өңделді. Трипсинді инактивациялау және кетіру үшін ұсақталған ұлпаны суық Neurobasal-A ортасымен екі рет мұқият жуылды. Әрі қарай, ұлпаның фрагменттері тамшуырмен мұқият шайқай отыра трипсинизацияланбаған қалдықтар алынып тасталды және жасуша суспензиясы 2000 айн/мин жылдамдықта 3 минут бойы центрифугаланды. Содан кейін жасуша түйіршіктері 2% B27-қосымшасы, 500 мкМ глутамин және пенициллин-стрептомицин (1:100) қосылған Neurobasal-A ортасынан тұратын культуралық ортада қайта суспензияланды; суспензия полиэтиленминмен алдын ала өңделген жұқа

дөңгелек жабынды шыныларға егілді, жасуша культурасы өсіру үшін Петри табақшаларына орналастырылды. Жасуша культурасын CO_2 -инкубаторында 37°C , 5% CO_2 , 95% ылғалдылықта өсірілді және 13-14 DIV (*in vitro* күндер) тәжірибелерді жасау үшін қолданылды.

Электрофизиологиялық әдістер. Зерттеудегі барлық whole-cell конфигурациясындағы электрофизиологиялық жазбалар Хэнкстің тұзды ерітіндісінде (HBSS) 28°C температурада жүргізілді. Интрапипетка ерітіндісінің құрамында (ммоль/л): 10 KCl, 125 К-глюконаты, 1 $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 0,25 EGTA, 10 HEPES, 2 $\text{Na}_2\text{-ATP}$, 0,3 Mg-ATP , 0,3 Na-GTP , 10 Na_2 -фосфокреатин (pH 7,2). Деректер Axonpatch 200B күшейткішін қолдана отырып Axon DigiData 1440A мәліметтерді жинақтау жүйесі мен pClamp 10 бағдарламалық жасақтамасы (Molecular Devices, San Jose, CA, АҚШ) көмегімен тіркелді.

Статистика және деректерді талдау. Графиктерді құру және оларды талдау үшін Origin Pro 2016 бағдарламасы (OriginLab) қолданылды. Деректер жиынтығымен әдеттегі есептеулер Microsoft Excel (Microsoft корпорациясы) бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Ca^{2+} жауаптарының электрофизиологиялық параметрлері мен деректері (төмендеу/жоғарылау уақыты, амплитудасы) pClampFit 10 бағдарламасы (Molecular Devices) арқылы талданды. Таймлапс сериялары мен конфокальды бейнелер ImageJ (NIH) бағдарламалық жасақтамасымен талданды. Пирсон мен M1/M2 колокализация коэффициенттері ImageJ үшін JACoP плагині (<https://imagej.nih.gov/ij/plugins/track/jacop.html>) көмегімен есептелді [26]. Деректерді таралуының қалыпты деңгейі Шапиро-Уилк тесті арқылы бағаланды ($p > 0,05$), өйткені үлгі өлшемі $N < 15$ болды. Барлық деректер жиынтығының таралуы қалыпты деңгейде болғандықтан біз параметрлік тесттерді қолдандық. Айырмашылықтар Graphpad Prism 8 (Graphpad Software) көмегімен жұптастырылған t-тест (екі жақты бағалаумен), бір жақты ANOVA (бір жақты бағалаумен) және Тьюкидің бірнеше салыстыру тесті немесе екі жақты ANOVA (бір жақты бағалаумен) және Шидактың бірнеше салыстыру тесті арқылы талданды. Маңыздылық деңгейлері р-мәні 0,05-тен төмен болған кезде анықталады. Эксперименттерде қолданылатын жасуша культураларының тәуелсіз препараттарының саны «N», ал талданған жасушалардың жалпы саны (барлық қолданылған препараттарда) «n» деп белгіленеді. Әдетте, эксперименттерде екі-үш жануардың

миынан оқшауланып алынған жасуша дақылдарының препараттары қолданылды.

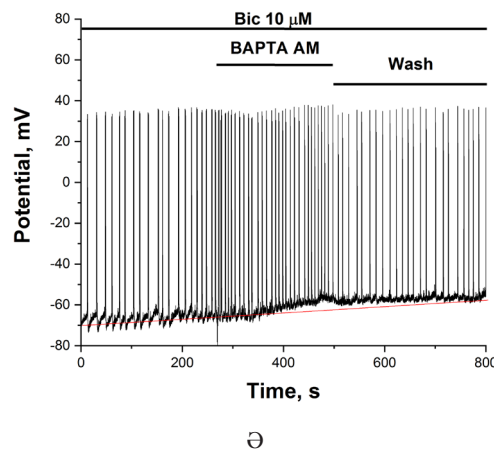
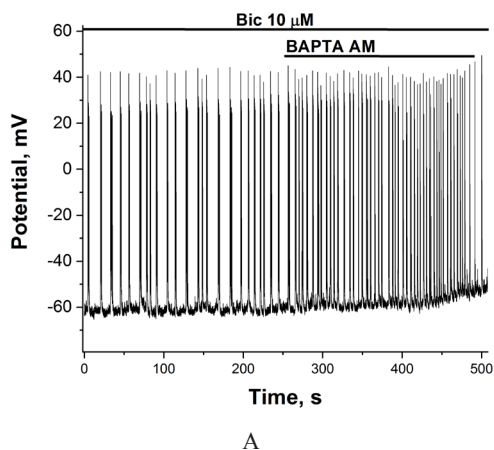
Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

Эпилепсиялық ұстаманың алдында мидың нейрондарында жоғары амплитудалық Ca^{2+} импульстарымен бірге жүретін электрлік белсенділіктің төмен жиілікті эпилептиформды ырғағы пайда болады. Өзіміздің зерттеу жұмысымызда тәжірибелерді жүргізу үшін біз гиппокампының 14 күндік жасуша культурасын қолдандық, эпилептиформдық белсенділікті тудыру үшін ГАМК_A-рецепторларының ингибиторы – бикукуллинді қостық. Whole-cell конфигурациясында patch-clamp әдісімен нейрондардың мембраналық потенциалының өзгерісі өлшенді, бұл жағдайда «пароксизмальды деполяризациялық ығысу кластерлері» деп аталатын периодты жоғары амплитудалық әрекет потенциалдарының жиындары тіркеліп алынды. ПДЫ кластерлерін туындауы мен реттелуінің молекулалық механизмдері толығымен әлі анықталмаған. Атап айтқанда, Ca^{2+} иондарының ПДЫ кластерлерінің амплитудасы мен ұзақтығын реттеудегі рөлі белгісіз, ал Ca^{2+} иондары мөлшерінің төмендеуі эпилептиформды белсенділіктің әлсіреуіне және толықтай жойылуына әкеледі. Цитозольдегі Ca^{2+} импульсінің амплитудасын өзгерту үшін кальций хелаторы – ВАРТА қолданылды. ВАРТАның эстерификацияланған түрі жасушаға баяу енеді, жасушаға енгеннен кейін жасушаішілік эстеразалар оны мембрана арқылы өтпейтін зарядталған молекулаға айналдырады. Нәтижесінде ВАРТА баяу (10-20 минут ішінде) жасуша ішінде жиналады. $K_d = 0.2$ мкМ болғандықтан ВАРТА жасуша ішіндегі Ca^{2+} концентрациясының стационарлық мәнін өзгертпейді, дегенмен нейрондардың эпилептиформдық белсенділігі кезінде Ca^{2+} импульстарының амплитудасын төмендеті отырып оны тегістейді. Нейрондардың электрлік белсенділігі ВАРТА-ның жинақталуы кезінде үздіксіз тіркелді, бұл буфер концентрациясының ПДЫ кластерлерінің параметрлеріне әсерін бағалауға мүмкіндік берді. Тәжірибелер нейрондардың екі түріне: қоздырғыш (глутаматергиялық) және тежегіш (ГАМКергиялық) нейрондарға жасалды.

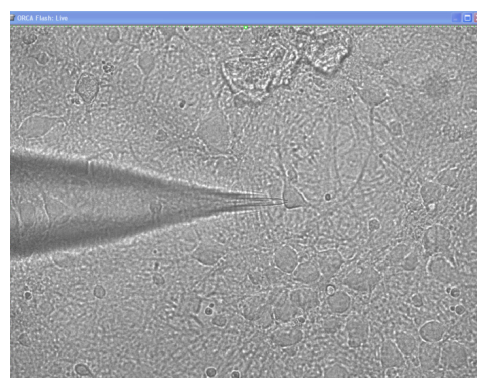
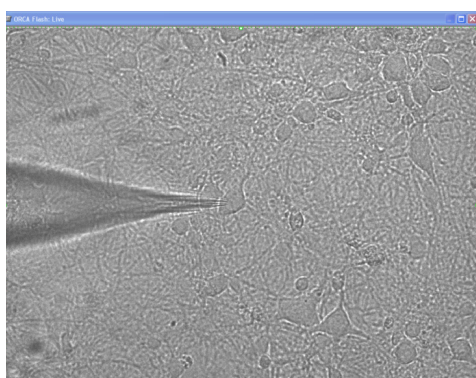
1-суретте эпилептиформдық белсенділік режимінде бақылау (10 мкМ бикукуллин) және 30 мкМ ВАРТА қосқаннан кейінгі нейрондардағы потенциалдардың өзгеру динамикасы көрсетілген. Екі жағдайда да ВАРТА қосу ӘП

жиынының жиілігінің жоғарылауына және аздап деполяризацияға әкеледі (сурет 1, А, Ә). ЭП амплитудасы тәжірибеде өзгеріссіз қалғанын

байқауымызға болады. 2-суретте жарық ағынындағы нейрондар мен өлшеу электродының фотосуреттері берілген.



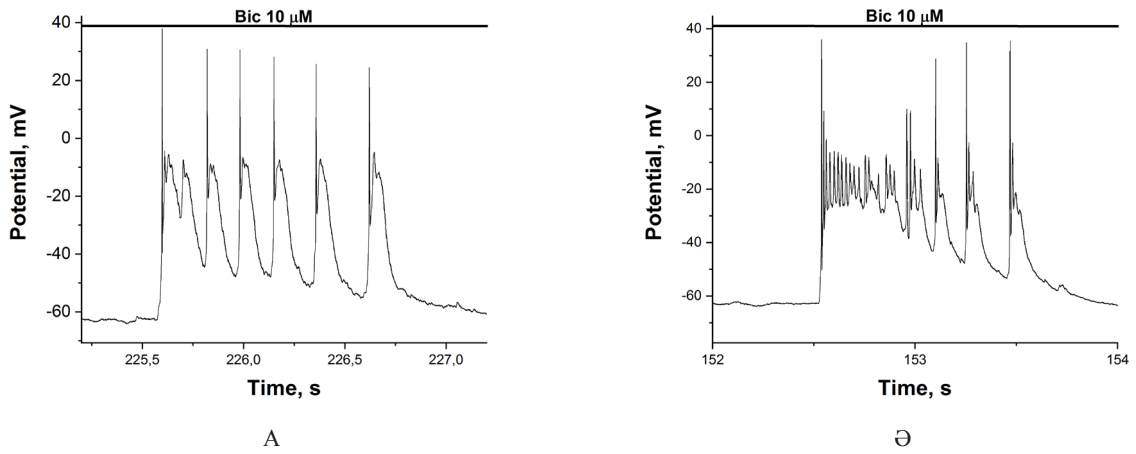
1 сурет – Эпилептиформды белсенділік режимінде глутаматергиялық (А) және ГАМКергиялық (Ә) нейрондардың мембраналық потенциалдарының өзгерісі



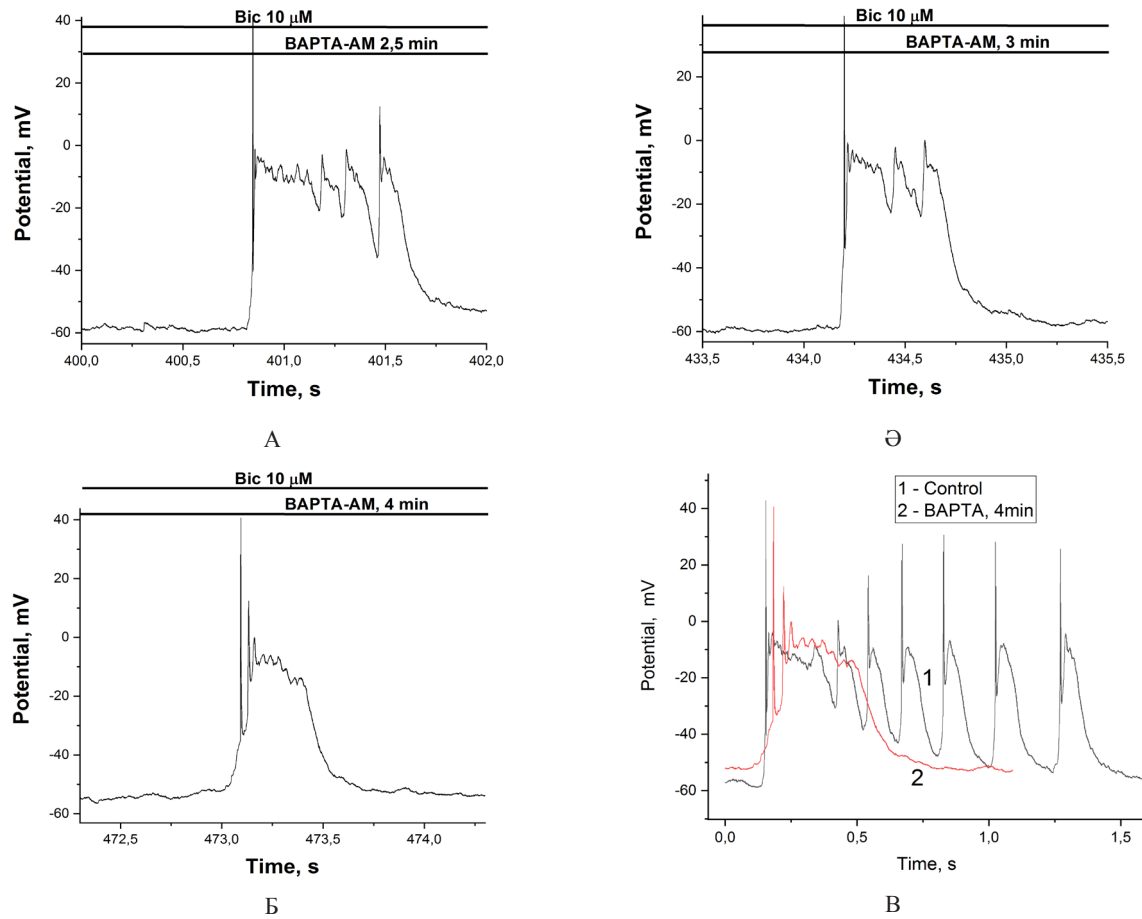
2 сурет – Электрод пен культурадағы глутаматергиялық (А) және ГАМКергиялық (Ә) нейрондардың микросуреттері

3-суретте эпилептиформдық белсенділік (бақылау) жағдайында нейрондардың екі популяциясындағы жекелеген ЭП жиындары (ПДЫ кластерлері) берілген. Бақылау (эпилептиформдық белсенділік) жағдайында глутаматергиялық нейрондарда әр ПДЫ-тің алдыңғы шебінде бір ғана ЭП, ал ГАМКергиялық нейрондарда бірнеше ЭП туындайтынын көруімізге болады. Әдетте, кластерде импульстардың үш түрі ажыратылады (үш автотербелмелі жүйе): бірнеше жылдам импульстардан тұратын деполяризацияның баяу импульсі, ол ПДЫ және ЭП импульстары деп аталады. Қоздырғыш нейрондарда кластер мен ПДЫ амплитудалары ~ - 20 мВ

деңгейінен асады (сурет 3, А). Ал нейрондардың екінші тобы – тежегіш нейрондардағы ПДЫ-тің алдыңғы шебінде ПДЫ кластерлері бірнеше ЭП туындайды және ол қоздырғыш нейрондардан кластер амплитудасының төмен болуымен және ЭП жоғары жиілігімен ерекшеленеді (fast-spiking parvalbumin-expressing interneurons) (сурет 3, Ә). Мұндай нейрондарда Ca^{2+} нысаналарының бірі парвальбуминмен белсендірілген өткізгіштігі төмен SK-типті Ca^{2+} -тәуелді K^{+} -каналдары болып табылады [27]. Сондай-ақ бұл нейрондар AMPA-рецепторлар экспрессиясының жоғары болуымен және NMDA-рецепторлар санының аз болуымен ерекшеленеді [28].



3 сурет – Эпилептиформдық белсенділік жағдайында глутаматергиялық (А) және ГАМКергиялық (Ә) нейрондардағы жекелеген ПДЫ кластерлері



4 сурет – Глутаматергиялық нейрондарда жасушаішілік Ca²⁺-буфері ВАРТА жасушадағы концентрациясы жоғарылаған сайын ПДЫ кластері пішінінің өзгеруі (А, Ә, Б, В). В – бақылау жағдайындағы (қара түс) және 4 мин бойы ВАРТА инкубацияланған (қызыл түс) кейінгі кластерлерді салыстыру.

Глутаматергиялық нейронның эпилептиформдық белсенділігіне жасушаішілік Ca^{2+} -буфері ВАРТА-ның әсерін анықтау бойынша жүргізілген тәжірибелердің нәтижелері 4-суретте көрсетілген. Бұл экспериментте ВАРТА тәжірибенің 250 секунднда қосылды (сурет 4, А). Бастапқы потенциал -60,5 мВ. ВАРТА-ның жинақталуы кезінде 10-12мВ шамасында шағын деполяризация байқалады. Жиіліктің 0,1 Гц мәнінен 0,2 және 0,25 Гц көрсеткіштеріне дейін айқын өсуі байқалады. Бірінші ЭП амплитудасы өзгермейді, бұл жасуша мембранасының зақымданбағандығын көрсетеді. Егер баяу деполяризация ВАРТА-АМ-ның қандай да бір K^{+} -каналын тежеуінің нәтижесі болса, онда бұл әсер жуылып отыру керек, бұл екінші жасушада көрінеді (сурет 4, Ә және Б). Баяу жауап жасуша ішінде ВАРТА-ның жиналуына байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар, ПДЫ саны мен амплитудасының төмендеуін көруімізге болады (сурет 4, В). Кластердің амплитудасы сақталады (Ca^{2+} иондарына тәуелсіз). Кластердің ұзақтығы 2,45-1,37 секундтан 0,61-0,5 секундқа дейін айтарлықтай қысқарады (орта есеппен 3 есе). Алдыңғы шебінің жылдамдығы баяулайды.

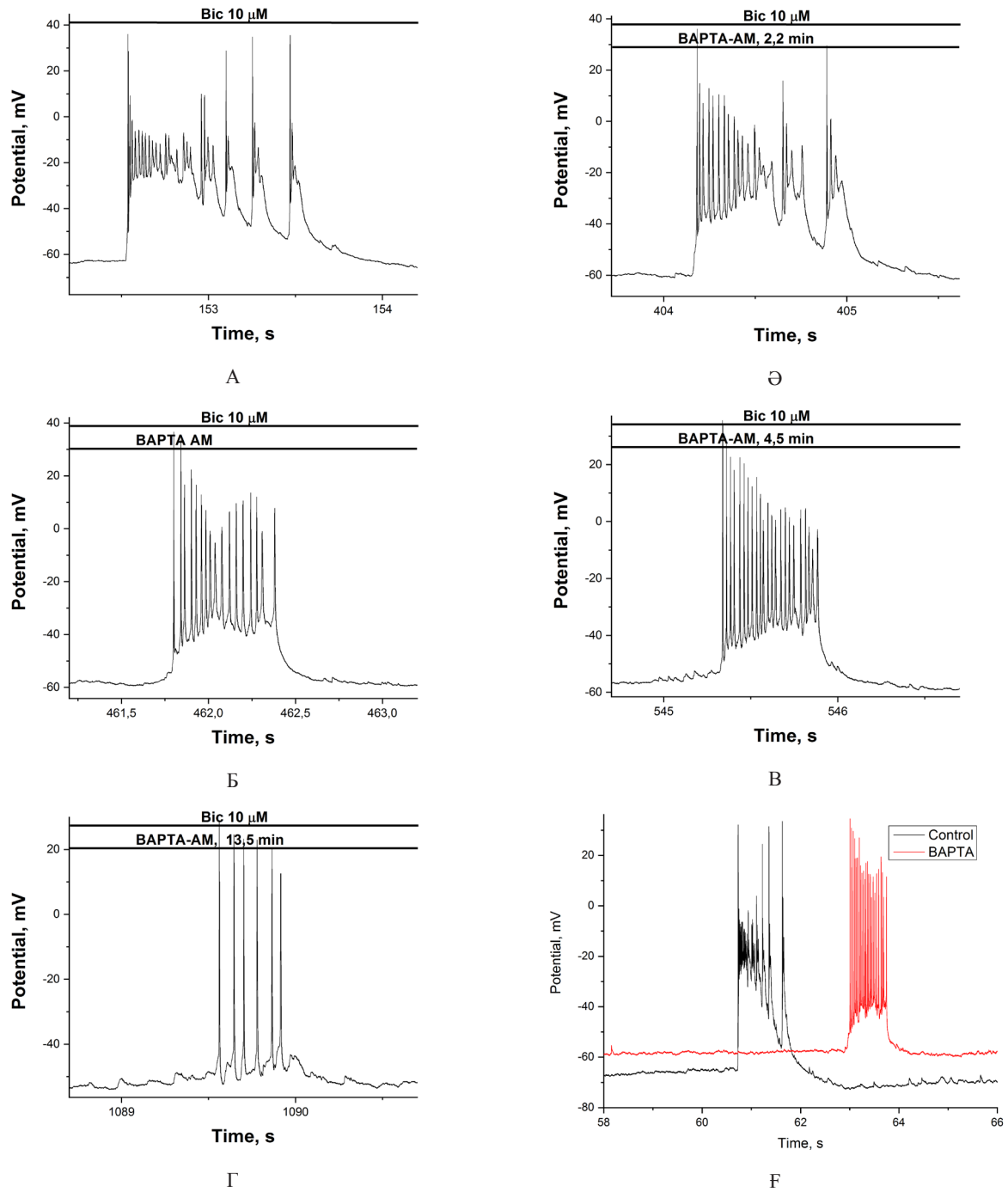
Жылдам ГАМКергиялық нейронның эпилептиформдық белсенділігіне жасушаішілік Ca^{2+} -буфері ВАРТА-ның әсерін анықтау бойынша жүргізілген тәжірибелердің нәтижелері 5-суретте көрсетілген. ПДЫ алдыңғы шебінде бақылау жағдайында (эпилептиформдық белсенділік) 2-3 ЭП туындайтынын байқауымызға болады (сурет 5, А). Тәжірибелердің бұл сериясында ВАРТА 270 секундта қосылды (сурет 5, Ә). Бастапқы потенциал – 62,5 мВ. ВАРТА-ның жинақталуы кезінде, глутаматергиялық нейрондарға жүргізілген тәжірибедегідей, 10-12 мВ мәнінде шамалы деполяризация және жиіліктің 0,1 Гц-тен 0,2 және 0,25 Гц-ке дейін айқын жоғарылауы байқалды. Бірінші ЭП амплитудасы өзгермейді, бұл жасуша мембранасында зақымданудың жоқ екенін көрсетеді. Баяу деполяризация ВАРТА қандай да бір K^{+} -каналының тежелуінің нәтижесі болуы мүмкін, өйткені әсер потенциал бойынша да, жиілік бойынша да жуылып отырды. ВАРТА кластердің амплитудасын төмендеті отырып кластердің алдыңғы шебін баяулатады (сурет 5, Ә). Сонымен қатар жасуша ішінде ВАРТА концентрациясы жоғарылаған сайын мембраналық потен-

циалдың ПДЫ-сіз классикалық ЭП жиынына ауысуы байқалады (сурет 5, Б, В, Г).

Осылайша, ГАМКергиялық нейрондарда ВАРТА-ны қосу кластердің ұзақтығын төмендетпейтіндігі, дегенмен оның амплитудасын айтарлықтай тежейтіндігі анықталды. Алдыңғы шебінің жылдамдығы глутаматергиялық нейрондармен жүргізілген тәжірибедегі нәтижелерге ұқсас баяулайды. Негізінде, кластер түріндегі әрекет потенциалдарының жиындары баяу деполяризация амплитудасына классикалық кері тәуелділікпен қалыпты импульске айналады (сурет 5, F).

Глутаматергиялық нейрондарда эпилептиформды белсенділік жағдайында ВАРТА кальций буферін қолдану кластерлердің амплитудасын сақтай отырып ұзақтығының төмендеуіне, ПДЫ пен ЭП толықтай тежелуіне және алдыңғы шебінің баяулауына, сонымен қатар ондағы ЭП санының артуына әкелді. Эпилептиформдық белсенділік жағдайында ВАРТА кальций буферін қосу глутаматергиялық нейрондарда кластерлердің жиілігінің жоғарылап, жасушаның шағын (10 мВ) деполяризациясын туындатады. Жылдам жасушаішілік Ca^{2+} буферлерінің негізгі әсері амплитудасын сақтай отырып, кластердің ұзақтығын азайту болып табылады, бұл олардың белгілі нейропротекторлық әсерін түсіндіреді. Ал ГАМКергиялық нейрондарда эпилептиформдық белсенділік жағдайында ВАРТА кальций буферін қолдану кластерлердің ұзақтығын сақтай отырып амплитудасының төмендеуіне, ЭП амплитудасын сақтай отырып ПДЫ толықтай тежелуіне, кластердің алдыңғы шебінің баяулауына және ондағы ЭП санының артуына әкеледі. Эпилептиформдық белсенділік жағдайында ВАРТА кальций буферін қосу SK-типті Ca^{2+} -тәуелді K^{+} -каналдарының тежелуі есебінен кластерден кейін гиперполяризацияны жояды, сонымен қатар, кластер жиілігін арттырады және шағын деполяризацияны тудырады.

Жасушаішілік Ca^{2+} буферінің негізгі әсері кластерлік белсенділікті кластер амплитудасын төмендету арқылы ЭП амплитудасының жоғарылауымен классикалық импульс режиміне ауыстыру болып табылады. Бұл ауысу кезінде ЭП жиынының ұзақтығы сақталады, бұл жасушаішілік Ca^{2+} буферлерінің нейропротекторлық әсерінің мүлдем басқа механизмі болып табылады.



5 сурет – ГАМКергиялық нейрондарда жасушаішілік Ca^{2+} -буфері ВАРТА кальций буферінің жасушадағы концентрациясы жоғарылаған сайын ПДЫ кластерінің пішінінің өзгеруі (А, Ә, Б, В, Г, F). F – бақылау жағдайындағы (қара түс) және ВАРТА қосқаннан кейін (қызыл түс) кластерлерді салыстыру.

Қорытынды

ВАРТА жасушаішілік кальций буферінің көмегімен баяу деполяризация амплитудасының (ПДЫ кластері), ПДЫ кластерінің ұзақтығы мен әртүрлі типті нейрондардың ӘП амплиту-

дасының цитоплазмадағы Ca^{2+} иондарының концентрациясына тәуелділігі анықталды. Жасуша ішілік Ca^{2+} буферінің (ВАРТА) жинақталуына байланысты эпипептикалық белсенділік кезінде Ca^{2+} импульстарының амплитудасының төмендеуі нейрондардың әр түріне әртүрлі әсер етеді.

ГАМКергиялық нейронда кластердің амплитудасы ӘП жинақталу ұзақтығын өзгертпестен төмендейді, ал глутаматергиялық нейронда кластердің ұзақтығы амплитудасын өзгертпестен төмендейді. Кластердің деполяризация импульсі бірінші жағдайда Ca^{2+} концентрациясына тәуелді емес, ал екінші жағдайда (Ca^{2+} -тәуелді деполяризациялық арнаның ашылуының арқасында) Ca^{2+} -тәуелді процесс әсерінен болады. Осылайша, жұмыста алғаш рет глутаматергиялық және ГАМКергиялық нейрондардағы жасушаішілік жылдам Ca^{2+} буферінің әсер етуінің әртүрлі механизмдері көрсетілді, бұл эпилептикалық ми қызметін реттеудің Ca^{2+} -тәуелді механизмдерін түсінуде маңызды қадам болып табылады.

Қаржыландыру көзі

Ғылыми зерттеу жұмысын Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті қаржыландырды. АР19678607 “Гиперкозу кезінде нейрондардың ырғақтарын басқарудағы кальций-тәуелді механизмдері” атты ғылыми жоба (Мемлекеттік тіркеу номері 0123РК00430) шеңберінде орындалды.

Мүдделер қақтығысы

Барлық авторлар мақаланың мазмұнын оқып танысқан және мүдделер қақтығысы жоқ.

Әдебиеттер

1. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I., Sander J.W., Newton C.R. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – P. 883–890.
2. Shao L.-R., Habela C.W., Stafstrom C.E. Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance // *Children*. – 2019. – No 6. – P. 23.
3. Stiglbauer V., Hotka M., Ruiß M., Hilber K., Boehm S., Kubista H. Cav1.3 channels play a crucial role in the formation of paroxysmal depolarization shifts in cultured hippocampal neurons // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58. – P. 858–871.
4. Kubista H., Boehm S., Hotka M. The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 577.
5. Dreier J.P., Major S., Pannek H.-W., Woitzik J., Scheel M., Wiesenthal D., Martus P., Winkler M.K.L., Hartings J.A., Fabricius M., et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – P. 259–275.
6. Silva-Barrat C., Szente M., Menini C., Velluti J.C., Champagnat J. Muscarinic depression of synaptic transmission in the epileptogenic GABA withdrawal syndrome focus // *J. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 85. – P. 2159–2165.
7. Sun D.A., Sombati S., DeLorenzo R.J. Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: An in vitro model of stroke-induced “epilepsy” // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2344–2350.
8. Yang Y.-C., Wang G.-H., Chuang A.-Y., Hsueh S.-W. Perampanel reduces paroxysmal depolarizing shift and inhibitory synaptic input in excitatory neurons to inhibit epileptic network oscillations // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177. – P. 5177–5194.
9. Bazhenov M., Timofeev I., Fröhlich F., Sejnowski T.J. Cellular and network mechanisms of electrographic seizures // *Drug Discov. Today Dis. Models*. – 2008. – No. 5. – P. 45–57.
10. Hablitz J.J. Picrotoxin-induced epileptiform activity in hippocampus: Role of endogenous versus synaptic factors // *J. Neurophysiol.* – 1984. – Vol. 51. – P. 1011–1027.
11. Straub H., Speckmann E.-J., Bingmann D., Walden J. Paroxysmal depolarization shifts induced by bicuculline in CA3 neurons of hippocampal slices: Suppression by the organic calcium antagonist verapamil // *Neurosci. Lett.* – 1990. – Vol. 111. – P. 99–101.
12. Gaidin S.G., Zinchenko V.P., Teplov I.Y., Tuleukhanov S.T., Kosenkov A.M. Epileptiform activity promotes decreasing of Ca^{2+} conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg^{2+} -free model // *Epilepsy Res.* – 2019. – Vol. 158. – Art. 106224.
13. Schiller Y. Inter-ictal- and ictal-like epileptic discharges in the dendritic tree of neocortical pyramidal neurons // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 88. – P. 2954–2962.
14. Nikolaev M.V., Chizhov A.V., Tikhonov D.B. Molecular mechanisms of action determine inhibition of paroxysmal depolarizing shifts by NMDA receptor antagonists in rat cortical neurons // *Neuropharmacology*. – 2021. – Vol. 184. – Art. 108443.
15. Yaron-Jakobovitch A., Koch C., Segev I., Yarom Y. The unimodal distribution of sub-threshold, ongoing activity in cortical networks // *Front. Neural Circuits*. – 2013. – No. 7. – P. 116.
16. Matsumoto H., Marsan C.A. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations // *Exp. Neurol.* – 1964. – Vol. 9. – P. 286–304.
17. Prince D.A. The depolarization shift in “epileptic” neurons // *Exp. Neurol.* – 1968. – Vol. 21. – P. 467–485.
18. Staley K., Hellier J.L., Dudek F.E. Do interictal spikes drive epileptogenesis? // *Neuroscientist*. – 2005. – Vol. 11. – P. 272–276.
19. Librizzi L., de Curtis M. Epileptiform ictal discharges are prevented by periodic interictal spiking in the olfactory cortex // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol. 53. – P. 382–389.

20. Rogawski M.A. Point-counterpoint: Do interictal spikes trigger seizures or protect against them? // *Epilepsy Curr.* – 2006. – No. 6. – P. 197–198.
21. Staley K.J., White A., Dudek F.E. Interictal spikes: Harbingers or causes of epilepsy? // *Neurosci. Lett.* – 2011. – Vol. 497. – P. 247–250.
22. Kam K., Duffy Á.M., Moretto J., LaFrancois J.J., Scharfman H.E. Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of β -amyloid neuropathology // *Sci. Rep.* – 2016. – No. 6. – P. 20119.
23. Lam A.D., Deck G., Goldman A., Eskandar E.N., Noebels J., Cole A.J. Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer’s disease // *Nat. Med.* – 2017. – Vol. 23. – P. 678–680.
24. Pignatelli M., Lebreton F., Cho Y.H., Leinekugel X. “Ectopic” theta oscillations and interictal activity during slow-wave state in the R6/1 mouse model of Huntington’s disease // *Neurobiol. Dis.* – 2012. – Vol. 48. – P. 409–417.
25. Maiorov S.A., Kairat B.K., Berezhnov A.V., Zinchenko V.P., Gaidin S.G., Kosenkov A.M. Peculiarities of ion homeostasis in neurons containing calcium-permeable AMPA receptors // *Archives of biochemistry and biophysics.* – 2024. – Vol. 754. – P. 109951.
26. Zinchenko V.P., Teplov I.Y., Kosenkov A.M., Gaidin S.G., Kairat B.K., Tuleukhanov S.T. Participation of calcium-permeable AMPA receptors in the regulation of epileptiform activity of hippocampal neurons // *Frontiers in synaptic neuroscience.* – 2024. – Vol. 16. – P. 1349984.
27. Orduz D., Bishop D.P., Schwaller B., Schiffmann S.N., Gall D. Parvalbumin tunes spike-timing and efferent short-term plasticity in striatal fast spiking interneurons // *J Physiol.* – 2013. – Vol. 591, No. 13. – P. 3215–3232.
28. Koh D.S., Geiger J.R., Jonas P., Sakmann B. Ca^{2+} -permeable AMPA and NMDA receptor channels in basket cells of rat hippocampal dentate gyrus // *J Physiol.* – 1995. – Vol. 485, Pt. 2. – P. 383–402.
29. Geiger J.R., Melcher T., Koh D.S., Sakmann B., Seeburg P.H., Jonas P., Monyer H. Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca^{2+} permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS // *Neuron.* – 1995. – Vol. 15, No. 1. – P. 193–204.

References

1. Bazhenov M., Timofeev I., Fröhlich F., Sejnowski T.J. (2008) Cellular and network mechanisms of electrographic seizures. *Drug Discov. Today Dis. Models*, vol. 5, pp. 45–57.
2. Dreier J.P., Major S., Pannek H.-W., Woitzik J., Scheel M., Wiesenthal D., Martus P., Winkler M.K.L., Hartings J.A., Fabricius M., et al. (2012) Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain.*, vol. 135, pp. 259–275.
3. Gaidin S.G., Zinchenko V.P., Teplov I.Y., Tuleukhanov S.T., Kosenkov A.M. (2019) Epileptiform activity promotes decreasing of Ca^{2+} conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg^{2+} -free model. *Epilepsy Res.*, vol. 158, pp. 106224.
4. Geiger J.R., Melcher T., Koh D.S., Sakmann B., Seeburg P.H., Jonas P., Monyer H. (1995) Relative abundance of subunit mRNAs determines gating and Ca^{2+} permeability of AMPA receptors in principal neurons and interneurons in rat CNS. *Neuron.*, vol. 15, no. 1, pp. 193–204.
5. Hablitz J.J. (1984) Picrotoxin-induced epileptiform activity in hippocampus: Role of endogenous versus synaptic factors. *J. Neurophysiol.*, vol. 51, pp. 1011–1027.
6. Kam K., Duffy Á.M., Moretto J., LaFrancois J.J., Scharfman H.E. (2016) Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of β -amyloid neuropathology. *Sci. Rep.*, vol. 6, pp. 20119.
7. Koh D.S., Geiger J.R., Jonas P., Sakmann B. (1995) Ca^{2+} -permeable AMPA and NMDA receptor channels in basket cells of rat hippocampal dentate gyrus. *J. Physiol.*, vol. 485, pt. 2, pp. 383–402.
8. Kubista H., Boehm S., Hotka M. (2019) The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, pp. 577.
9. Librizzi L., de Curtis M. (2003) Epileptiform ictal discharges are prevented by periodic interictal spiking in the olfactory cortex. *Ann. Neurol.*, vol. 53, pp. 382–389.
10. Lam A.D., Deck G., Goldman A., Eskandar E.N., Noebels J., Cole A.J. (2017) Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer’s disease. *Nat. Med.*, vol. 23, pp. 678–680.
11. Matsumoto H., Marsan C.A. (1964) Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp. Neurol.*, vol. 9, pp. 286–304.
12. Maiorov S.A., Kairat B.K., Berezhnov A.V., Zinchenko V.P., Gaidin S.G., Kosenkov A.M. (2024) Peculiarities of ion homeostasis in neurons containing calcium-permeable AMPA receptors. *Archives of biochemistry and biophysics*, vol. 754, pp. 109951.
13. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I., Sander J.W., Newton C.R. (2010) Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*, vol. 51, pp. 883–890.
14. Nikolaev M.V., Chizhov A.V., Tikhonov D.B. (2021) Molecular mechanisms of action determine inhibition of paroxysmal depolarizing shifts by NMDA receptor antagonists in rat cortical neurons. *Neuropharmacology*, vol. 184, pp. 108443.
15. Orduz D., Bishop D.P., Schwaller B., Schiffmann S.N., Gall D. (2013) Parvalbumin tunes spike-timing and efferent short-term plasticity in striatal fast spiking interneurons. *J. Physiol.*, vol. 591, no. 13, pp. 3215–3232.
16. Pignatelli M., Lebreton F., Cho Y.H., Leinekugel X. (2012) “Ectopic” theta oscillations and interictal activity during slow-wave state in the R6/1 mouse model of Huntington’s disease. *Neurobiol. Dis.*, vol.48, pp. 409–417.

17. Prince D.A. (1968) The depolarization shift in “epileptic” neurons. *Exp. Neurol.*, vol. 21, pp. 467–485.
18. Rogawski M.A. (2006) Point-counterpoint: Do interictal spikes trigger seizures or protect against them? *Epilepsy Curr.*, vol. 6, pp. 197–198.
19. Shao L.-R., Habela C.W., Stafstrom C.E. (2019) Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance. *Children*, vol. 6, pp. 23.
20. Staley K.J., White A., Dudek F.E. (2011) Interictal spikes: Harbingers or causes of epilepsy? *Neurosci. Lett.*, vol. 497, pp. 247–250.
21. Stiglbauer V., Hotka M., Rieß M., Hilber K., Boehm S., Kubista H. (2017) Cav1.3 channels play a crucial role in the formation of paroxysmal depolarization shifts in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia*, vol. 58, pp. 858–871.
22. Silva-Barrat C., Szente M., Menini C., Velluti J.C., Champagnat J. (2001) Muscarinic depression of synaptic transmission in the epileptogenic GABA withdrawal syndrome focus. *J. Neurophysiol.*, vol. 85, pp. 2159–2165.
23. Sun D.A., Sombati S., DeLorenzo R.J. (2001) Glutamate injury-induced epileptogenesis in hippocampal neurons: An in vitro model of stroke-induced “epilepsy”. *Stroke*, vol. 32, pp. 2344–2350.
24. Straub H., Speckmann E.-J., Bingmann D., Walden J. (1990) Paroxysmal depolarization shifts induced by bicuculline in CA3 neurons of hippocampal slices: Suppression by the organic calcium antagonist verapamil. *Neurosci. Lett.*, vol. 111, pp. 99–101.
25. Schiller Y. (2002) Inter-ictal- and ictal-like epileptic discharges in the dendritic tree of neocortical pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.*, vol. 88, pp. 2954–2962.
26. Staley K., Hellier J.L., Dudek F.E. (2005) Do interictal spikes drive epileptogenesis? *Neuroscientist*, vol. 11, pp. 272–276.
27. Yang Y.-C., Wang G.-H., Chuang A.-Y., Hsueh S.-W. (2020) Perampamil reduces paroxysmal depolarizing shift and inhibitory synaptic input in excitatory neurons to inhibit epileptic network oscillations. *Br. J. Pharmacol.*, vol. 177, pp. 5177–5194.
28. Yaron-Jakoubovitch A., Koch C., Segev I., Yarom Y. (2013) The unimodal distribution of sub-threshold, ongoing activity in cortical networks. *Front. Neural Circuits*, vol. 7, pp. 116.
29. Zinchenko V.P., Teplov I.Y., Kosenkov A.M., Gaidin S.G., Kairat B.K., Tuleukhanov S.T. (2024) Participation of calcium-permeable AMPA receptors in the regulation of epileptiform activity of hippocampal neurons. *Frontiers in synaptic neuroscience*, vol. 16, pp. 1349984.

Авторлар туралы мәлімет:

Тұлеуханов С. – биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биофизика, биомедицина және нейробиология кафедрасының профессоры (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz)

Зинченко В.П. – биология ғылымдарының докторы, профессор, РҒА ПБЗҒО ФЗО “Ресей Ғылым академиясының Жасуша биофизикасы институты” ФМБФМ Жасуша ішілік сигнализация зертханасының меңгерушісі (Пушино қ., Ресей Федерациясы, e-mail: vpz@mail.ru)

Қайрат Б.К. – Ph.D. докторант, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биофизика, биомедицина және нейробиология кафедрасының аға оқытушысы (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz)

Малибаева А.Е. – Ph.D. докторант, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Arailym.Malibayeva@kaznu.kz)

Тусупбекова Г.А. – медицина ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биофизика, биомедицина және нейробиология кафедрасының доценті (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Gulmira.Tussupbekova@kaznu.kz)

Кенжеева Ж.К. – Ph.D., әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биофизика, биомедицина және нейробиология кафедрасының аға оқытушысы (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Zhanar.Kenzhejeva@kaznu.edu.kz)

Information about the authors:

Tuleukhanov S. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Professor at the Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience of Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz).

Zinchenko V.P. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Intracellular Signaling, Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences (Pushchino, Russian Federation, e-mail: vpz@mail.ru).

Kairat B.K. – Ph.D. Candidate, Senior Lecturer at the Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience of Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz).

Malibayeva A.E. – Ph.D. Candidate, Doctoral Student at Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Arailym.Malibayeva@kaznu.kz).

Tussupbekova G.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience of Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Gulmira.Tussupbekova@kaznu.kz).

Kenzhejeva Zh.K. – Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Biophysics, Biomedicine, and Neuroscience of Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Zhanar.Kenzhejeva@kaznu.edu.kz).

Келін түсті 15 тамыз 2024 жыл
Қабылданды 20 қараша 2024 жыл