

## ИЗМЕНЕНИЯ МОТОРНОЙ АСИММЕТРИИ ЗОЛОТЫХ РЫБОК, СВЯЗАННЫЕ С АДАПТАЦИЕЙ К ВЕСТИБУЛЯРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И АППЛИКАЦИЕЙ БЕТА-АМИЛОИДА НА МАУТНЕРОВСКИЕ НЕЙРОНЫ

Поступила 01.02.14

Изучали влияния, которые оказывают на латеральное моторное поведение золотых рыбок-амбидекстров, адаптированных к повторяющейся ротационной стимуляции, аппликация агрегированного бета-амилоида на их маутнеровские нейроны (МН) и длительная вестибулярная стимуляция. Затем с помощью трехмерной гистологической реконструкции определяли объемы правых и левых МН, а также исследовали ультраструктуру специализированных компартментов в возбуждающих синапсах, расположенных на поверхности сомы и латерального и вентрального дендритов этих клеток. Контрольные рыбки в ходе исследования оставались амбидекстрами, и средние объемы правых и левых МН у них были близкими. У рыбки данной группы размеры активных зон (АЗ) химических синапсов на латеральном дендрите были значительно большими у правого нейрона, а на вентральном дендрите – у левого. Подопытные рыбки, подвергнутые указанным выше воздействиям, демонстрировали ярко выраженную латерализацию, хотя средние объемы их правых и левых МН практически не различались. Ультраструктурный анализ особенностей МН такой рыбки показал, что размеры АЗ в химических синапсах на соме и латеральном дендрите у левого МН, ставшего функционально гораздо менее активным, значительно превышали аналогичные показатели в синапсах той же локализации на правом, более активном, нейроне. В синапсах на вентральном дендрите МН размеры АЗ, наоборот, существенно увеличивались у правого нейрона. В смешанных синапсах средние размеры щелевых контактов у контрольных и подопытных особей были одинаковыми независимо от локализации. Обсуждается взаимосвязь функциональной асимметрии МН, проявляемой в латерализации поведения рыбок, и размеров синаптических структур на этих клетках.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** золотая рыбка, маутнеровские нейроны (МН), адаптация, бета-амилоид  $A\beta_{25-35}$ , вестибулярная стимуляция, химические и смешанные синапсы, специализированные синаптические контакты.

### ВВЕДЕНИЕ

Маутнеровские нейроны (МН) золотой рыбки – хорошо идентифицируемые парные нейроны продолговатого мозга, находящиеся под контролем статоакустического и зрительного аппаратов и органа боковой линии [1]. Эти клетки представляют собой уникальный объект для различных нейробиологических исследований.

Они образуют командный центр, определяющий сенсорно-моторные взаимоотношения и управляющий жизненно важным компонентом поведения рыбок – совершением поворотов во время плавания. Такие повороты являются важнейшим моторным феноменом при выполнении реакций избегания; они, естественно, реализуются и в условиях свободного поведения, без воздействия каких-либо внешних стимулов [2, 3]. Активация одного из МН в результате унилатеральной сенсорной стимуляции инициирует опосредуемый активностью спинальных мотонейронов поворот рыбки в сторону, противоположную стороне локализации такого активированного МН в мозгу [1, 4]. Данный феномен послужил ос-

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Моск. обл. (РФ).

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение Пущинский государственный естественнонаучный институт Министерства образования и науки РФ (РФ).  
Эл. почта: ntiras@ Rambler.ru (Н. Р. Тирас).

новой для разработки методики косвенной оценки уровня функциональной активности МН по количеству поворотов, совершаемых рыбкой в ходе локомоции (плавания) [5]. Впоследствии с использованием подобного подхода у рыбок была выявлена моторная асимметрия – предпочтение разных осей поворачиваться в ту или другую сторону в условиях спонтанного движения [6, 7]. В норме при исследованиях морфологического строения левого и правого МН, их ультраструктуры и, по-видимому, регионального распределения медиаторов [1] и синапсов разного типа [8] на сегодняшний день фактически обнаружено только одно различие между двумя МН, которое может объяснить предпочтение совершать повороты в определенную сторону. Функционально доминирующий МН, расположенный контралатерально относительно предпочитаемой стороны поворота, имеет больший объем, чем другой, зеркально расположенный парный нейрон, менее активный в тех или иных условиях. По существующим представлениям, именно более частая спонтанная активация первого из упомянутых МН инициирует повороты рыбки в соответствующую сторону [3, 7]. Характерная для нормы прямая корреляция между моторной асимметрией золотой рыбки и структурной асимметрией ее МН сохраняется и после физиологических воздействий, изменяющих функциональное состояние этих нейронов, в том числе обуславливающих адаптацию к утомляющей сенсорной стимуляции [9].

Известно, что баланс возбудимости нейронов регулируется на синаптическом уровне [10]. Однако вклад размеров специализированных компарментов афферентных возбуждающих синапсов, расположенных на разных отделах правого и левого МН, как фактора, являющегося возможной причиной моторной асимметрии, до настоящего времени не исследовался. Мы предприняли попытку провести такое сравнительное исследование. Для получения однозначных количественных результатов были использованы МН золотой рыбки, максимально выравненные между собой по структуре и функции. Экспериментально это достигалось, во-первых, тем, что среди особей одного выклева были выбраны рыбки-амбидекстры с отсутствием предпочтения стороны поворота при плавании. Во-вторых, у них предварительно индуцировали состояние адаптации с помощью ротационной стимуляции, повторяющейся в тренировочном режиме. Известно, что в результате подобной адаптации к влияниям ротационной стимуляции, воздействующей преимуще-

ственно на вестибулярный аппарат [7, 9], моторная асимметрия у рыбок сглаживается, а морфофункциональные характеристики правого и левого МН в значительной степени выравниваются [5, 7]. Индивидуальные нейроны претерпевают структурную и химическую реорганизацию и приобретают резистентность к воздействию утомляющей стимуляции благодаря укреплению цитоскелета, уменьшению размеров активных зон (АЗ) в афферентных синапсах и увеличению количества десмосомоподобных контактов (ДПК) [5, 11, 12]. Что особо существенно в данном контексте, различия между интенсивностью функциональной активности правого и левого МН и интегральным объемом указанных клеток выравниваются; это и лежит в основе модификации их функций при адаптации [7, 13].

В качестве воздействия, которое обуславливает значительную функциональную асимметрию правого и левого МН и моторную асимметрию рыбки, но вместе с тем существенно не отражается на трехмерной морфологии данных клеток, может быть использована аппликация на МН бета-амилоидного пептида ( $\beta A_{25-35}$ ) в сочетании с последующей утомляющей стимуляцией [14, 15].

С учетом всего упомянутого выше мы провели сравнительное исследование структурных характеристик (размеров) специализированных синаптических контактов афферентных возбуждающих синапсов, расположенных на разных отделах правого и левого МН, после аппликации на указанные нейроны фрагмента 25–35 бета-амилоида и ротационной стимуляции. При этом мы старались выявить ультраструктурные корреляты вызываемой такими воздействиями функциональной асимметрии МН, проявляющейся в виде латерализации поведения рыбок.

## МЕТОДИКА

В работе использовали 22 особи золотых рыбок (*Carassius auratus*) породы оранда трех–шестимесячного возраста (длина около 3 см, масса 2 г). Рыбки были приобретены в одном из рыборазводных хозяйств Москвы; они являлись потомками одних и тех же производителей, причем сибсами (особями одного выклева). Каждую рыбку содержали в отдельных аквариумах объемом 1 л при одинаковых условиях аэрации, освещения и кормления. Для экспериментов на основе результатов тестирования латерализации двигательного поведения в узком

прямолинейном канале были предварительно отобраны только рыбки-амбидекстры [6]. К таковым относили особей, которые при спонтанном движении равновероятно поворачивались вправо и влево. Значения коэффициента моторной асимметрии (КМА) таких рыбок составляли от 0.45 до 0.55 [6].

В качестве сенсорной стимуляции использовали короткие (от 1 до 60 мин) тренировочные ежесуточные и длительные (2 ч) однократные проверочные вращения рыбок одновременно вокруг длинной и короткой осей тела, что специфически воздействовало преимущественно на рецепторы вестибулярного аппарата и органов боковой линии и неспецифически – на зрительный аппарат [5]. Адаптацию к утомляющей вестибулярной стимуляции вырабатывали в течение 15 суток с применением сеансов такой стимуляции дважды в день с постепенным нарастанием длительности каждого последующего сеанса на 2 мин. Таким образом, первая тренировочная стимуляция в первый день продолжалась 2 мин, а последняя в 15-й день – 60 мин [7, 11]. Часть рыбок оставляли интактными для проведения контрольных экспериментов. После окончания всего цикла тренировки рыбкам давали пятидневный отдых. К данному времени у них окончательно вырабатывалось состояние адаптации по отношению к утомляющей стимуляции, в чем удостоверились по существенному усилению резистентности к сеансу продолжительной (длительность 2 ч) проверочной стимуляции. Это выявлялось у некоторых особей, случайно выбранных из группы. В ультраструктуре МН таких рыбок изменения, связанные с предшествующими длительными стимуляциями, исчезали [5].

На шестой день на МН адаптированных рыбок, не подвергнутых тест-стимуляции, апплицировали бета-амилоид  $\beta A_{25-35}$  (20 мкг в 4 мкл дистиллированной воды; “Sigma”, США) или 4 мкл дистиллированной воды (контроль) и оставляли на ночь. На седьмой день спустя 17 ч после процедуры аппликации рыбок подвергали утомляющей вестибулярной стимуляции длительностью 2 ч (тест-стимуляции). Функциональное состояние правого и левого МН оценивали косвенно, соответственно значениям КМА, вычисленным на основе результатов поведенческих тестов [6]. Эти значения определяли, наблюдая латеральное поведение рыбки в узком прямолинейном канале и вычисляя средние отношения числа поворотов рыбки в узком прямолинейном канале в предпочитаемую сторону за 5 мин к сумме чисел поворотов в обе стороны. Та-

кие измерения по каждой рыбе производили многократно в течение недели.

Для проведения морфологических и морфометрических исследований использовали процедуры фиксации, минимизирующие усадку ткани [16]. Для этого участок продолговатого мозга, содержащий в себе МН, погружали в формальдегидно-глутаральдегидный фиксатор на какодилатном буфере и в раствор четырехоксида осмия, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне и заключали в эпон [16]. После трехмерной реконструкции МН по серийным гистологическим срезам толщиной 3 мкм, выполняемой с помощью специальных компьютерных программ, отбирали МН, у которых были сохранены без существенных повреждений основные отделы правой и левой клеток (сома и проксимальные отделы латерального и вентрального дендритов) [17]. Результаты трехмерной реконструкции нейронов подвергали анализу для выявления структурной асимметрии данных клеток. Для этого определяли суммарные объемы правого и левого нейронов как сумму объемов стволов латерального и вентрального дендритов (до первой бифуркации) и сомы. Затем вычисляли коэффициент структурной асимметрии (КСА) как отношение интегрального объема доминантного (контралатерального) МН, обеспечивающего инициацию поворотов тела в предпочитаемую сторону, к сумме объемов обоих нейронов.

Известно, что существует тесная прямая корреляция между значениями КМА рыбки и КСА их МН [4]. После проведения процедуры реконструкции целостных клеток (без участков дендритных деревьев, образованных мелкими веточками, которые не идентифицировались при используемом методе достаточно удовлетворительно) индивидуальные гистологические срезы отдельных интересующих нас участков каждого из нейронов (сомы, латерального и вентрального дендритов) применяли для ультраструктурных исследований. Для ультраструктурного анализа ввиду крайне большого объема работы при использовании техники прицельной электронной микроскопии отбирали случайным образом лишь одну рыбку из трех контрольных и одну из трех подопытных особей. Предполагалось, что выбранные особи были типичными по всем критериям, характерным для группы в целом. Срезы переклеивали на специально приготовленные эпоновые столбики, затачивали последние на пирамидку для получения выбранного участка определенного отдела нейрона, и изготавливали ультратонкие срезы,

используя ультрамикротом “Leica EM UC6” (ФРГ).

Исследовали ультраструктуру возбуждающих синапсов химического и смешанного типа, расположенных на упомянутых участках нейронов. Согласно принятым морфологическим критериям, возбуждающие химические синапсы содержат в себе одновременно АЗ, место выброса медиатора и ДПК, а смешанные синапсы – щелевой контакт (ЩК) и ДПК [5, 11, 12, 18]. В настоящей работе особенности взаимодействия возбуждающих и тормозных афферентных синапсов с вентральным дендритом, обнаруженного недавно [19], не учитывали; исследовали только состояние возбуждающих синапсов, надежно идентифицируемых в случайных срезах. Данные, касающиеся тормозных синапсов, не собирали по причине того, что такие синапсы, как оказалось, подвержены значительным изменениям при выработке адаптации. Это затрудняет получение точных количественных результатов; к тому же тормозные синапсы трудно идентифицируются сами по себе. Размеры их АЗ на данном этапе развития техники электронной микроскопии адекватно измерить затруднительно, поскольку указанные образования расположены не только на стволе дендрита, но и на поверхности гребешков, глубоко инвагинированных в синаптический бутон, часто разветвленных и причудливо изогнутых. Ввиду этого случайные сечения АЗ тормозных синапсов достоверно не отражают истинной протяженности всей АЗ [19–21].

Морфометрические измерения проводили на оцифрованных с помощью сканера Epson V700 (“Seiko”, Япония) электронных микрофотографиях, полученных при увеличении  $\times 14000$  (микроскоп “Tesla BS-500”, Чехословакия). Для измерений и обработки данных использовали специальную программу морфометрического анализа изображений (“Plana”, разработка А. А. Деева, ИТЭБ РАН), что позволяло оценить с достаточной точностью линейные размеры и площади исследуемых объектов. Помимо измерения длин сечений каждого специализированного контакта определяли площадь и периметр пре- и постсинаптической частей электронноплотного вещества ДПК. Эти данные использовали для определения фактора формы ДПК.

Достоверность различий средних арифметических значений длин специализированных контактов устанавливали по критерию Стьюдента, сравнивая синапсы, локализованные на соответствующих отделах правого и левого нейронов.

Более подробно методика подготовки материала

для проведения исследований была описана ранее [12, 15, 16].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования моторной асимметрии контрольных рыбок свидетельствовали о том, что показатели КМА меняются после того или иного воздействия на МН поэтапно в относительно небольшом диапазоне (табл. 1; 2). Статистический анализ данных по нескольким рыбкам, имеющим средний исходный КМА  $0.56 \pm 0.08$ , выявил, что после адаптации упомянутый показатель если и изменялся, то очень незначительно, а после аппликации дистиллированной воды и последующей вестибулярной стимуляции сдвиги практически отсутствовали ( $0.56 \pm 0.10$  и  $0.54 \pm 0.05$  соответственно). Такие результаты указывают на то, что латеральное поведение рыбок на всем протяжении эксперимента практически не изменялось. В таблицах одновременно приведены значения объемов отдельных частей и суммарных объемов МН индивидуальных рыбок из разных экспериментальных групп. Видно, что, несмотря на некоторые индивидуальные вариации полученных морфометрических показателей (усредненного объема индивидуальных частей и суммарного объема нейронов), адаптация, аппликация дистиллированной воды и последующая длительная вестибулярная стимуляция не приводят к существенным изменениям. Между контралатеральным и ипсилатеральным нейронами в среднем сохраняется относительная симметрия, свойственная рыбкам-амбидекстрам (КСА =  $0.48 \pm 0.10$ ).

У подопытных рыбок аппликация бета-амилоида на МН изменяла их моторную асимметрию по сравнению с исходным значением. Средний КМА возрастал от  $0.52 \pm 0.04$  до  $0.65 \pm 0.10$ , а последующая стимуляция дополнительно обостряла данную асимметрию (соответствующее значение увеличилось до  $0.75 \pm 0.10$ ;  $< 0.05$  при сравнении с контролем). Таким образом, поведение рыбок заметно и стойко латерализовалось уже на стадии воздействия бета-амилоида. Важно подчеркнуть, что КСА их МН оставался типичным для рыбок-амбидекстров (в среднем  $0.47 \pm 0.08$ ).

Для электронномикроскопического исследования (табл. 2), как уже упоминалось, были случайным образом отобраны по одной рыбке из контрольной (рис. 1, А) и подопытной (Б) групп. Каждая из этих

**Т а б л и ц а 1. Морфофункциональные показатели маутнеровских нейронов (МН) адаптированных к вестибулярной стимуляции рыбок, не подвергавшихся утомляющей вестибулярной стимуляции****Т а б л и ц я 1. Морфофункціональні показники маутнерівських нейронів адаптованих до вестибулярної стимуляції рыбок, яких не піддавали стомлюючій вестибулярній стимуляції**

Рыбки согласно моторному поведению	МН	Объем МН (тыс. мкм <sup>3</sup> )					КМА		КСА
		сома	ЛД	ВД	Σ одного МН	Σ двух МН	до аппликации	после аппликации	
Группа контрольных рыбок									
Левша	К	188	30	40	258	550	0.5	0.49	0.47
	И	167	68	57	292				
Левша	К	180	32	31	243	536	0.64	0.66	0.45
	И	190	49	54	293				
Левша	К	170	30	36	236	525	0.63	0.57	0.45
	И	172	40	77	289				
Правша	К	141	40	20	201	441	0.43	0.68	0.46
	И	158	45	37	240				
Правша	К	150	43	33	226	522	0.58	0.52	0.43
	И	180	59	57	296				
Среднее	К	166 ± 17	35 ± 5	32 ± 6*	233 ± 19*	515 ± 137	0.56 ± 0.08	0.58 ± 0.07	0.45 ± 0.01
	И	173 ± 10	52 ± 10	56 ± 12	282 ± 21				
Группа подопытных рыбок									
Левша	К	271	38	65	374	779	0.5	0.65	0.48
	И	261	50	94	405				
Левша	К	170	59	26	255	624	0.56	0.75	0.41
	И	243	51	75	369				
Правша	К	186	25	43	254	534	0.5	0.55	0.48
	И	174	44	62	280				
Среднее	К	209 ± 61	41 ± 19	45 ± 22	294 ± 78	646 ± 140	0.52 ± 0.04	0.65 ± 0.1	0.45 ± 0.05
	И	226 ± 52	48 ± 4	77 ± 18	351 ± 73				

П р и м е ч а н и я. К – контралатеральный, И – ипсилатеральный МН; ЛД и ВД – латеральный и вентральный дендриты соответственно. КМА, КСА – коэффициенты моторной и структурной асимметрии соответственно; ΣМН – суммарные объемы исследованных МН. Звездочками отмечены случаи достоверного отличия от соответствующего значения у ипсилатерального нейрона ( $P < 0.05$ ).

особей имела характеристики, типичные для своей группы. Так, КМА контрольной рыбки до адаптирующей стимуляции равнялся 0.53, а после нее и последующей аппликации дистиллированной воды и длительной стимуляции приобрел значение 0.49. Очевидно, что рыбка оставалась амбидекстром. Проведенное морфометрическое исследование ее МН по результатам трехмерной реконструкции и сопоставление объемов левого и правого нейронов позволили установить следующее. Во-первых, по абсолютным величинам размеры адаптированных МН до и после стимуляции изменялись, но сохраня-

ли значения, близкие к многократно наблюдавшимся в экспериментах по адаптации [7]. Это согласовывалось с многочисленными данными наблюдений предыдущих лет [13]. Во-вторых, структурная асимметрия МН несколько обострялась; по сравнению с усредненным контролем среднее значение КСА (0.57) немного превышало величины, обычно наблюдаемые в таких случаях и характерные для рыбок-амбидекстров (0.45–0.55). Это превышение, однако, не было существенным, и упомянутый показатель оставался в пределах экспериментального разброса. Такие данные подтверждают вывод о

**Т а б л и ц а 2. Морфофункциональные показатели маутнеровских нейронов (МН) адаптированных к вестибулярной стимуляции рыбок после утомляющей вестибулярной стимуляции**

**Т а б л и ц я 2. Морфофункціональні показники маутнерівських нейронів адаптованих до вестибулярної стимуляції рыбок після стомлюючої вестибулярної стимуляції**

Рыбки согласно моторному поведению	МН	Объем МН (тыс. мкм <sup>3</sup> )					КМА		КСА
		сома	ЛД	ВД	Σ одного МН	Σ двух МН	до аппликации и стимуляции	после аппликации и стимуляции	
Группа контрольных рыбок									
Правша <sup>+</sup>	К	162	31	27	220	387	0.65	0.49	0.57
	И	96	41	30	167				
Правша	К	119	59	48	226	477	0.48	0.56	0.47
	И	139	49	63	251				
Левша	К	96	43	20	159	410	0.55	0.58	0.39
	И	142	48	61	251				
Среднее	К	126±38	44±16	32±16	201±43	424±53	0.56±0.1	0.54±0.05	0.48±0.1
	И	126±29	46±5	51±21	223±55				
Группа подопытных рыбок									
Левша	К	89	31	30	150	387	0.55	0.65	0.39
	И	89	92	56	237				
Левша <sup>*</sup>	К	119	39	49	207	444	0.50	0.80	0.47
	И	116	53	68	237				
Правша	К	165	90	32	287	527	0.59	0.81	0.54
	И	152	41	47	240				
Среднее	К	124±43	53±36	37±12	215±77	453±80	0.55±0.05	0.75±0.10**	0.47±0.08
	И	119±36	62±30	57±12	238±2				

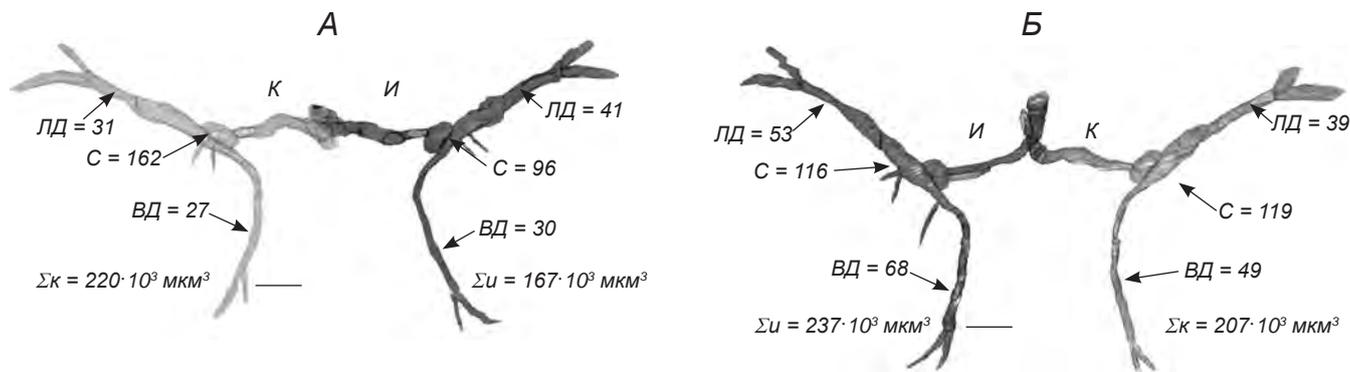
Пр и м е ч а н и я. <sup>+</sup>Рыбка, отобранная для электронномикроскопического исследования. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

том, что в результате адаптации и последующих воздействий асимметрия структуры и функции МН контрольных рыбок сохраняется, а сами нейроны приобретают устойчивость к влиянию утомляющей стимуляции.

В отличие от контроля функциональное состояние индивидуальной подопытной рыбки (латерализация ее моторного поведения) после аппликации бета-амилоида заметно изменялось, и особь становилась ярко выраженной левшой (табл. 1; 2). Значение ее КМА претерпевало определенные изменения по мере проведения экспериментальных воздействий. До адаптирующей стимуляции КМА у этой особи был равен 0.50. После такого воздействия, а затем аппликации на МН бета-амилоида и длительной стимуляции данный показатель становился равным 0.80, т. е. моторная асимметрия рыбки

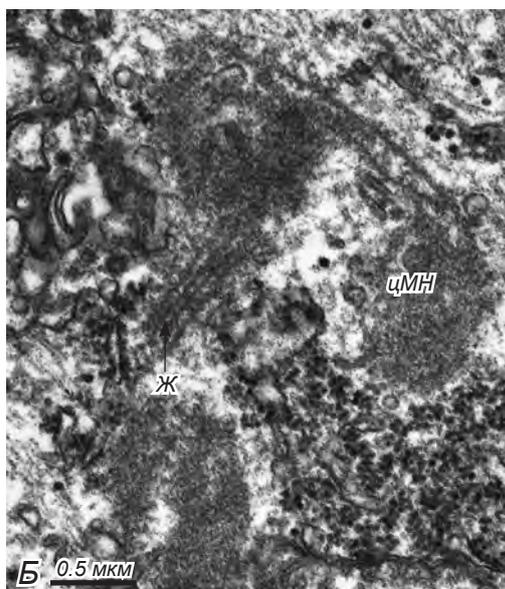
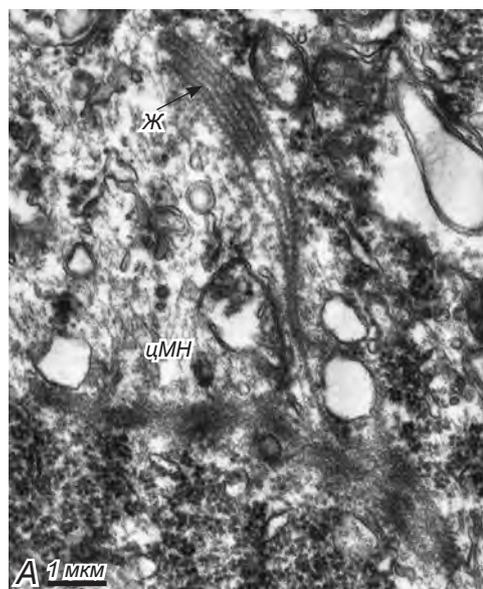
сильно обострялась. В то же время сравнение объемов правого и левого МН показало, что они оставались структурно и объемно относительно симметричными (КСА был равен 0.47). В данном аспекте эти клетки напоминали МН рыбок-амбидекстров, у которых КСА значительно отличались от значений КМА, изменившихся в результате воздействия бета-амилоида и стимуляции. В таком несоответствии структуры и функции, по нашему мнению, проявляется типичный для МН золотой рыбки неспецифический эффект аппликации бета-амилоида, отмеченный ранее при исследовании интактных рыбок и рыбок, которых предварительно подвергали некоторым воздействиям, меняющим морфофункциональный статус нейронов [15].

Следует отметить некоторые особенности изменения структуры (в частности, объемов) МН рыбок



**Р и с. 1.** Маутнеровские нейроны (МН) золотых рыбок, адаптированных к вестибулярной стимуляции, после аппликации бета-амилоида и утомляющей вестибулярной стимуляции (объемная реконструкция по серийным гистологическим срезам). *А* – контрольные МН после аппликации растворителя (дистиллированной воды); *Б* – экспериментальные МН после аппликации бета-амилоида. *С* – сома, *ВД* и *ЛД* – вентральный и латеральный дендриты соответственно; *К*, *И* – контра- и ипсилатеральный нейроны соответственно. Стрелкой указаны участки МН; показаны также объемы соответствующего участка (тыс. мкм<sup>3</sup>).  $\Sigma\kappa$  и  $\Sigma\iota$  – суммарные объемы контра- и ипсилатерального МН соответственно.

**Р и с. 1.** Маутнерівські нейрони золотих рыбок, адаптованих до вестибулярної стимуляції, після аплікації бета-амілоїду та стомлюючої вестибулярної стимуляції (об'ємна реконструкція за серійними гістологічними зрізами).



**Р и с. 2.** Ультраструктура цитоплазмы маутнеровских нейронов (МН) адаптированных золотых рыбок после аппликации и длительной вестибулярной стимуляции. *А* – контрольный препарат (после аппликации дистиллированной воды); *Б* – экспериментальный препарат (после аппликации бета-амилоида). *Ж* – «жгуты» актиновых филаментов (указаны стрелками); *цМН* – цитозоль МН.

**Р и с. 2.** Ультраструктура цитоплазми маутнерівських нейронів адаптованих золотих рыбок після аплікації і тривалої вестибулярної стимуляції.

контрольной и подопытной групп, сопровождающие последовательные экспериментальные воздействия. У рыбок интактной группы суммарный объем МН составлял в среднем  $(680 \pm 81) \cdot 10^3$  мкм<sup>3</sup> [15]. Видно, что после индуцированных тренировок, адаптации, контрольной аппликации дистиллированной воды (растворителя бета-амилоида) и последующей стимуляции объемы нейронов несколько уменьшались (примерно на 25 и 20 % соответственно). Эти изменения существенно отличались от результатов таких же воздействий на МН интактных рыбок (снижения на 55 % [15]). У рыбок подопытной группы адаптация и последующая ап-

пликация на их МН бета-амилоида практически не влияли на структуру указанных клеток, суммарный объем которых оставался близким к «интактным» значениям  $((646 \pm 140) \cdot 10^3$  мкм<sup>3</sup>; табл. 1), а последующая стимуляция вызывала изменение объемов до контрольных величин  $((453 \pm 80) \cdot 10^3$  мкм<sup>3</sup>, уменьшение на 30 %). Эти значения были гораздо выше, чем при влиянии таких же воздействий на интактные нейроны. В последнем случае средний объем уменьшался до  $180 \cdot 10^3$  мкм<sup>3</sup> (снижение на 75 % [15]). Сравнение контрольных и экспериментальных случаев показывает, что адаптация «укрепляет» морфофункциональные характеристики МН.

**Т а б л и ц а 3. Морфометрические показатели специализированных компартментов афферентных синапсов маутнеровских нейронов контрольной рыбки (коэффициенты моторной и структурной асимметрии 0.49 и 0.57 соответственно)**

**Т а б л и ц я 3. Морфометричні показники спеціалізованих компартментів аферентних синапсів маутнерівських нейронів контрольної рибки (коефіцієнти моторної та структурної асиметрії 0.49 і 0.57 відповідно)**

Отдел нейрона, КСА	Синапсы с конкретным нейроном	Объем нейрона (тыс. мкм <sup>3</sup> )	Химические синапсы		Смешанные синапсы	
			длина сечения АЗ	длина сечения ДПК	длина сечения ЩК	длина сечения ДПК
Сома, 0.63	левым	162	117 ± 7 (103)	126 ± 7 (60)	163 ± 8 (88)	149 ± 8 (60)
	правым	96	122 ± 12 (36)	127 ± 15 (31)	179 ± 17 (20)	112 ± 10* (25)
Латеральный дендрит, 0.43	левым	31	103 ± 7* (56)	136 ± 11 (35)	159 ± 8 (61)	142 ± 8 (68)
	правым	41	127 ± 8 (84)	121 ± 6 (54)	166 ± 9 (55)	144 ± 7 (79)
Вентральный дендрит, 0.47	левым	27	154 ± 14* (35)	133 ± 11 (22)	188 ± 10 (86)	152 ± 7 (105)
	правым	31	101 ± 6 (73)	123 ± 9 (50)	168 ± 8 (97)	131 ± 6* (126)

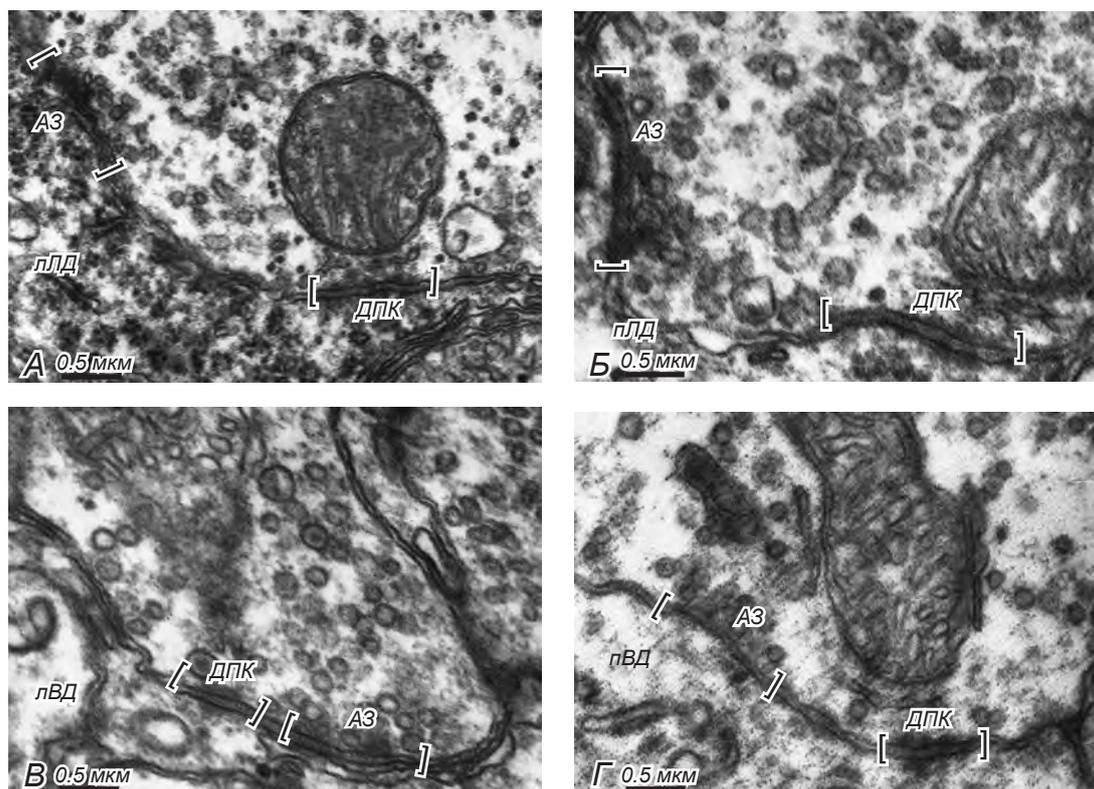
Примечания. В скобках указано количество исследованных структур. Приведены значения средних арифметических ± ошибка среднего (нм). АЗ – активная зона; ДПК – десмосомоподобный, ЩК – щелевой контакты. Звездочками отмечены случаи достоверного отличия от значения у аналогичной специализированной структуры соответствующего отдела парного нейрона ( $P < 0.05$ ).

Эффект адаптации МН контрольных и подопытных рыбок подтверждался и на ультраструктурном уровне. В обоих нейронах, левом и правом, у обеих исследованных рыбок морфологические корреляты функционального истощения после утомляющей стимуляции отсутствовали. Синаптические бутоны были наполнены везикулами, цитоскелет и другие клеточные структуры имели нормальное строение. Специфическим признаком адаптированного состояния нейрона служило наличие в соматической цитоплазме “жгутов” из пучков филаментов (рис. 2, А, Б). Следует отметить некоторые различия организации цитоскелета МН в контроле и опыте, проявляющиеся на качественном уровне. У подопытной рыбки цитоскелет правого нейрона, ставшего функционально доминантным после воздействия бета-амилоида и стимуляции, характеризовался более плотной упаковкой элементов и ввиду этого выглядел более электронноплотным по сравнению с цитоскелетом левого (функционально субдоминантного) “двойника”.

Остальные качественные особенности морфологии, такие как образование складок ядерной оболочки в виде протяженных выростов, заходящих в цитоплазму, и инвагинаций цитоплазмы внутрь ядра (не иллюстрируется), наличие миелиновых фигур разных размеров, некоторое увеличение размеров гладкого эндоплазматического ретикулаума,

являются, по нашему мнению, следствием структурно-химической перестройки нейронов, которая обеспечивает достижение ими типичных для адаптации характеристик. Эти изменения были неоднократно описаны ранее [5, 11, 12]. Все примененные экспериментальные воздействия не оказывали влияния на ультраструктуру специализированных синаптических контактов в химических синапсах, расположенных на разных участках правого и левого МН обеих рыбок (рис. 3; 4).

Результаты морфометрического исследования специализированных контактов афферентных возбуждающих аксо-соматических и аксо-дендритных синапсов МН контрольной рыбки представлены в табл. 3. Анализ средних значений показал, что в химических синапсах, локализованных на латеральном дендрите левого нейрона, величина АЗ была в среднем на 25 % меньше, а на вентральном дендрите – на 50 % больше, чем величина АЗ в синапсах, локализованных, соответственно, на тех же дендритах правого нейрона. Размеры ДПК в химических синапсах на левом и правом нейронах не отличались друг от друга и не проявляли связи с локализацией этих синапсов. Не было обнаружено и различий площади и периметра пре- и постсинаптических частей электронноплотного вещества ДПК, а также фактора формы ДПК (в таблице не представлено). Длины сечения ДПК смешан-



**Р и с. 3.** Ультраструктура афферентных синапсов (обозначены фигурными скобками), расположенных на разных дендритах правого и левого маутнеровских нейронов (МН) адаптированных золотых рыбок, после аппликации дистиллированной воды и длительной вестибулярной стимуляции.

*А, В* – специализированные синаптические контакты на левом, *Б, Г* – на правом МН. *лЛД* и *рЛД* – левый и правый латеральные дендриты; *лВД* и *рВД* – левый и правый вентральные дендриты соответственно; *АЗ* – активная зона; *ДПК* – десмосомоподобный контакт.

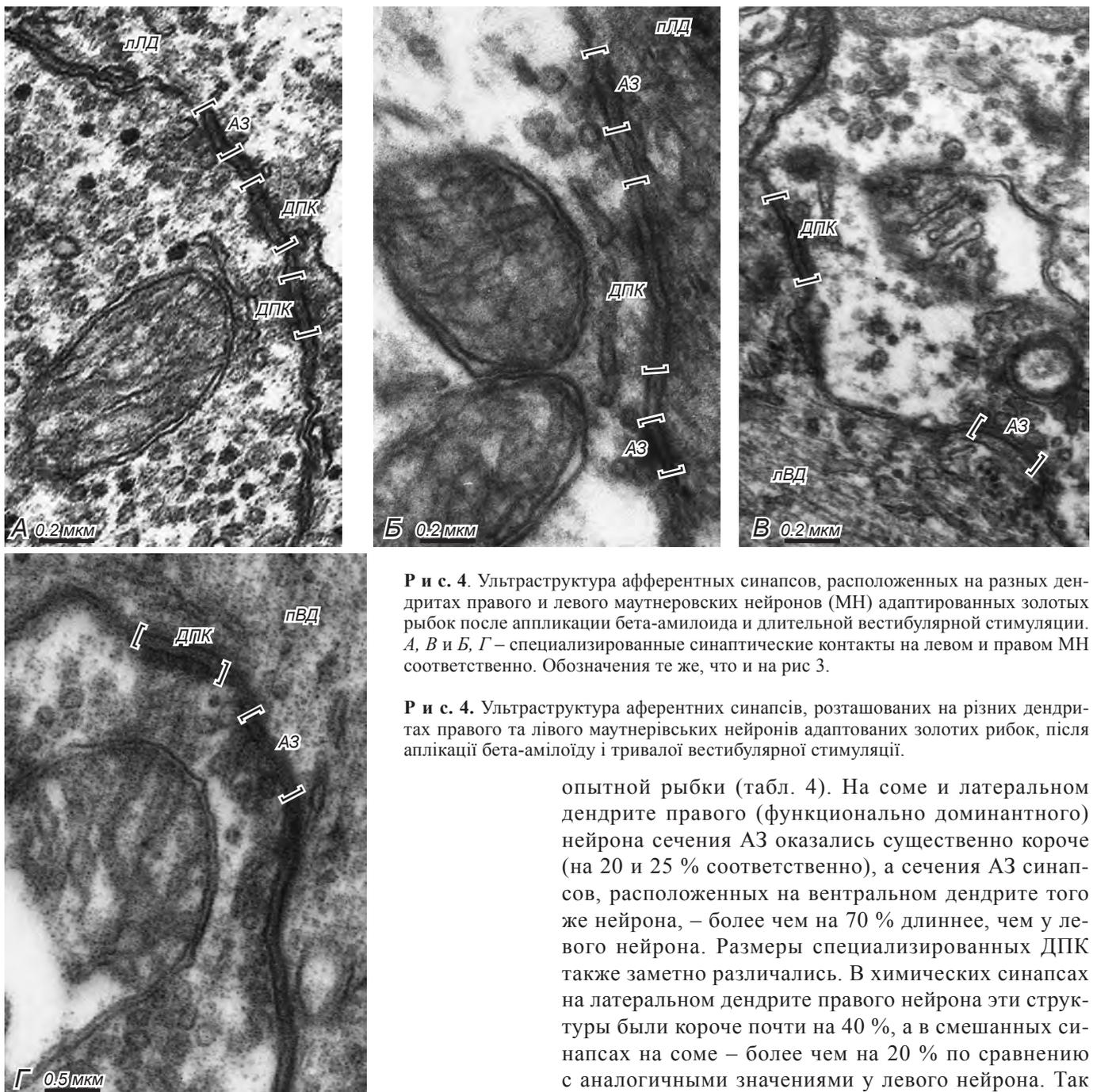
**Р и с. 3.** Ультраструктура афферентних синапсів (позначені фігурними дужками), розташованих на різних дендритах правого та лівого маутнерівських нейронів адаптованих золотих рибок після аплікації дистильованої води і тривалої вестибулярної стимуляції.

**Т а б л и ц а 3.** Морфометрические показатели специализированных компартментов афферентных синапсов маутнеровских нейронов контрольной рыбки (коэффициенты моторной и структурной асимметрии 0.80 и 0.47 соответственно)

**Т а б л и ц я 4.** Морфометричні показники спеціалізованих компартментів афферентних синапсів маутнерівських нейронів підослідної рибки (коефіцієнти моторної та структурної асиметрії 0.80 і 0.47 відповідно)

Отдел нейрона, КСА	Синапсы с конкретным нейроном	Объем нейрона, (тыс. мкм <sup>3</sup> )	Химические синапсы		Смешанные синапсы	
			длина сечения АЗ	длина сечения ДПК	длина сечения ЦК	длина сечения ДПК
Сома, 0.51	левым	116	105 ± 7 (65)	113 ± 8 (64)	152±15 (32)	146±10 (44)
	правым	119	85 ± 3* (146)	110 ± 6 (104)	143±9 (78)	119±6* (90)
Латеральный дендрит, 0.42	левым	53	106 ± 5 (95)	148 ± 18 (61)	165±10 (61)	154±10 (81)
	правым	39	79 ± 4* (42)	106 ± 10* (20)	182±7 (105)	170±8 (118)
Вентральный дендрит, 0.42	левым	68	72 ± 3 (49)	107 ± 8 (29)	171±8 (108)	136±7 (129)
	правым	49	125 ± 9* (47)	101 ± 5 (32)	186±12 (49)	130±8 (49)

Пр и м е ч а н и е. Обозначения те же, что и в табл. 3.



**Р и с. 4.** Ультраструктура афферентных синапсов, расположенных на разных дендритах правого и левого маутнеровских нейронов (МН) адаптированных золотых рыбок после аппликации бета-амилоида и длительной вестибулярной стимуляции. А, В и Б, Г – специализированные синаптические контакты на левом и правом МН соответственно. Обозначения те же, что и на рис 3.

**Р и с. 4.** Ультраструктура афферентних синапсів, розташованих на різних дендритах правого та лівого маутнерівських нейронів адаптованих золотих рибок, після аплікації бета-амілоїду і тривалої вестибулярної стимуляції.

ных синапсов, локализованных на соме и вентральном дендрите левого нейрона, были достоверно большими, чем длины ДПК в синапсах тех же отделов правого нейрона. ЩК имели одинаковую протяженность у обоих нейронов независимо от места локализации смешанных синапсов.

Морфометрический анализ выявил достоверные различия между длинами АЗ химических синапсов, локализованных на правом и левом нейронах под-

опытной рыбки (табл. 4). На соме и латеральном дендрите правого (функционально доминантного) нейрона сечения АЗ оказались существенно короче (на 20 и 25 % соответственно), а сечения АЗ синапсов, расположенных на вентральном дендрите того же нейрона, – более чем на 70 % длиннее, чем у левого нейрона. Размеры специализированных ДПК также заметно различались. В химических синапсах на латеральном дендрите правого нейрона эти структуры были короче почти на 40 %, а в смешанных синапсах на соме – более чем на 20 % по сравнению с аналогичными значениями у левого нейрона. Так же, как и в контроле, не обнаруживалось различий размеров ЩК в смешанных синапсах, расположенных на всех исследованных участках сомы и обоих дендритов правого и левого МН подопытной рыбки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было установлено, что аппликации фрагмента 25–35 бета-амилоида приводят к существенным

изменениям трехмерной структуры МН и объемных пропорций их отделов [15]. Правомерным представлялось следующее допущение (подтвердившееся позже). Изменения при подобном воздействии отчасти могут быть связаны с деструкцией цитоскелета [22] и в целом могут оказаться неспецифической реакцией нейронов на воздействие бета-амилоида. Было также обнаружено, что в данном случае свойственная интактным рыбкам отчетливая корреляция между морфологической асимметрией правого и левого МН и моторной асимметрией у подопытных рыбок перестает проявляться и что эти два показателя изменяются разнонаправленно [22]. Предполагалось, что эффект аппликации бета-амилоида на МН вызван механическим повреждением клеточных структур, которые оплетаются жесткими “лентами” амилоидного пептида [22]. Как позже выяснилось, негативное влияние бета-амилоида на объемные характеристики МН можно существенно нивелировать, если данным агентом воздействовать на нейроны рыб, предварительно адаптированных (тренированных) в результате воздействия градуально увеличивающейся по длительности повторной сенсорной стимуляции. Такие процедуры повышают резистентность указанных клеток по отношению к утомляющей стимуляции; при этом возрастает устойчивость к воздействию бета-амилоида не только трехмерной морфологии, но и ультраструктуры МН [15, 22]. В случае использования подобного подхода представляется возможность вычленивать из неспецифического ответа нейрона на механическую травму, вызванную формированием бета-амилоидных “лент”, более специфический компонент, ранее недоступный наблюдению, и понять механизм соответствующего изменения функции нейрона.

В проведенной нами работе впервые были исследованы характеристики специализированных компартментов возбуждающих синапсов, образующих связи отдельно с каждым МН из пары и с его индивидуальными частями, после выработки повышенной резистентности к утомлению (адаптации) в результате сенсорных тренировок, а также после аппликации на указанные клетки фрагмента бета-амилоида и последующей утомляющей стимуляции. Нам представляется, что при этом установлены специфические структурные выражения эффектов, вызываемых в адаптированных нейронах данным пептидом как патогенным фактором. Они представляют собой изменение размеров синаптических контактов в синапсах, от функции которых

зависит активность индивидуального нейрона. Такие изменения структуры сопровождают изменения двигательного поведения – стойкий сдвиг показателя моторной асимметрии рыбки. Поэтому логично предполагать наличие связи упомянутых структурных изменений в синапсах с модификацией функционального состояния самих нейронов.

Ранее мы с достаточной достоверностью определили вклад разных дендритов и сомы в поддержание уровня функциональной активности МН и установили причину реципрокности влияний на указанный уровень, обусловленных изменениями в вентральном дендрите, афферентных синапсах и их синаптических контактах в норме и при адаптации [4, 19–21]. Рассматривая в свете этих данных результаты, полученные при исследовании поведения контрольных рыбок и ультраструктуры их МН, можно констатировать хорошую согласованность между функциональными поведенческими проявлениями, определяемыми активностью нейронов, и особенностями состояния их афферентных синапсов на разных участках таких клеток. Согласно полученным данным, функциональная активность правого и левого МН в контроле примерно одинакова, о чем свидетельствовали значения КМА, свойственные рыбкам-амбидекстрам. Сохраняется и коррелирующая с КМА величина КСА МН указанной рыбки, также типичная для амбидекстров. На ультраструктурном уровне видно, что в аксо-соматических синапсах протяженности сечений АЗ и ДПК равны, поэтому влияния соматических частей двух МН на функциональную активность данных клеток можно считать равными. На латеральных дендритах размеры АЗ в аксо-дендритных синапсах правого нейрона оказались почти на четверть большими, чем аналогичные размеры у левого. Это четкий признак того, что статоакустический вход, оканчивающийся на латеральном дендрите, обуславливает повышенную активацию в указанном локусе, обеспечивая, таким образом, большую активность инициирующего повороты влево правого нейрона, т. е. происходит превращение рыбки в левшу. Такой вывод основывается на данных о большей эффективности синапсов с более крупными АЗ [23]. В то же время размеры АЗ на левом вентральном дендрите, наоборот, в полтора раза превышали таковые на правом дендрите. Это предполагает больший вклад данного дендрита в обеспечение инициации поворотов вправо. В сумме же, видимо, происходит некое уравнивание влияния латерального дендрита правого МН и влияния вен-

трального дендрита левого МН. В результате этого активность обоих нейронов становится примерно равной, что и проявляется в выравнивании их роли и организации эквилатерального поведения рыбки, свойственного амбидекстрам. Конечно, для более точного определения функционального веса синапсов на обоих упомянутых дендритах требуются дополнительные исследования, выходящие за рамки настоящей работы. Тем не менее, очевидно, что при том соотношении размерностей их АЗ, определенных в опыте, синапсы обеспечивают примерно одинаковое влияние на активность нейронов. В целом эти данные указывают на то, что обнаруженная ранее корреляция между размером МН и интенсивностью его функциональной активности прослеживается и на ультраструктурном уровне.

В свете приведенных выше результатов факты, полученные при исследовании поведения подопытных рыбок и ультраструктуры их МН, свидетельствуют о том, что согласованность между функциональными проявлениями активности нейронов, отражающимися в поведении, и особенностями состояния их афферентных синапсов, локализованных на разных участках, в условиях наших экспериментов определенным образом нарушена. Соответственно приведенным данным, функциональная активность правого и левого МН, относительно симметричная в условиях исходного состояния указанной рыбки, начинала после адаптации, аппликации бета-амилоида и длительной вестибулярной стимуляции стойко превалировать у одного из нейронов. Об этом можно судить по изменению КМА индивидуальной рыбки, взятой для ультраструктурных исследований; упомянутый индекс достигал значения 0.80. Столь же однообразно, как и случайно выбранная нами для ультраструктурных исследований рыбка, ведут себя и другие особи данной группы (табл. 1). Объяснением такой выраженной однотипной специфичной латерализации функции нейронов под влиянием одинаковых последовательно воздействующих возмущающих факторов (тренировочных стимуляций, аппликации бета-амилоида и длительной стимуляции) может быть врожденная асимметрия влияния нейротрансмиттерных систем, управляющих функцией МН. Данный фактор до настоящего времени не изучен; выяснение его природы выходит за рамки настоящей работы и требует дополнительных специальных исследований.

Единственным значительным отклонением размерности синаптических контактов, способным вы-

звать функциональную асимметрию между правым и левым МН (или являться ее исходной причиной), было почти двукратное превышение протяженности АЗ в афферентных синапсах на вентральном дендрите правого нейрона. Согласно нашим представлениям, именно такая особенность делает этот нейрон функционально доминирующим [4]. Кстати, отметим еще одну существенную деталь, указывающую на вовлечение упомянутого дендрита МН данной подопытной рыбки в реакцию на сочетанное воздействие сеансов адаптирующих стимуляций, аппликации бета-амилоида и длительной вестибулярной стимуляции. Размеры этого дендрита становились почти в полтора раза меньше, чем у дендрита противоположного зеркально расположенного МН. Если учесть реципрокный характер отношений между размерами вентрального дендрита и функциональной активностью МН, а также особенности взаимодействия возбуждающих химических синапсов с вентральным дендритом [4, 7, 21, 24], рыбка согласно указанному признаку должна быть левой, что и наблюдалось в действительности. В то же время следует помнить, что этот дендрит находится под преобладающим влиянием зрительного афферентного входа. Последний в условиях вестибулярных стимуляций, многократно используемых нами в данной работе, специфически не затрагивался. Однако следы такой стимуляции видны при анализе ультраструктуры синапсов, локализованных на соме и латеральных дендритах, что соответствует расположению статоакустического афферентного входа к МН (табл. 3). АЗ в синапсах статоакустического афферентного входа на левом нейроне были соответственно на 20 и 34 % крупнее, чем таковые на правом, доминантном. Это означает, что влияние подобных синапсов на сому, латеральный дендрит и на левый МН в целом должно быть более интенсивным, чем влияние таких же синапсов на правом, доминантном, нейроне. Иными словами, влияния статоакустического входа на левый субдоминантный МН должны противодействовать последнему влиянию и, казалось бы, сглаживать асимметрию, чего не наблюдается.

Видимо, здесь мы обнаруживаем структурные свидетельства самонастройки адаптированных нейронов, направленной на противодействие влияниям амилоида, с одной стороны, и поддержание гомеостаза возбуждения на фоне длительной стимуляции – с другой. Мы предполагаем, что у МН это обеспечивается воздействиями через вентральный дендрит, находящийся под контролем зрения,

и расположенные на нем возбуждающие синапсы. Выявленные структурные перестройки совместно противодействуют неспецифическим изменениям, вызванным в синапсах на латеральном дендрите и соме аппликацией бета-амилоида и последующей стимуляцией данного входа. Это, очевидно, сохраняет у рыбки нормальное адекватное двигательное поведение. Для изучения химизма соответствующих феноменов (а такой химизм в силу специфической организации возбуждающих и тормозных синапсов на вентральном дендрите [21] весьма необычен) требуются дальнейшие исследования, которые выглядят достаточно многообещающими. В результате действия бета-амилоида и длительной вестибулярной стимуляции на адаптированные МН в соответствующих экспериментах возникает обострение моторной асимметрии. Тем не менее, ввиду наличия эффекта адаптации, в целом стабилизирующего состояние нейронов, очевидно, сохраняются базовые соотношения размеров АЗ в возбуждающих химических синапсах, расположенных на разных отделах клетки. На латеральном дендрите доминантного нейрона, определяемого согласно показателю КМА в контроле (левый нейрон) и в опыте (правый нейрон), размеры АЗ меньше (как и размеры АЗ на соме в опыте), а на вентральном дендрите – больше, чем у субдоминантного нейрона. Не исключено, что это обусловлено различной нейротрансмиттерной природой синапсов, расположенных на разных отделах МН. Тем не менее, такую особенность, отражающую состояние специализированных контактов, можно рассматривать в качестве ультраструктурного признака и морфологической, и функциональной асимметрии данных МН. Недавно мы обнаружили, что параллельно с изменениями размеров АЗ и ДПК в возбуждающих синапсах вентрального дендрита существенно уменьшаются также размеры АЗ тормозных синапсов, расположенных на этих же участках [20, 21]. Таким образом, можно ожидать, что тормозные влияния на вентральный дендрит у адаптированных нейронов ослабляются. Оценка состояния тормозных синапсов у адаптированных нейронов при сочетанном воздействии бета-амилоида и длительной стимуляции (что не входило в задачу настоящей работы) может явиться перспективной темой будущих исследований.

Относительно изменений размеров ДПК в смешанных синапсах следует высказать следующее. Ранее было выдвинуто предположение, что эти специализированные синаптические контакты обес-

печивают электротоническую передачу в условиях блокирования ЩК после длительной стимуляции [25]. Такую роль данные контакты играют благодаря своей “актиновой” природе (наличию актиновых мостиков в щели [26], характерных только для ДПК смешанных синапсов [27]), и способности актиновых филаментов проводить ионный ток через мембрану [28]. Поэтому можно предположить, что изменчивость размеров ДПК связана с вариациями их электротонической проводимости. Вместе с тем электротоническая сигнализация служит для инициации быстрого ответа МН при реализации рефлекса активного избегания, вызванного испугом [1, 29]. Вряд ли такая сигнализация имеет прямое отношение к длительной латерализации функции МН, связанной с инициацией поворотов рыбки в условиях свободного движения. Скорее модификация подобной сигнализации является компенсаторной реакцией нейронов, вырабатываемой в процессе адаптации; механизмы последней пока остаются недостаточно изученными.

В целом следует признать, что результаты действия бета-амилоида и длительной стимуляции на ультраструктуру МН адаптированных рыбок оказались не столь драматичными по сравнению с эффектами повреждений, обусловленными изолированной аппликацией бета-амилоида на интактные МН и описанными недавно [22].

Все стадии проведенной работы соответствовали положениям Европейской Конвенции о защите животных, которые используются для исследовательских и иных научных целей (86/609/ЕЕС, 1986, Страсбург) и нормативам Комитетов по этике Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Пущинского государственного естественнонаучного института Министерства образования и науки РФ,

В процессе проведения работы отсутствовали конфликты любого рода, касающиеся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованием, и взаимоотношений соавторов статьи – Н. Р. Тирас, Н. А. Пеньковой, Е. Н. Безгиной, Г. А. Алиловой и Д. А. Мошкова.

Н. Р. Тирас<sup>1</sup>, Н. А. Пенькова<sup>1</sup>, С. Н. Безгіна<sup>1</sup>, Г. А. Алілова<sup>2</sup>,  
Д. А. Мошков<sup>1,2</sup>

ЗМІНИ МОТОРНОЇ АСИМЕТРІЇ ЗОЛОТИХ РИБОК,  
ПОВ'ЯЗАНІ З АДАПТАЦІЄЮ ДО ВЕСТИБУЛЯРНОЇ  
СТИМУЛЯЦІЇ ТА АПЛІКАЦІЄЮ БЕТА-АМІЛОЇДУ НА  
МАУТНЕРІВСЬКІ НЕЙРОНИ

<sup>1</sup> Федеральний державний бюджетний заклад науки  
Інститут теоретичної та експериментальної біофізики РАН,  
Пушино, Моск. обл. (РФ).

<sup>2</sup> Федеральний державний бюджетний загальноосвітній  
заклад Пушинський державний природничонауковий  
інститут Міністерства освіти і науки РФ (РФ).

Резюме

Вивчали впливи, котрі чинять на латеральну моторну поведінку золотих рибок-амбідекстрів, адаптованих до повторюваної ротаційної стимуляції, аплікація агрегованого бета-амілоїду на їх маутнерівські нейрони (МН) і тривала вестибулярна стимуляція. Далі за допомогою тривимірної гістологічної реконструкції визначали об'єми правих і лівих МН, а також досліджували ультраструктуру спеціалізованих компартментів у збуджуючих синапсах, розташованих на поверхні соми, латерального та вентрального дендритів цих клітин. Контрольні рибки в перебігу дослідження лишалися амбідекстрами, і середні об'єми правих і лівих МН у них були близькими. У рибки даної групи розміри активних зон (АЗ) хімічних синапсів на латеральному дендриті були значно більшими у правого нейрона, а на вентральному дендриті – у лівого. Піддослідні рибки, яких піддавали вказаним вище діям, демонстрували яскраво виражену латералізацію, хоча середні об'єми їх правих і лівих МН практично не розрізнялись. Як показав ультраструктурний аналіз особливостей МН у такої рибки, розміри АЗ у хімічних синапсах на сомі і латеральному дендриті у лівого МН, що став функціонально набагато менш активним, значно перевищували аналогічні показники в синапсах тієї ж самої локалізації на правому, більш активному, нейроні. В синапсах на вентральному дендриті МН розміри АЗ, навпаки, істотно збільшувались у правого нейрона. У змішаних синапсах середні розміри щілинових контактів у контрольних і піддослідних особин були однаковими незалежно від локалізації. Обговорюється взаємозв'язок функціональної асиметрії МН, яка проявляється в латералізації поведінки рибок, і розмірів синаптичних структур на цих клітинах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Н. Korn and D. Faber, "The Mauthner cell half a century later: a neurobiological model for decision-making?" *Neuron*, **47**, No. 1, 13-12 (2005).
2. J. G. Canfield, "Some voluntary C-bends may be Mauthner neuron initiated," *J. Comp. Physiol.*, **193**, 1055-1064 (2007).
3. Г. З. Михайлова, В. Д. Павлик, Н. Р. Тирас, Д. А. Мошков, "Корреляция размеров маутнеровских нейронов с пред-

почтением золотых рыбок поворачиваться вправо или влево", *Морфология*, **127**, № 2, 16-19 (2005).

4. D. A. Moshkov, G. Z. Mikhailova, E. E. Grigorieva, and R. S. Shtanchaev, "Role of different dendrites in the functional activity of the central neuron controlling goldfish behavior," *J. Integrat. Neurosci.*, **8**, No. 4, 441-451 (2009).
5. Д. А. Мошков, *Адаптация и ультраструктура нейрона*, Наука, Москва (1985).
6. Г. З. Михайлова, А. В. Арутюнян, И. М. Санталова и др., "Асимметрия моторного поведения золотой рыбки в узком канале", *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **37**, № 1, 52-60 (2005).
7. Г. З. Михайлова, Н. Р. Тирас, В. Д. Павлик и др., "Морфологические характеристики маутнеровских нейронов золотых рыбок с измененной асимметрией моторного поведения", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **38**, № 1, 18-31 (2006).
8. Y. Nakajima and K. Kohno, "Fine structure of the Mauthner cell: synaptic topography and comparative study," in: *Neurobiology of the Mauthner Cell*, D. Faber and H. Korn (eds.), Raven Press, New York (1978), pp. 133-166.
9. Г. З. Михайлова, Н. Р. Тирас, Е. Е. Григорьева, Д. А. Мошков, "Изменения моторной асимметрии золотой рыбки при адаптации к эффектам ротационной стимуляции", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **37**, № 5/6, 432-437 (2005).
10. T. P. Vogels, H. Sprekeler, F. Zenke, et al., "Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks," *Science*, **334**, No. 6062, 1569-1573 (2011).
11. И. Б. Михеева, Н. Р. Тирас, Д. А. Мошков, "Десмосомоподобные контакты как мишени действия яда скорпиона", *Цитология*, **42**, № 7, 635-646 (2000).
12. Н. Р. Тирас, Г. З. Михайлова, Д. А. Мошков, "Эффекты, вызываемые полимеризующим актин пептидом в маутнеровских нейронах золотой рыбки", *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **38**, № 5/6, 389-399 (2006).
13. Г. З. Михайлова, *Исследование морфологии маутнеровских нейронов в связи с ориентационной асимметрией моторного поведения золотой рыбки*, Дис. ... канд. биол. наук, Пушино (2006).
14. Н. А. Коканова, Г. З. Михайлова, Р. Ш. Штанчаев и др., "Морфофункциональные изменения маутнеровских нейронов золотой рыбки после аппликации бета-амилоида", *Морфология*, **136**, № 6, 43-47 (2009).
15. Н. А. Коканова, Г. З. Михайлова, Р. Ш. Штанчаев и др., "Индукция морфологической устойчивости нейронов к β-амилоиду", *Морфология*, **141**, № 1, 23-28 (2012).
16. Г. З. Михайлова, Н. А. Коканова, Н. Р. Тирас, Д. А. Мошков, *Трехмерная реконструкция и определение объема нейрона*, Кн. дом «ЛИБРОКОМ», Москва (2012).
17. Е. Е. Григорьева, Р. Ш. Штанчаев, Г. З. Михайлова и др., "Корреляция размеров отдельных частей маутнеровского нейрона золотой рыбки с его интегральной функцией после энуклеации глаза", *Морфология*, **138**, № 6, 10-15 (2010).
18. Д. А. Мошков, Н. Р. Тирас, "Различия цитоскелета в тормозных и возбуждающих синапсах", *Цитология*, **29**, № 2, 156-160 (1987).
19. И. Б. Михеева, Е. Е. Григорьева, Г. З. Михайлова и др., "Серотонинергические синапсы на вентральном дендрите маутнеровского нейрона (ультраструктурное исследование с использованием иммунозолотой метки)", *Морфология*,

- 143, № 1, 11-15 (2013).
20. И. Б. Михеева, Р. Ш. Штанчаев, Н. А. Коканова и др., “Ультраструктура афферентных синапсов на вентральном дендрите маутнеровского нейрона при адаптации золотой рыбки к оптокинетической стимуляции”, *Морфология*, **143**, № 2, 18-33 (2013).
21. D. A. Moshkov, R. S. Shtanchaev, I. M. Mikheeva, et al., “Visual input controls the functional activity of goldfish Mauthner neuron through the reciprocal synaptic mechanism,” *J. Integrat. Neurosci.*, **12**, No. 1, 17-33 (2013).
22. Н. А. Коканова, Г. З. Михайлова, Р. Ш. Штанчаев и др., “Морфофункциональные и ультраструктурные последствия аппликации бета-амилоида на маутнеровские нейроны золотой рыбки”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **46**, № 1, 37-47 (2014).
23. K. S. Liu, M. Siebert, S. Mertel, et al., “RIM-binding protein, a central part of the active zone, is essential for neurotransmitter release,” *Science*, **334**, No. 6062, 1565-1569 (2011).
24. Р. Ш. Штанчаев, Г. З. Михайлова, Н. Ю. Дектярёва и др., “Изменения вентрального дендрита маутнеровского нейрона золотой рыбки под воздействием оптокинетической стимуляции”, *Морфология*, **132**, № 6, 29-34 (2007).
25. Л. Л. Павлик, Е. Н. Безгина, Н. Р. Тирас и др., “Структура смешанных синапсов маутнеровских нейронов при воздействии веществ, изменяющих проводимость щелевых контактов”, *Морфология*, **125**, № 2, 26-31 (2004).
26. Л. Л. Павлик, Н. Р. Тирас, Н. Ф. Мухтасимова и др., “Участие актина в электротонической проводимости смешанных синапсов маутнеровских нейронов золотой рыбки”, *Морфология*, **123**, № 1, 41-47 (2003).
27. Д. А. Мошков, Л. Л. Павлик, Н. Р. Тирас и др., “Ультраструктурные признаки изменений эффективности синаптической передачи через смешанные синапсы маутнеровских нейронов при естественной модификации двигательной функции”, *Нейрофизиология/Neurophysiology*, **35**, № 5, 392-401 (2003).
28. P. A. Grigoriev, Y. S. Tarahovsky, L. L. Pavlik, et al., “Study of F-actin interaction with planar and liposomal bilayer phospholipid membranes,” *IUBMB Life*, **50**, 227-233 (2000).
29. S. A. Weiss, T. Preuss, and D. S. Faber, “Phase encoding in the Mauthner system: Implications in left-right sound source discrimination,” *J. Neurosci.*, **29**, No. 11, 3431-3441 (2009).