

А.П. Кондрацький, К.О. Кондрацька, Г.В. Соткіс, В.Г. Найдьонов, Я.М. Шуба

## Гіперполяризаційно-активованій струм у ментолчутливих сенсорних нейронах щура

*В данной работе мы провели корреляцию между экспрессией гиперполяризационно-активируемого тока ( $I_h$ ) и тока, связанного с активацией холодового рецептора – TRPM8 ( $I_{\text{ментол}}$ ) в сенсорных нейронах спинальных ганглиев крысы. Мы показали, что  $I_h$  выявлен только у 89 % нейронов, демонстрировавших ответ на ментол, что делает его наличие довольно достоверным, хотя и не абсолютным критерием для определения холодчувствительных нейронов. Биофизические свойства  $I_h$  (плотность тока, постоянная времени активации) широко варьировали среди изучаемых нейронов. Анализ постоянных времени активации позволил сделать предположение, что вероятнее всего популяция гиперполяризационно-активируемых каналов в ментолчувствительных сенсорных нейронах главным образом представлена каналами HCN1-, HCN2- и HCN3-типа, реже – HCN4.*

### ВСТУП

Родина катіонних каналів TRP (від англ. transient receptor potential) ссавців включає понад 30 представників, що беруть участь у найрізноманітніших фізіологічних процесах [9, 15]. Ці слабо селективні канали наявні в багатьох типах клітин. Незважаючи на схожість структури, вони відрізняються механізмами керування, які включають внутрішньоклітинні та позаклітинні вторинні посередники, механічні, фізичні та хімічні стимули, мембранний потенціал тощо. Разом з потенціалкерованими кальцієвими каналами, TRP-канали є одним з можливих шляхів надходження кальцію у клітину, що робить їх важливими елементами у спряженні зовнішніх стимулів із специфічними клітинними реакціями.

У родині TRP-каналів можна виділити групу каналів-терморекцепторів, які реагують на зміни температури навколишнього середовища в широкому діапазоні. Відповідно до їх ролі в термочутливості ці канали головним чином експресуються в сенсорних нейронах, де вони беруть участь у перетворенні різних термічних стимулів у

електрохімічну форму, здатну до розповсюдження у інтеграційні центри ЦНС [6].

Одним з цікавих представників цієї групи є холодний рецептор, відомий під назвою TRPM8 [8, 12]. Він може бути експериментально активованій зниженням температури (поріг активації  $\sim 28^\circ \text{C}$ ), а також ментолом, ісиліном і низкою інших хімічних сполук, що викликають відчуття охолодження. TRPM8 експресується приблизно в 7 % сенсорних нейронів (діаметр  $\sim 10\text{--}20$  мкм) задньокорінцевих гангліїв (ЗКГ), де виконує функцію сенсора температури в добольовому діапазоні від  $8$  до  $28^\circ \text{C}$  [5].

Нейрони, які експресують TRPM8, за своїми морфологічними ознаками практично не відрізняються від нейронів такого самого діаметра без TRPM8 [2, 18]. Тому ідентифікація та вивчення фізіологічних властивостей цього каналу в нейронах ЗКГ є досить складним завданням. У зв'язку з цим актуальним є пошук критеріїв для виявлення чутливих до холоду нейронів без використання агоністів TRPM8. Оскільки підтипи нейронів ЗКГ характеризуються специфічним набором трансмембранних

© А.П. Кондрацький, К.О. Кондрацька, Г.В. Соткіс, В.Г. Найдьонов, Я.М. Шуба

струмів і відповідних їм іонних каналів [16] одним із цих критеріїв може бути саме експресія тих чи інших струмів і, зокрема, наявність гіперполяризаційно-активованого струму ( $I_h$ ), як це нещодавно було запропоновано при вивченні викликаної холодом сигналізації [18, 20]. Ці струми були ідентифіковані в таких збудливих клітинах, як фоторецептори сітківки ока, кардіоміоцити, центральні та периферичні нейрони [1, 10, 14]. Найбільш ґрунтовно вивченою фізіологічною функцією гіперполяризаційно-активованого каналу (ГАК) є участь у контролі частоти серцевих скорочень, тобто функціонування його як компонента системи генерації ритму в синусному вузлі [7, 10, 13]. Крім того, цей тип іонних каналів бере участь у багатьох інших фундаментальних фізіологічних процесах: встановлення мембранного потенціалу спокою, пачкова активність, зміна форми синаптичних потенціалів, вивільнення медіаторів тощо. Залежно до фізіологічних функцій, властивості ГАК у різних типах клітин можуть мати суттєві відмінності. Зокрема, було показано, що в чутливих до холоду нейронах тригемінальних гангліїв щільність  $I_h$  вища, ніж у нечутливих [20]. Водночас у нейронах ЗКГ такої істотної різниці не помічено, хоча в чутливих до холоду нейронах щільність  $I_h$  і була в середньому дещо вищою, ніж у нечутливих [18]. Однак слід зазначити, що деполяризація чутливих до холоду нейронів ЗКГ у відповідь на пониження температури може бути опосередкованою не тільки активацією неселективного TRPM8-каналу, але й такими механізмами, як пригнічення фонові калієвої провідності, створюваної температурочутливим двопородоменним калієвим каналом TREK-1 [11], та зниження активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази [17, 19], а тому питання про коекспресію  $I_h$  й TRPM8 потребує подальшого вивчення.

Метою нашої роботи було дослідити експресію та властивості  $I_h$  у чутливих до ментолу нейронах ЗКГ щури.

## МЕТОДИКА

*Виділення та культивування ізольованих нейронів ЗКГ щура.* Досліди проведено на статевозрілих щурах масою 250–300 г. Тварин декапітували після анестезії ефіром. ЗКГ ( $n = 8-10$ ) швидко вирізали та поміщали у холодний ( $4^\circ \text{C}$ ) розчин (ммоль/л):  $\text{NaCl} - 140$ ,  $\text{KCl} - 5$ , глюкоза – 10,  $\text{HEPES} - 10$ ,  $\text{CaCl}_2 - 2$ ,  $\text{MgCl}_2 - 1$ , рН 7,4. Ганглії очищали від сполучної тканини і кровоносних судин та інкубували в стандартному позаклітинному розчині з додаванням 2 мг/мл колагенази (Type I, “Sigma”, США) і 5 мг/мл протеази (Type XXIII, “Sigma”, США) протягом 50 хв при  $37^\circ \text{C}$ . Потім ганглії декілька разів промивали в холодному розчині для вилучення ферменту та перенесли в середовище DMEM (“Gibco”, Великобританія) з додаванням 10%-ї телячої сироватки та 8 мкг/мл гентаміцину. У цьому розчині їх диспергували піпеткою Пастера (діаметр 1–2 мм) для отримання ізольованих клітин. Суспензію клітин переносили в чашки Петрі з культуральним середовищем та інкубували при  $37^\circ \text{C}$  в атмосфері 5 %  $\text{CO}_2$ . Дослідження проводили через 18–24 год інкубації.

*Електрофізіологічний експеримент.* Мембранні струми в нейронах ЗКГ щура реєстрували за допомогою методики “patch-clamp” у конфігурації “ціла клітина”. Склад позаклітинного розчину був таким (ммоль/л):  $\text{NaCl} - 140$ ,  $\text{KCl} - 5$ , глюкоза – 10,  $\text{HEPES} - 10$ ,  $\text{CaCl}_2 - 2$ ,  $\text{MgCl}_2 - 1$ , рН 7,4. Реєструвальну піпетку заповнювали штучним внутрішньоклітинним розчином такого складу (ммоль/л):  $\text{CsCl} - 140$ ,  $\text{CaCl}_2 - 4$ , ЕДТА – 8,  $\text{HEPES} - 10$ ,  $\text{MgCl}_2 - 1$ , рН – 7,4. Опір реєструвальних піпеток знаходився в межах 2–5 МОм. Ментол (“Sigma”, США) розчиняли в 96%-му етанолі для отримання базового розчину з концентрацією 1 моль/л. Перед кожним експериментом його додавали у позаклітинний розчин до отримання необхідної робочої концентрації (50–200 мкмоль/л). Зміну зовнішньоклітинного

розчину та прикладання сполук проводили за допомогою багатоканальної мікропіпетки зі спільним витоком, який був розташований на відстані 100–200 мкм до досліджуваної клітини. Всі реактиви, які використовували для приготування розчинів, були від фірми “Sigma” (США). Температуру зовнішнього розчину підтримували за допомогою циркуляційного водяного термостата НААКЕ С10 та сконструйованої в нашій лабораторії системи фіксації температури.

Експеримент проводили з використанням підсилювача фірми “Dagan PC-ONE” (США) в комплексі з персональним комп’ютером. Для реєстрації струмів використовували програмне забезпечення Clampex 8.0 (“Axon Instruments”, США). Обробку та аналіз результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Clampfit 8.0 (“Axon Instruments”, США) та Origin 7.0 (“Microcal”, США).

## РЕЗУЛЬТАТИ

*Аплікація ментолу викликає активацію мембранного струму в нейронах ЗКГ щура.* Для того щоб ідентифікувати нейрони ЗКГ, які експресують TRPM8, ми використовували відомий агоніст цих каналів – ментол. Локальна аплікація ментолу під час електрофізіологічного експерименту при 33–34° С викликала в певній частині нейронів різке збільшення амплітуди вихідного струму. Як основний внутрішньоклітинний катіон ми використовували Cs<sup>+</sup>, що забезпечило зменшення калієвого компонента струму, а таким чином і менший базовий рівень струму, на тлі якого очікується активація I<sub>TRPM8</sub>. Ми прикладали ментол під час неперервної стимуляції клітини з частотою 0,33 Гц імпульсами потенціалу, що склалися з фази деполяризації до +100 мВ і фази гіперполяризації до -100 мВ, з’єднаних між собою лінійно-змінною ділянкою (ramp-ділянка) зі швид-

кістю зміни потенціалу 1,6 мВ/мс (рис. 1, в, з). Це дало нам можливість одночасно визначати амплітуди струму при двох потенціалах, а також одержувати його вольт-амперну характеристику (ВАХ).

На рис. 1 наведено оригінальні записи струмів та їх ВАХ, а також типова залежність від часу змін мембранного струму, що спостерігалася в частини нейронів ЗКГ щура у відповідь на прикладання 100 мкмоль/л ментолу при 33°С, після чого струм різко збільшувався порівняно з базовим, особливо у вихідному напрямку (див. рис. 1, в, з). Після відмивання ментолу струм зменшувався до початкового рівня (див. рис. 1, г, і). ВАХ саме того компонента струму, який активувався у відповідь на аплікацію ментолу (I<sub>ментол</sub>) одержували відніманням ВАХ загального струму під час дії ментолу від ВАХ базового струму (див. рис. 1, д,к).

За такими своїми ознаками, як виражене вихідне випрямлення та рівноважний потенціал поблизу 0 мВ, отримана нами ВАХ I<sub>ментол</sub> нагадує описані в літературі ВАХ струму, пов’язаного з активацією як гетерологічно експресованого TRPM8, так і ендogenous TRPM8 у сенсорних нейронах. Це підтверджує, що отримана нами відповідь на дію ментолу опосередкована саме холод-ментолчутливим TRPM8-каналом.

Відповідь на ментол у вигляді активації мембранного струму була притаманна 60 % досліджених нейронів. При цьому середня ємність цих нейронів становила 14,3 пФ ± 2,8 пФ, а їх діаметр коливався в діапазоні 12–22 мкм.

*I<sub>h</sub> у чутливих до ментолу нейронах ЗКГ.* Однією з основних рис I<sub>h</sub> є здатність до активації при значних гіперполяризаційних стимулах. Тому, щоб з’ясувати, чи є в чутливих до ментолу нейронах ЗКГ I<sub>h</sub> і як його амплітуда корелює з ємністю клітини та амплітудою I<sub>ментол</sub>, ми також стимулювали клітину ступінчастими імпульсами потенціалу аж до -140 мВ. На рис. 1, б, ж

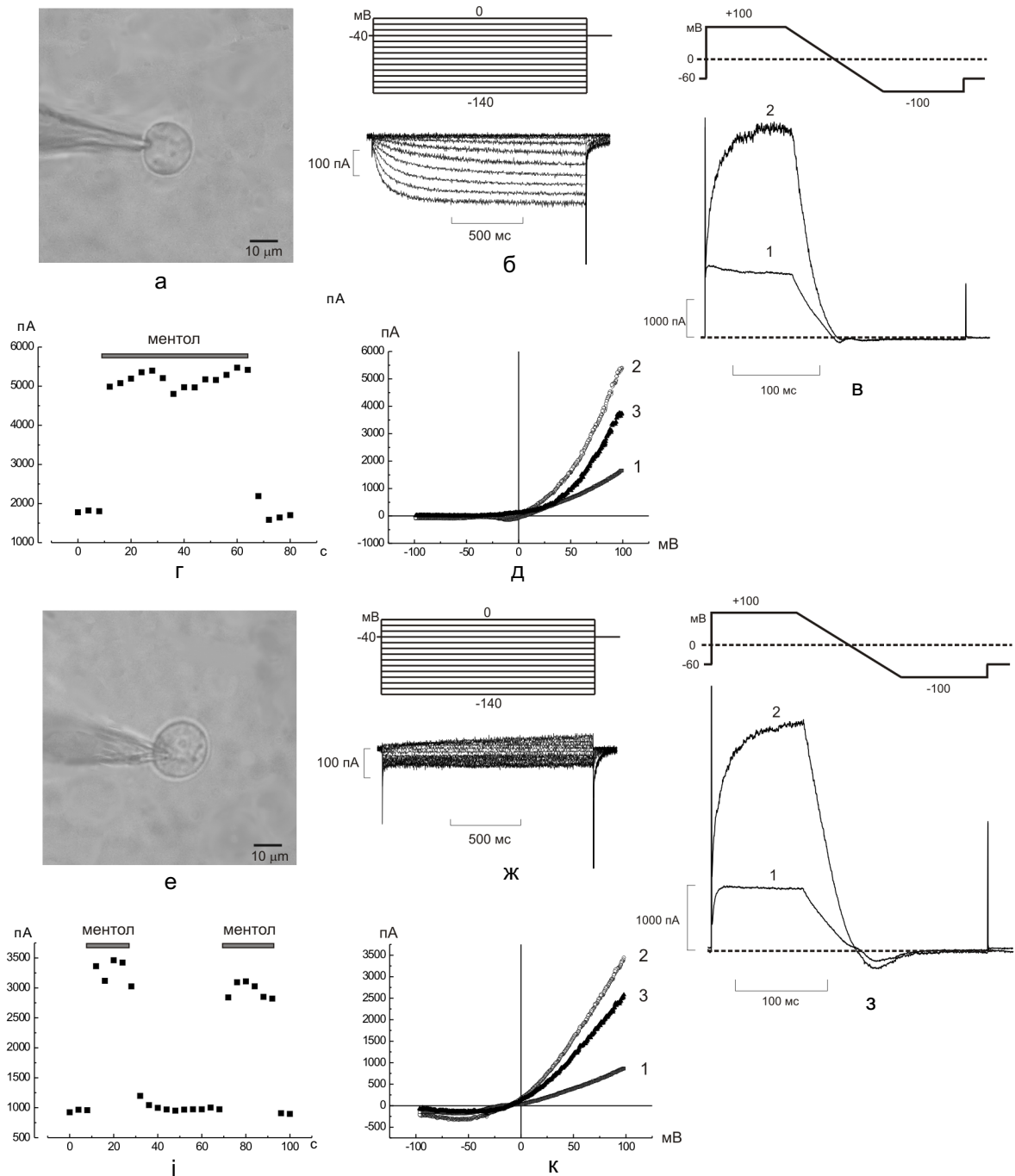


Рис. 1. Гіперполяризаційно-активований струм ( $I_h$ ) у чутливих до ментолу сенсорних нейронах щура: а, е – схожість морфологічних ознак ізольованих чутливих до ментолу нейронів задньокорінцевих гагліїв щура, які експресують (а) та не експресують (е) гіперполяризаційно-активований канал; б, ж – оригінальні записи струмів, що реєструвалися у відповідь на прикладання ступінчатих імпульсів потенціалу до -140 мВ у нейроні з вираженим  $I_h$  (б), та у нейроні, в якому він був практично відсутній (ж); в, з – протокол реєстрації та запис струмів при 33° С в  $I_h$ -експресуючому (в) та не експресуючому (з) нейронах, 1 – без ментолу, 2 – після додавання 100 мкмоль/л ментолу; г, і – часова залежність змін мембранного струму у відповідь на прикладання 100 мкмоль/л ментолу при 33° С, д, к – вольт-амперні характеристики струмів при 33° С в цих самих нейронах, 1 – без ментолу, 2 – після додавання 100 мкмоль/л ментолу, 3 – ВАХ компоненту, який активується у відповідь на аплікацію ментолу

наведено оригінальні записи струмів, що реєструвалися у відповідь на таку стимуляцію. Виявилось, що з 32 досліджених клітин, які були чутливі до ментолу, в 4 клітинах  $I_h$  взагалі не було (рис. 2). При цьому чутливі до ментолу нейрони, в яких у відповідь на гіперполяризацію розвивався  $I_h$ , за своїми морфологічними ознаками практично не відрізнялися від нейронів без нього (див. рис. 1, а, е). Аналіз зареєстрованих  $I_h$  показав наявність великих варіацій у їх кінетиці активації. На рис. 3, наведено характерні записи струмів (з різною кінетикою активації), що реєструвалися в різних клітинах у відповідь на стимуляцію гіперполяризаційним імпульсом до  $-140$  мВ. Приблизно в 35 % досліджуваних нейронів постійна часу активації була меншою ніж 100 мс, що вказує на можливий значний внесок у цей струм гіперполяризаційно-активованих каналів HCN1-типу, які згідно з літературними даними, характеризуються найшвидшою активацією. В 56 % нейронів постійна часу активації коливалася в межах від 100 до 300 мс, що узгоджується із залученням HCN2-та HCN3-каналів. З усіх нейронів, лише в одному постійна часу активації  $I_h$  була 484,9 мс (можливий внесок HCN4-каналів), у той час як в усіх інших вона була нижчою ніж

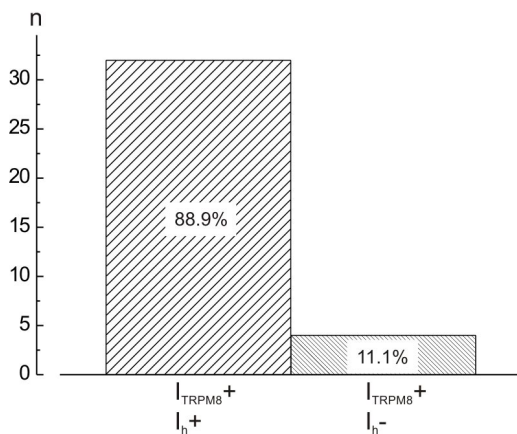


Рис. 2. Експресія гіперполяризаційно-активованого каналу в чутливих до ментолу нейронах задньокорінцевих гагліїв щура

276,3 мс (рис. 4). Аналіз амплітуд  $I_h$  і TRPM8 показав відсутність строгої кореляції між ними та ємністю клітини (рис. 5).

## ОБГОВОРЕННЯ

У попередніх роботах було показано, що  $I_h$  може виступати як один із критеріїв для визначення чутливих до холоду нейронів без аплікації специфічних агоністів [16, 18, 20]. Водночас відомо, що чутливість до холоду нейронів може забезпечуватися не лише експресією холодового рецептора TRPM8, але й такими механізмами, як пригнічення фонові калієвої провідності, спричиненої каналом TREK-1, та пригнічення  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФази внаслідок зниження температури. А тому загальна відповідь на охолодження може бути зумовлена комбінацією цих механізмів.

Ми провели аналіз  $I_h$  в сенсорних нейронах щура, чутливість до холоду яких опосередкована саме експресією TRPM8. Слід відмітити, що  $I_h$  розвивається не у всіх, а тільки у 89 % досліджуваних нейронів, що робить його наявність досить достовірним, хоч і не абсолютним критерієм для їх визначення. Біофізичні ж властивості самого  $I_h$  (щільність, постійна часу активації) широко варіювали серед нейронів, що

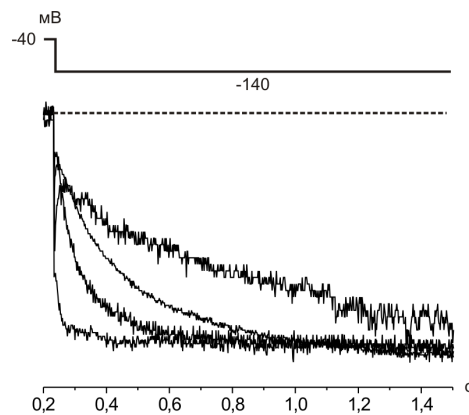


Рис. 3. Характерні записи струмів (з відмінною кінетикою активації), що реєструвалися в різних клітинах у відповідь на стимуляцію гіперполяризаційним імпульсом до  $-140$  мВ

не дало змоги встановити прямої кореляції між його густиною та густиною  $I_{\text{ментол}}$ .

$I_h$  є необхідним компонентом для генерації періодичних коливань мембранного потенціалу та пачкової активності нейронів. Тому наші результати дають підстави вважати, що холододовий рецептор TRPM8 експресується в нейронах ЗКГ, яким притаманний осциляторний тип генерації потенціалів дії з різною періодичністю.

Нині ідентифіковано 4 гени, що кодують гіперполяризаційно-активовані канали ссавців – HCN1..HCN4 [10, 3, 4]. Разом із такими спільними властивостями цих каналів, як активація внаслідок гіперполяризації, проникність для  $K^+$  та  $Na^+$ , блокування  $Cs^+$ , модуляція цАМФ з цитоплазматичного боку, у них спостерігаються і суттєві відмінності, особливо в кінетичних властивостях. Показано, що гетерологічно експресовані HCN-канали у клітинах лінії НЕК-293 виявляють істотні відмінності у кінетиці активації. Так, найменша постійна часу активації притаманна каналу HCN1 (близько 30 мс), а потім HCN2 (185 мс), HCN3 (265 мс) та HCN4 (465 мс) [3]. Також показано деякі відмінності в потенціалі половинної активації та ефективності дії цАМФ на ці канали.

Отримані нами результати вказують на

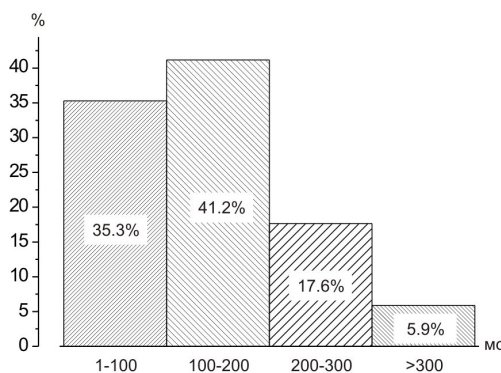


Рис. 4. Розподіл чутливих до ментолу нейронів залежно від постійної часу активації гіперполяризаційно-активованого струму при -140 мВ. Вісь абсцис – значення постійної часу активації гіперполяризаційно-активованого струму, вісь ординат – частка чутливих до ментолу нейронів з відповідною постійною часу активації  $I_h$

те, що кінетичні властивості зареєстрованих  $I_h$  у чутливих до ментолу сенсорних нейронах щура відмінні в різних клітинах. Постійна часу активації коливалася в межах від 27,9 до 484,9 мс із середнім значенням  $154,5 \text{ мс} \pm 27,8 \text{ мс}$  при -140 мВ. Такий широкий діапазон постійних часу активації вказує на те, що  $I_h$  у цих клітинах опосередкований не гомогенною популяцією каналів певного типу, а ймовірніше гетерогенною популяцією каналів, які коекспресуються в одній клітині. Приблизно в 35 % досліджуваних нейронах постійна часу активації була меншою ніж 100 мс, що свідчить про можливий великий внесок у цей струм каналів HCN1-типу. З усіх нейронів лише в одному постійна часу активації  $I_h$  була 484,9 мс (можливий внесок HCN4-каналів), у той час як у всіх інших вона була нижчою ніж 276,3 мс.

Таким чином, наші результати вказують на те, що найімовірніше популяція гіперполяризаційно-активованих каналів у чутливих до ментолу сенсорних нейронах в основному представлена каналами HCN1-, HCN2- й HCN3-типів, рідше HCN4. Для більш детальної характеристики експресії цих каналів у чутливих до ментолу сенсорних нейронах необхідні подальші дослідження із застосуванням молекулярно біологічних підходів.

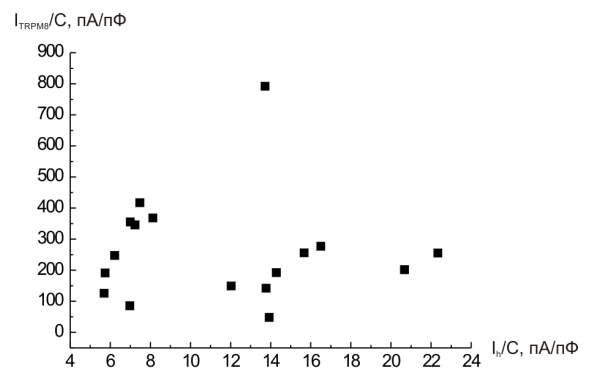


Рис. 5. Кореляційна діаграма між густинами струму через канал TRPM8 і гіперполяризаційно-активованого струму в 17 чутливих до ментолу нейронах задньокоріневих гаглів щура

Робота виконана за підтримки гранту  
INTAS 05-1000008-8223.

**A. P. Kondratskyi, K. O. Kondratska,  
G. V. Sotkis, V.G. Naidenov, Ia. M. Shuba**

### **A HYPERPOLARIZATION-ACTIVATED CURRENT IN RAT MENTHOL-SENSITIVE SENSORY NEURONS**

In the present study we have investigated the correlation between hyperpolarization-activated current ( $I_h$ ) and menthol-activated current ( $I_{TRPM8}$ ) in rat dorsal root ganglion (DRG) neurons. We showed that  $I_h$  is present in 89% of menthol-sensitive neurons which makes its presence reliable, though not absolute, criterion for pre-selection of such neurons. Endogenous  $I_h$  recorded from different neurons exhibited variable density and activation kinetics. Based on the analysis of  $I_h$  activation kinetics we hypothesize that the population of hyperpolarization-activated channels in menthol-sensitive DRG neurons is mainly represented by HCN1, HCN2 and HCN3 channels. The expression of HCN4 isoform in these cells is very low.

*International Center of Molecular Physiology, National  
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;*

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National  
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Accili E., Proenza C., Baruscotti M., DiFrancesco D. From funny current to HCN channels: 20 years of excitation // *News Physiol. Sci.* – 2002. – **17**. – P.32–37.
2. Babes A., Zorzon D., Reid G. A novel type of cold-sensitive neuron in rat dorsal root ganglia with rapid adaptation to cooling stimuli // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – **24**, № 3. – P. 691–698.
3. Chaplan S., Guo H., Lee D et al. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain // *J. Neurosci.* – 2003. – **23**, № 4. – P.1169–1178.
4. Chen S., Wang J., Siegelbaum S. Properties of Hyperpolarization-activated pacemaker current defined by coassembly of HCN1 and HCN2 subunits and basal modulation by cyclic nucleotide // *J. Gen. Physiol.* – 2001. – **117**, № 5. – P.491–504.
5. de la Pena E., Malkia A., Cabedo H., Belmonte C., Viana F. The contribution of TRPM8 channels to cold sensing in mammalian neurones // *J. Physiol.* – 2005. – **567**, № 2. – P. 415–426.
6. Dhaka A., Viswanath V., Patapoutian A. Trp ion channels

- and temperature sensation // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2006. – **29**. – P. 135–161.
7. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue // *Annu. Rev. Physiol.* – 1993. – **55**. – P. 455–472.
  8. Fonfria E., Murdock P.R., Cusdin F.S. et al. Tissue distribution profiles of the human TRPM cation channel family // *J. Rec. Signal. Transduct. Res.* – 2006. – **26**, № 3. – P. 159–178.
  9. Kraft R., Harteneck C. The mammalian melastatin-related transient receptor potential cation channels: an overview // *Pflug. Arch.* – 2005. – **451**, № 1. – P. 204–211.
  10. Ludwig A., Zong X., Jeglitsch M. et al. A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels // *Nature.* – 1998. – **393**, № 6685. – P. 587–591.
  11. Maingret F., Lauritzen I., Patel A.J. et al. TREK-1 is a heat-activated background K(+) channel // *EMBO J.* – 2000. – **19**, № 11. – P. 2483–2491.
  12. McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature.* – 2002. – **416**, № 6876. – P. 52–58.
  13. Moosmang S., Stieber J., Zong X. et al. Cellular expression and functional characterization of four hyperpolarization-activated pacemaker channels in cardiac and neuronal tissues // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – **268**, № 6. – P.1646–1652.
  14. Pape H.C. Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons // *Annu. Rev. Physiol.* – 1996. – **58**. – P. 299–327.
  15. Pedersen S.F., Owsianik G., Nilius B. TRP channels: an overview // *Cell Calcium.* – 2005. – **38**, № 3–4. – P. 233–252.
  16. Petruska J.C., Napaporn J., Johnson R.D. et al. Subclassified acutely dissociated cells of rat DRG: histochemistry and patterns of capsaicin-, proton-, and ATP-activated currents // *J. Neurophysiol.* – 2000. – **84**, № 5. – P. 2365–2379.
  17. Pierau F.K., Torrey P., Carpenter D. Effect of ouabain and potassium-free solution on mammalian thermosensitive afferents in vitro // *Pflug. Arch.* – 1975. – **29**. – **359**, № 4. – P. 349–356.
  18. Raid G., Babes A., Pluteanu F. A cold- and menthol-activated current in rat dorsal root ganglion neurones: properties and role in cold transduction // *J. Physiol.* – 2002. – **545**, № 2. – P.595–614.
  19. Schdfer K., Braun H.A. Modulation of periodic cold receptor activity by ouabain // *Pflugers Arch.* – 1990. – **417**, № 1. – P. 91–99.
  20. Viana F., de la Peca E., Belmonte C. Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression // *Nat. Neurosci.* – 2002. – **5**, № 3. – P. 254–260.

*Міжнародний центр молекулярної фізіології НАН  
України, Київ;*

*Ін-ут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ  
artikon@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов до  
редакції 10.01.2008*