

ТЕЗИСЫ



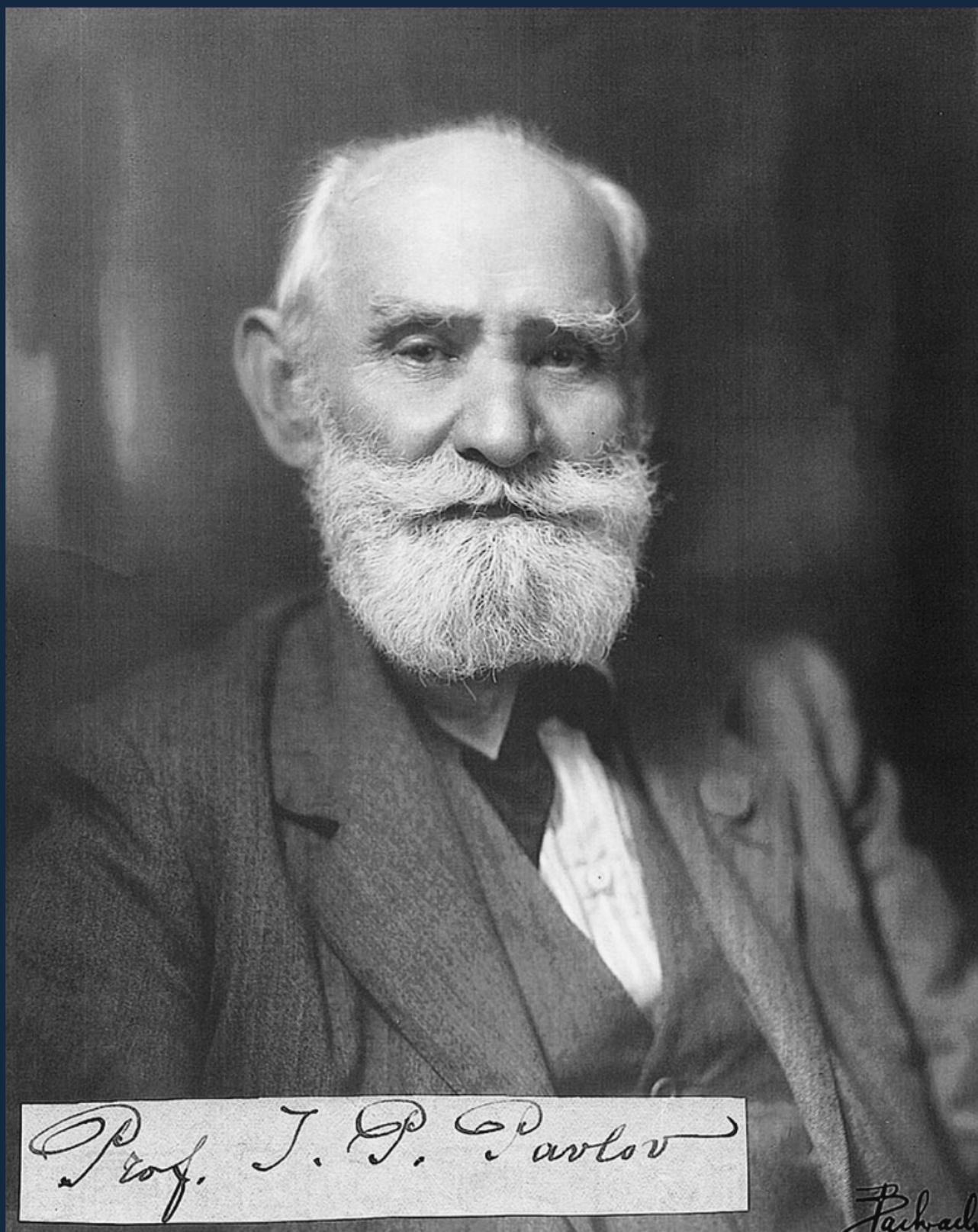
ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ИНТЕГРАТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ»,
ПОСВЯЩЁННАЯ 170-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
И.П. ПАВЛОВА

24-26 СЕНТЯБРЯ 2019

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА РАН
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

МОЯ ВЕРА — ЭТО ВЕРА В ТО, ЧТО СЧАСТЬЕ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ
ДАСТ ПРОГРЕСС НАУКИ

И.П. ПАВЛОВ



Prof. I. P. Pavlov

Pachach

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Отделение физиологических наук РАН
Физиологическое общество им. И.П. Павлова
Международный Союз Физиологических Наук
Факультет психологии СПбГУ
Санкт-Петербургский научный центр РАН

ИНТЕГРАТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Всероссийская конференция с международным участием,
посвященная 170-летию со дня рождения И.П. Павлова

Санкт-Петербург
24–26 сентября 2019 года

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2019

УДК 612

ИНТЕГРАТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 170-летию со дня рождения И.П. Павлова Санкт-Петербург (24–26 сентября 2019 г.). – Тезисы докладов. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2019. 287 с.

ISBN: 978-5-6042983-9-8

Конференция проводится при финансовой поддержке:

Российского фонда фундаментальных исследований
(проект № 19-015-20067-г)

ООО «Эйрмэд»

© ФБГУН ИФ РАН, 2019
© В.А. Цветкова, 2019

Non-classical estrogen action in the brain: from molecules to behaviour

Istvan Abraham

Institute of Physiology, Center for Neuroscience, Szentagothai Research Center, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

Estrogen secreted from the ovary alters the function of several neuronal phenotypes. Cholinergic neurons degenerate in Alzheimer's disease and estrogen plays a role in determining the vulnerability of cholinergic neurons in this condition. The estrogen also acts a feedback manner to alter the function of gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons, the central «processor unit» of the fertility. Although estrogen primarily alters the neuronal activity by modulating gene expression directly it also exerts «non-classical» effects on neurons by altering signal transduction pathways. Using immunohistochemistry, transgenic technology, calcium imaging, single cell electrophysiology and single molecule detection, we demonstrate the mechanism and role of estrogen-induced «non-classical» effect on signalling molecules in cholinergic and GnRH neurons.

*Istvan Abraham
E-mail: istvan.abraham@aok.pte.hu*

Unraveling the purinergic signaling mechanisms at hypothalamus level in the control of salt-induced hypertension

V. R. Antunes¹, H. C. Ferreira-Neto^{1,3}, S. T. Yao², J. E. Stern³

¹*Department of Physiology & Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil;* ²*Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Melbourne, Australia;* ³*Neuroscience Institute, Georgia State University, Atlanta, USA*

Despite large fluctuations in salt and water intake, mammals are able to maintain electrolyte concentrations, and the osmolality of the extracellular fluid, within narrow physiological limits. Two distinct cerebral (osmo)sensory systems, named as circumventricular organs (CVOs) are constantly monitoring osmolality: the subfornical organ and the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT). These CVOs send excitatory projection to the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN), which is considered to be an important integrative centre for autonomic that modulate sympathetic nerve activity (SNA), and the blood pressure (BP) homeostasis. The parvocellular neurons in the PVN project to premotor sympathoexcitatory neurones located either in the rostral ventrolateral medulla (RVLM), and play a significant role in cardiovascular regulation, particularly in response to homeostatic disturbance including

plasma salt loading. Numerous neurotransmitters act within the PVN to regulate SNA, among them the Adenosine-5'-triphosphate (ATP). Immunohistochemical studies have identified the presence of P2X receptors in the PVN neurons that project to the RVLM, suggesting that ATP could act as a neurotransmitter within this hypothalamic nucleus. In this sense, we have shown that purinoceptor activation within the PVN increases SNA in dose-dependent manner, and also that ATP and glutamate can act as co-transmitters to modulate sympathoexcitatory responses via activation of P2 and non-NMDA receptors. Additionally, we were able to evaluate the precise cellular mechanisms, at the synaptic level, underlying the ATP-glutamate interaction in the PVN, and assessed whether this receptor coupling contributed to osmotically-driven sympathetic PVN neuronal activity. We have found that exogenously applied ATP increased firing activity of PVN sympathetic neurons, an effect that was dependent on P2 and glutamatergic receptors. Furthermore, we reported that either the application of ATP or acute hyperosmotic stimulus in PVN slices potentiated AMPA-receptor evoked current in a P2-receptor dependent manner, once the effect was blocked by PPADS. To understand the physiological role to ATP at the PVN in salt-induced sympathoexcitation, we have sought to determine whether alterations in plasma osmolality in awaking animal model would activate P2X2 receptor-expressing PVN neurons. In fact, the increase in plasma osmolality activated PVN neurons (FOS protein expression) that expressed the P2X2 receptor subunit. Moreover, the increase in SNA induced by hyperosmotic stimulus involved P2 receptors activation at the PVN level. Collectively, our findings support the idea that the purinergic signalling is involved in the control of salt-Induced sympathoexcitation in the PVN neurons, *via* activation of P2X receptors. As the perspectives we are seeking to determine the source(s) of ATP that drives osmotically-induced increases in sympathetic outflow.

Theses studies were supported by São Paulo State Funding Agency (FAPESP), grant #2016/21991-3; 2018/14544-6, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant # 304970/2017-4.

References:

1. FERREIRA-NETO HC, YAO ST, ANTUNES VR (2013). Purinergic and glutamatergic interactions in the hypothalamic paraventricular nucleus modulate sympathetic outflow. *Purinergic Signaling*. 2013 Sep;9(3):337-49.
2. FERREIRA-NETO HC, ANTUNES VR*, STERN JE* (2015). ATP stimulates rat hypothalamic sympathetic neurons by enhancing AMPA receptor-mediated currents. *Journal of Neurophysiology*, v. 114, p. 159-169. (*Antunes VR & Stern JE contributed equally to this work).
3. FERREIRA-NETO HC, RIBEIRO IMR, MOREIRA TS, YAO ST, ANTUNES VR (2017). Purinergic P2 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus are involved in hyperosmotic-induced sympathoexcitation. *Neuroscience*, v. 349, p. 253-263.

Vagner Roberto Antunes
E-mail: antunes@icb.usp.br

Risk assessment in complex diseases: New perspectives

Gyorgy Baffy^{1,2,3}

¹*Department of Medicine, VA Boston Healthcare System;* ²*Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital;* ³*Harvard Medical School; Boston, Massachusetts, USA*

Complex diseases such as hypertension and diabetes result from the interaction of multiple genetic and environmental factors. These conditions do not have a systematic pattern in onset and progression as these depend on the individual's phenotype. Therefore, complex diseases have a wide spectrum of clinical outcomes that are difficult to predict. Yet, many complex diseases have broad prevalence and represent a tremendous health care burden, making our ability to determine the need for efficient prevention, detection, and prognostication highly desirable. Risk assessment in complex diseases has been evolving from empiric guesswork to precision medicine where we are able to predict outcomes of disease and success of therapeutic interventions for a given individual with increasingly high accuracy. To do this, we have an inordinate amount of genetic, metagenetic, clinical laboratory and imaging data at hand, which allow deep phenotyping and risk assessment by using methods of systems biology. A case in point is nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is closely associated with obesity and diabetes and now affects an estimated 1 billion people on the planet. In most individuals, NAFLD presents as a seemingly inconsequential liver steatosis, while in others it develops into steatohepatitis and in some into cirrhosis. Moreover, NAFLD may ultimately progress into hepatocellular carcinoma (HCC), a cancer with an overall poor prognosis. While most HCC occur in cirrhosis, HCC can complicate any stage of NAFLD. How can we predict the risk of HCC in a given individual, offer successful prevention strategies, and avoid costly and inefficient mass surveillance? Many groups have addressed these issues that have so far proved to be a great challenge. Applying the principles of complexity and network science will hopefully result in better understanding of how to map an individual's phenotype in a multidimensional phase space by accounting for a myriads of factors and improve our abilities to predict (and prevent) unfavorable disease outcomes.

References:

1. Baffy G. The impact of network medicine in gastroenterology and hepatology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1240-4.
2. Baffy G, Loscalzo J. Complexity and network dynamics in physiological adaptation. *Phys Behav* 2014; 131:49-56.
3. Hu JX, Thomas CE, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat Rev Genet* 2016; 17:615-29.

4. Baffy G. Allostasis in nonalcoholic fatty liver disease: Implications for risk assessment. *Dig Dis Sci* 2013; 58:302-8.

Gyorgy Baffy
E-mail: gbaffy@gmail.com

miR-195 in the regulation of blood-brain barrier integrity. A study from cell to animal behavior and human disease

J. Y. H. Chan¹, Y. M. Chao¹, S. H. Juo², C. Y. Chen²

¹*Institute for Translational Research in Biomedicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung; ²Department of Medical Research, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan*

Blood-brain barrier (BBB) disruption contributes to neurodegenerative diseases. Loss of tight junction proteins in cerebral endothelial cells is a main culprit for BBB breakdown. MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous, small non-coding RNAs of 18-23 nucleotides. Previous studies reported that miR-195 provides vasoprotection by improving endothelial function, although the underlying mechanism is unclear. This synopsis summarizes our work in the understanding of the role of miR-195 in the regulation of BBB integrity. In comparison to the wild-type (WT), BBB leakage, assessed by MRI and Evans Blue/albumin extravasation, was significantly increased in miR-195 knockout (KO) mice. The miR-195 is mainly expressed in astrocytes; transfection with miR-195 to cultured astrocytes evoked the secretion of exosomes to increase tight junction protein expression, including claudin-5 and ZO-1, and facilitate BBB integrity of endothelial cells. Proteomic analysis of exosomes revealed the miR-195-regulated thrombospondin-1 (TSP-1), a prototype matricellular protein of multifaceted action, was a major contributor to BBB disruption. Systemic injection of TSP-1 to WT mice increased BBB leakage which could be rescued by intravenous or intracerebral injection of miR-195. In miR-195 KO mice, TSP-1 expression in the hippocampus was increased; associated with an impairment of cognitive function. Moreover, dementia patients diagnosed with cerebral small vessel disease (SVD) had higher level of serum TSP1 compared to that in the dementia patients without SVD or normal subjects. Together these data suggest that miR-195 in astrocytes regulates the expressions of endothelial tight junction proteins and TSP-1 to regulate the BBB integrity. In addition, adequate level of miR-195 and low level of TSP-1 are important to keep BBB integrity and to reduce the risk of neurodegeneration associated with cerebral vascular disease.

The study was supported by research grant (MOST-105-2314-B-182A-064) to J.Y.H. Chan from the Ministry of Science and Technology in Taiwan.

*Julie Y.H. Chan
E-mail: jchan@cgmh.org.tw*

Diffusion tensor imaging as an investigative tool for functional evaluations of baroreflex dysregulation

Samuel H. H. Chan

Institute for Translational Research in Biomedicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung; Taiwan

Whereas tractographic studies on the forebrain have been published extensively, diffusion tensor imaging (DTI) has been sparingly applied to small brain areas such as the brain stem. This is because such application requires extraordinary efforts to fine tune the scanning parameters and enhance signal detection. This presentation will outline our experience on successful execution of tractographic analysis of the medulla oblongata in mice and rats to evaluate baroreflex functionality. We reasoned that since the passage of action potentials along the axon creates prominent anisotropy, a reduction in fraction anisotropy can be taken to infer disruption of impulse traffic within the baroreflex neural circuits during the execution of its cardiovascular regulatory functions. When viewed in conjunction with radiotelemetric analysis of the baroreflex, we found that under pathophysiological conditions when the disrupted connectivity between key nuclei in the baroreflex circuits is reversible, the associated disease condition (e.g. neurogenic hypertension) is amenable to remedial measures. Nevertheless, fatality ensues under pathological conditions (e.g. hepatic encephalopathy) when the connectivity between key substrates in the baroreflex circuits is irreversibly severed. Our results sustain the notion that when coupled with relevant physiological phenotypes, DTI can be an effective investigative tool for functional evaluations of brain stem activities.

*Samuel H. H. Chan
E-mail: shhchan888@gmail.com*

Exploring the links between HIV and the onset of cardiovascular diseases

Faadiel Essop

Centre for Cardio-metabolic Research in Africa (CARMA), Department of Physiological Sciences, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa

With the successful roll-out of combination anti-retroviral therapy, HIV is now increasingly managed as a chronic condition. Thus HIV-infected persons are displaying longer lifespans together with a rise in cardiovascular diseases (CVD) onset. The World Health Organization warned that this phenomenon together with the robust increase in non-communicable diseases in non-infect ed populations constitutes a 'double burden of disease'. This projection holds serious consequences in terms of health care costs and economic growth for developing countries in particular. The development of CVD in HIV-infected individuals is a multi-factorial process where traditional risk factors (e.g. smoking, diet), side-effects of anti-retroviral drug cocktails and persistent immune activation are all implicated. Of note, although most treated HIV-infected patients attain viral suppression this does not always lead to a complete immunological recovery. The spotlight is therefore focused on the impact of immune-related perturbations on CVD onset in HIV-infected persons. Here increased immune activation and oxidative stress emerge as pivotal drivers of this process. In addition, metabolic re-programming of immune cells can contribute to coagulation pathway activation, providing a putative mechanistic link between HIV and CVD development. Future studies probing immune-related alterations and the nature of metabolic changes in the immune system should eventually help to lower the CVD risk in people living with HIV.

The study was supported by the South African Medical Research Council.

Faadiel Essop

E-mail: mfessop@sun.ac.za

Undiagnosed hypertension among young population

Sh. Gujarani, R. Srinivasan, O. S. Piven, S. L. Tymchenko

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Unrecognized high blood pressure is strongly associated with increased mortality as shown by the World Health Organization 2013 report attributing to hypertension 9.4 million deaths in the year 2012, worldwide [1]. Having regular checks regarding blood pressure profile is a must.

Aim was to determine the blood pressure (BP) and heart rate (HR) values among the students of Crimean Federal University, Russia, and to spread awareness about having regular blood pressure checks.

Current research had been conducted on 113 individuals with age 18 to 22 years, 54% being males, and 46% – females without any known health issues, volunteers being the students of Crimean Federal University, Russia. Blood pressure measurements were done by arterial tonometry (AND model UA-200) and heart rate was also assessed. The questionnaire on last blood pressure profile check, any previous health issues, medications etc. was borrowed from May Measure Month Data Submission Form. Method for analysis used was variational statistics. Data collected has been recorded and analyzed using Microsoft Excel, and Statistica 12.

It was found that 4.4% individuals had elevated systolic blood pressure with the maximum value of 148 mmHg and 2.6% had elevated diastolic blood pressure (maximum of 99 mmHg) either isolated or in combination with increased systolic BP. 7.9% had their heart rate more than 100bpm. 23.8% individuals had their last blood pressure check more than 12 months ago, and 0.8% had never checked the mentioned parameters.

There was no significant association revealed between age and blood pressure or heart rate values ($p>0.05$). However, especially for native students, significant evidence was found for systolic blood pressure to be more in people with higher body mass index ($p<0.05$). Results of correlation analysis provide the evidence for heart rate being significantly lower in foreign students, who are fasting i.e. not had their meal prior to the check-up ($p<0.05$), with the lowest being 59 beats/min. Systolic blood pressure was significantly higher in native students compared to international ones ($p<0.05$).

Elevated blood pressures go unnoticed for years, where early detection is crucial. Our findings suggested that young population lack the knowledge on necessary blood pressure profile checks. This potentially affects early detection.

Reference:

1. Bawazier LA, Buntaran S, Sianipar W, Kekalih A. Blood pressure profile of young adults at the faculty of medicine universitas Indonesia. *Acta Med Indones.* 2019;51(1):54-58.

Sh. Gujarani

Current concepts of the pathogenesis of Alzheimer disease

N. N. Nalivaeva^{1,2}, A. J. Turner²

¹*Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, Physiology and Pathology of CNS, Saint Petersburg, Russia;* ²*University of Leeds, School of Biomedical Sciences, Leeds, United Kingdom*

Alzheimer disease (AD) is the leading cause of dementia. Currently some 50 million individuals worldwide are affected by AD and this number increases significantly with the longer life-expectancy. For about 30 years the amyloid cascade hypothesis of AD has placed the amyloid- β peptide (A β) formed from the amyloid precursor protein (APP) at the centre stage of neurodegeneration. It represents the major component of the senile plaques characteristic of AD brains. Since the discovery of APP in 1987, its processing has been widely studied in numerous cell lines, animal models and human samples. However, no effective therapeutic agents have reached the clinic based on exploitation of the amyloid cascade hypothesis. It is now well documented that APP is processed in two different catabolic pathways: a minor amyloidogenic pathway in which APP is cleaved by β - and γ -secretases (the latter is formed by several proteins including presenilins PS1 and PS2) releasing A β peptide and a predominant (>90%) non-amyloidogenic pathway in which the protein is successively cleaved by α - and γ -secretases precluding production of A β . Soluble, extracellular domains of APP are also released following the actions of α -secretase (sAPP α) or β -secretase (sAPP β). These various metabolites of APP have distinct physiological roles, and A β itself has been suggested to play roles as diverse as ion channel regulation, control of haemostasis and transcriptional activation. In both catabolic pathways, the γ -secretase-mediated intramembrane cleavage of APP, after α - or β -secretase action, releases the APP intracellular domain (AICD), which is able to regulate transcription of several genes, including APP itself, the β -secretase BACE-1 and the A β -degrading enzyme neprilysin (NEP). There are three major isoforms of APP (APP695, APP751, APP770) generated as a result of alternative splicing of APP gene but in the brain the APP695 is principally neuronal and expressed at relatively high levels compared with the other two isoforms. Although all APP isoforms are potentially amyloidogenic, it has now been shown that, in neuronal cells, sAPP β , A β and transcriptionally active AICD are preferentially formed from the neuronal APP695 isoform. Despite intensive research, functions of APP remain unclear. APP knockout mice have a relatively normal phenotype due to overlapping functions with APP-like proteins 1 and 2. However, it was shown that APP plays an important role in brain development, memory and synaptic plasticity and secreted forms of APP are neuroprotective. Moreover, sAPP β was shown to drive the neural differentiation of human embryonic stem cells. Another hallmark of AD is intracellular neuronal tangles formed by hyperphosphorylated tau protein. Accumulation of these abnormal tau aggregates contributes signifi-

cantly to neuronal cell death, however it is still unclear which process is primary – formation of toxic A β species or accumulation of toxic tau aggregates.

Mutations in APP and presenilin (PS1 and PS2) genes lead to early-onset AD since they increase production of A β . There are also some protective APP gene mutations bearers of which live longer without any signs of dementia. Most of AD cases are late-onset sporadic forms and their etiology might involve different mechanisms and gene mutations. Recent genetic studies have identified the loci linked to late-onset AD and the majority of them are involved in immune and damage response processes in the cells. It is currently becoming clear that failure in these damage response processes and the deficit in the activities of amyloid-degrading enzymes (NEP, insulin-degrading, endothelin-converting enzymes and others) underlie late-onset AD. According to the AD Association, two-thirds of people living with AD are women and recent studies reveal how sex-specific differences could explain this phenomenon. Recent progress in understanding the molecular mechanisms of AD provide optimism for future therapeutic developments in AD research. For review see (Nalivaeva and Turner, 2019, Br J Pharmacol. doi: 10.1111/bph.14593).

Supported by Russian Foundation for Basic Research (19-015-00232) and State Budget assignment (AAAA-A18-118012290373-7).

*Natalia N. Nalivaeva
E-mail: N.N.Nalivaeva@leeds.ac.uk*

Empathy, attitude of medical students towards dementia

Vanshul Rana, Sugandha Pandey, Svetlana L. Tymchenko

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Often mistaken as a disease, dementia represents a group of symptoms like decline in memory and other thinking abilities of person. According to World Health Organization, approximately 47 million people were diagnosed with dementia in 2015. Moreover 59% of the population with probable dementia is unaware of their diagnosis [1]. This has been attributed to the general practitioners (GP) attitudes and confidence for diagnosing dementia. Many international studies have shown that GPs displayed therapeutic nihilism to dementia patients and refrained from using the term for diagnostics purposes [2]. There is also emergence of the social stigma associated with the dementia which further affects the diagnostic procedure. Thus, it is important to understand the levels of awareness and knowledge of dementia in medical students.

Materials and methods. An anonymous survey using Google forms was conducted with 134 international medical students (45 % females, 55 % males, 20.70 ± 2.35 years old) studying within the Republic of Crimea and in South Asia. The survey included questions to collect demographic information and questions focusing on the awareness and attitudes for dementia based on General Practitioners Attitudes and Confidence Scale for Dementia [3] which required the students to agree to or disagree to certain statements. Non-parametrical methods including variational statistics were used to analyse all the data in Statistica 12.

Results. Overall the students displayed good awareness, as most of them (90%) agreed that a timely diagnosis benefits the patient. Females ($p < 0.05$) are more open to treating patients with dementia than other diseases. More females ($p < 0.05$) thought of lack of knowledge to be a barrier in diagnosing dementia. Male ($p < 0.05$) population preferred to avoid the term "dementia" while discussing a diagnosis for dementia. More students with prior experience with dementia (69%) preferred treating patients with other chronic diseases such as diabetes and hypertension. 46% students showed confidence in their ability of diagnosing dementia irrespective of their year of education ($p > 0.05$). There was a correlation between students' past experience and their willingness to do nothing with care of dementia patient ($p < 0.05$). According to answers of students, three factors were seen as challenges in diagnosing dementia i) student factors, ii) patient factors and iii) treatment factors. More than half the students (54%) saw patient factors as a challenge in diagnosing dementia.

Conclusion. Results obtained show difference in attitude based on different factors. Empathy and compassion are essential in ensuring good quality of care which is provided. Most students choosing patient factors as a challenge in diagnosing of dementia indicates towards poor empathy in students for patients with dementia. The quality of care provided would greatly increase if students could learn to put themselves in their patient's position. Females are generally more empathetic and compassionate. Empathy also correlates with past experience with dementia. Region of education also plays an important role due the difference in educational curriculum. This study provides a better insight into the attitudes of medical students and the factors affecting them.

References:

1. Amjad H, Roth DL, Sheehan OC, Lyketsos CG, Wolff JL, Samus QM. Underdiagnosis of dementia: an observational study of patterns in diagnosis and awareness in US older adults. *J Gen Intern Med.* 2018;33(7):1131-8.
2. Moore V, Cahill S. Diagnosis and disclosure of dementia – a comparative qualitative study of Irish and Swedish general practitioners. *Aging Ment Health.* 2013;17(1):77-84. doi: 10.1080/13607863.2012.692763.
3. Mason R, Doherty K, Eccleston C, Annear M, Lo A, Tierney L, McInerney F, Robinson A. General practitioners attitude and confidence scale for dementia (GPACS-D):

confirmatory factor analysis and comparative subscale scores among GPs and supervisors. *BMC Fam Pract.* 2019;20:6. doi: 10.1186/s12875-018-0896-1.

Vanshul Rana

E-mail: vanshulrana@yahoo.com

Sugandha Pandey

E-mail: sugandhapandey3499@gmail.com

Integrative physiology of stress-induced disorders in female reproduction: endometriosis and infertility as focus of attention

Jayasree Sengupta^{1,2,3}, Debabrata Ghosh¹

¹*Department of Physiology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India;*

²*Chair, Board of the General Assembly, International Union of Physiological Sciences;*

³*retired*

It is generally accepted that stress can affect fertility. Physiological stress can be defined as a wide range of physical responses occurring as the direct effect of stressor(s) that affects the homeostasis of bodily functions. Endometriosis is a chronic inflammatory disease of the reproductive system, affecting ~15% women during their reproductive years, and results in primary infertility in 50% women. The fecundity rate for a couple where the woman has endometriosis is reduced to 2–10%, compared with 15–20% among those without endometriosis. The underlying causative mechanisms of infertility in women with endometriosis are not clearly understood till date. The current knowledge on physiological and emotional consequences under non-stressful and stress conditions and the quality of life of patients diagnosed with endometriosis shall be highlighted while examining the hypothalamic-pituitary-adrenal-gonadal-immune axes and their impact on: (i) adrenaline/ noradrenaline and cortisol, the primary stress-related hormones; (ii) gonadal steroid hormones; (iii) immune cells and cytokines, and their regulation in women under stress with or without diagnosed endometriosis. Finally, we shall examine the genomic and proteomic dysfunctions which are likely to influence uterine endometrial receptivity for embryo implantation and the establishment of fecundity to address the central question whether there is any causal relationship between stress and endometriosis and how they impact on women's fertility.

The study was supported by several approved research projects funded by Department of Biotechnology, Department of Science and Technology, Science and Engineering Research Board, Government of India to JS and to DG.

Jayasree Sengupta

E-mail: jsen47@gmail.com

Ultrasound vocalisation as a measure of anxiety and social problems: studies on the role of vasopressin

D. Zelena^{1,2}, E. Sipos¹, B. Török¹, J. Varga¹, A. Fodor¹

¹*Department of Behavioral Neurobiology, Institute of Experimental Medicine, Budapest, Hungary;* ²*Centre for Neuroscience, Szentágothai Research Centre, Institute of Physiology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary*

Vasopressin is the central regulator of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, the main component of stress adaptation. Therefore, vasopressin is thought to contribute to stress-related disturbances (e.g., anxiety). In order to study affective disorders, behavioral studies are performed on animal models. In adult rats, foot shock-induced ultrasonic vocalisations (USVs) provide a useful model of pathological anxiety with objective and efficient measurement of the affective state. Using a natural vasopressin-deficient Brattleboro rat, we confirmed the role of vasopressin in adult anxiety that can be demonstrated by the reduction of foot shock-induced USVs. Anxiety disorders are also prevalent among children, thus the young population should be also studied. The recording of maternal separation-induced USVs is a promising method for new drug development, as testing pups requires a very low amount of drugs. Results from both genetic and pharmacological studies confirmed the role of vasopressin in the emission of separation-induced USVs through V1a and V1b receptors. These results may be interpreted as a sign of anxiolysis, however, we cannot close out the possibility of disturbed social communication. Indeed, antipsychotics, aimed to improve social communication, were able to increase the maternal separation-induced USV in vasopressin-deficient pups. Nevertheless, vasopressin signaling contributes to anxiety and social behavior and monitoring the emission of USVs is useful in the development of new treatment strategies for anxiety, schizophrenia and autism.

The study was supported by NKFIH grant No. K120311.

*Dora Zelena
E-mail: zelena.dora@koki.mta.hu*

Latest advances in the biology of sleep

Irina V. Zhdanova

CEO, BioChron LLC, Boston, MA, USA

Sleep phenomenon, including its role in normal cognitive functions, mood and physical performance, is appreciated over the millennia. Remarkably, the

principal function of sleep remains an enigma for modern science. We are yet to learn why we sleep. The last few decades, however, resulted in outstanding surge in new data on sleep process per se, its regulation by the homeostatic mechanism and the circadian clock. Studies in mammalian species brought deep insights into the brain mechanisms of sleep and the role of specific brain structures and nuclei in the initiation of Non-REM and REM (rapid eye movement) sleep phases and their transitions. An advent of new animal models in sleep research, from zebrafish to drosophila and even *C. elegans*, are currently helping to decipher the molecular mechanisms of sleep. A new term “sleep in a dish” reflects novel approaches to studying sleep-like processes in neuronal groups or active networks *in vitro*. Finally, a surge in mathematical modeling of sleep process and its interaction with other physiological functions generates new degree of optimism that the mystery of sleep function is soon to be solved.

Irina V. Zhdanova
E-mail: irina.zhdanova@bio-chron.com

Роль критических полос слуха в реакциях новизны нейронов высших слуховых центров мозга мыши

А. Г. Акимов, М. А. Егорова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

В выполненнном нами нейрофизиологическом исследовании стимул-специфической адаптации нейронов слухового центра среднего мозга и первичных областей слуховой коры домовой мыши (*Mus musculus*) показано ее фундаментальное значение в реакциях на новизну (Egorova *et al.*, 2019). Мышам предъявляли на фоне адаптации к последовательности из четырех идентичных тональных стимулов, имитирующих структуру серии криков дискомфорта мышат, пятый стимул, отличающийся от первых четырех только по частоте. Диапазон изменения частоты составлял $-/+ 1$ октава относительно характеристической частоты нейрона. У половины исследованных нейронов как в центральном ядре заднего холма среднего мозга, так и в первичных полях (A1 и AAF) слуховой коры это приводило к освобождению от адаптации в ответах на пятый стимул, т.е. величина ответа на пятый стимул превышала ответы на второй–четвертый стимулы. Поскольку использованные нами стимулы различались по частоте, то естественным образом возникает вопрос, какова же роль в таких реакциях на новизну основного механизма частотного различения сигналов – механизма критических полос? Представления о спектральном анализе звуков в слуховой системе базируются на широко известных данных об организации слухового частотного анализатора как набора внутренних перекрывающихся слуховых фильтров, или критических полос. Если частотный интервал между спектральными составляющими акустического сигнала больше, чем ширина фильтра, то эти спектральные составляющие попадают в разные фильтры и могут восприниматься раздельно. В противном случае они возбуждают один и тот же частотный фильтр и раздельно не воспринимаются. Чем шире фильтр, тем меньше вероятность, что спектральные максимумы сложного звукового сигнала будут обнаружены по отдельности, и больше вероятность того, что спектральные максимумы попадут в один и тот же фильтр. Таким образом, единственный параметр критических полос – их ширина (Гц) определяет способность слуховой системы к частотному различению звуков: чем она уже, тем выше разрешающая способность слуха. В нашем исследовании эффект новизны усиливался при локализации частот основной последовательности тонов и дополнительного стимула в двух неперекрывающихся критических полосах слуха. Таким образом, механизм критических полос участвует в усилении реакций новизны слуховых нейронов среднего мозга и слуховой коры.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-015-00188) и феде-

рального бюджета по госзаданию на 2018–2020 годы (№ регистрации темы АААА-А18-118013090245-6).

Литература:

Egorova M.A., Akimov A.G., Khorunzhii G.D., Ehret, G. Recovery from Adaptation in Mouse Auditory Midbrain Neurons: Frequency Effects of Deviant Tones in Tone Sequences. Proceedings of the 13th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society. 2019. T18-9A.

Акимов Александр Григорьевич
E-mail: agakimov@yandex.ru

Процессы интеграции функций в церебровисцеральной оси

В. Г. Александров

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург

Результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что структуры центральной нервной системы вовлечены в контроль функций внутренних органов. Они интегрируют восходящие афферентные потоки и формируют нисходящие команды к структурам автономной нервной системы. Процессы взаимодействия центральной нервной системы и висцеральных систем описываются в рамках концепции церебровисцеральных осей, в состав которых включают структуры центральной и периферической нервной системы, внутренние органы с их местными механизмами регуляции, а в некоторых случаях и симбионтную микрофлору этих органов. К настоящему времени накоплен значительный объём экспериментальных данных, описывающих функции многочисленных нервных цепей, связывающих мозг и внутренние органы, в частности сердце (Thayer and Lane, 2009). Вместе с тем, следует иметь в виду, что центральный отдел всех церебровисцеральных осей представляет собой «центральную автономную сеть» (Benarroch, 1993), которая образована многочисленными кортикальными и стволовыми структурами, охваченными реципрокными связями. Согласно концепции нейровисцеральной интеграции, эта сеть обеспечивает связь между «психическим состоянием и автономными функциями» (Thayer and Lane, 2000). Иными словами, центральная автономная сеть обеспечивает интеграцию поведения висцеральных систем в текущий когнитивный и эмоциональный контекст. В связи с этим особое значение приобретает изучение процессов интеграции автономных функций на кортикальном уровне

и, в частности, вопрос о функциональных особенностях различных областей автономной коры, их взаимодействии между собой и с другими частями коры.

Александров Вячеслав Георгиевич
E-mail: aleksandrov@infran.ru

Роль цитокинов в системных механизмах регуляции дыхания

Н. П. Александрова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Согласно традиционной точке зрения функциональные взаимодействия между органами и системами органов, регуляция их активности и формирование адаптивных реакций на изменение условий внешней и внутренней среды обеспечиваются нервными и эндокринными механизмами. Роль иммунных механизмов в системной регуляции физиологических функций начали рассматривать лишь в последние десятилетия XX века, когда стало известно, что иммунная система взаимодействует с нервной системой посредством цитокинов – молекул, экспрессируемых иммунными клетками.

Целью данного исследования явилось получение экспериментальных фактов, доказывающих участие провоспалительных цитокинов в рефлекторной регуляции дыхания.

В экспериментах на наркотизированных животных установлено, что при спокойном дыхании экзогенное повышение уровня IL-1 β и ФНО- α в крови или в цереброспинальной жидкости вызывает увеличение общего инспираторного усилия, легочной вентиляции, учащение дыхания и рост дыхательного объема. В то же время наблюдается модуляция центральных механизмов гиперкапнической и гипоксической хеморецепции, которая вызывает снижение вентиляторной чувствительности к изменению газового состава крови и, как следствие, ослабление компенсаторных механизмов системы внешнего дыхания. Установлено, что основным механизмом респираторных эффектов провоспалительных цитокинов является активация циклооксигеназных и NO-синтазных путей.

Полученные данные позволяют предположить, что эндогенное повышение системного и/или церебрального уровня провоспалительных цитокинов может быть одной из причин нарушения дыхания при различных формах патологии мозга, снижения вентиляторной чувствительности к гиперкапнии у больных ХОБЛ, а также явиться связующим звеном между

инфекцией и нарушениями дыхания у новорожденных (апноэ младенцев, синдром внезапной детской смерти).

Александрова Нина Павловна
E-mail: naleks54@yandex.ru

Особенности экспрессии мРНК MARCKS в теменной коре и гиппокампе крыс со спонтанной гипертензией

А. С. Альдекеева, Н. З. Клюева

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Последние исследования показали, что крысы со спонтанной гипертензией (линии SHR) широко используются в качестве ценной экспериментальной модели синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (СДВГ), имеют существенные генетические изменения, однако возможные молекулярные и клеточные процессы, влияющие на развитие СДВГ, остаются недостаточно исследованными.

В рамках интернационального многоцентрового СДВГ генетического проекта (IMAGE) была исследована группа генов – возможных кандидатов на участие в развитии СДВГ и их биологических соседей, которые совокупно относят к IMAGE генам. Значительная часть таких генов отвечает за обучение и показывает либо снижение, либо увеличение экспрессии в тканях крыс линии SHR по сравнению с крысами линии WKY (нормотензивный контроль).

Одной из ключевых особенностей крыс линии SHR является повышенное содержание несвязанных ионов кальция в цитозоле клеток некоторых тканей. При этом может изменяться функционирование кальций-зависимых ферментов и каскадов передачи внутриклеточного сигнала, в частности, активность протеинкиназы С (ПКС). Показано, что у крыс линии SHR изменяется уровень экспрессии мРНК белков, связанных с функционированием глутаматных рецепторов и обменом катехоламинов. В таких условиях особую роль приобретают белки – мажорные субстраты ПКС, в частности MARCKS. Белок MARCKS имеет широкий спектр функций, начиная от роли в эмбриональном развитии до пластичности мозга взрослого человека и участия в воспалительной реакции. Он регулирует динамику актинового цитоскелета и везикулярный транспорт и, как следствие, участвует в регуляции клеточной миграции, секреции, пролиферации и дифференциации в различных тканях. На протяжении всего развития позвоночных MARCKS широко экспрессируется в тканях, полученных из всех зародышевых слоев, с особенно сильной экспрессией в нервной системе.

Целью данного исследования является оценка уровня экспрессии мРНК MARCKS – мажорного субстрата ПКС в теменной коре и гиппокампе крыс линии SHR.

Методика. В исследовании использовались образцы теменной коры и гиппокампа 10 самцов крыс линии SHR и 10 взрослых самцов крыс линии WKY (в качестве нормотензивного контроля) массой $280,7 \pm 9,5$ г, в возрасте приблизительно 90 дней. Из полученных образцов осуществляли выделение тотальной РНК с ее последующей обратной транскрипцией, а полученную в результате кДНК анализировали методом ПЦР-РВ.

Результаты. Мы показали, что крысы линии SHR демонстрируют пониженный уровень экспрессии мРНК MARCKS по сравнению с нормотензивным контролем и в теменной коре, и в гиппокампе. Поскольку часть генов группы IMAGE отвечает за белки, связанные с кальциевым путем внутриклеточной сигнализации, мы полагаем, что этот белок, как и другие мажорные субстраты ПКС, может входить в состав группы IMAGE.

Альдекеева Анна Сергеевна
E-mail: anya.aldekeeva@yandex.ru

Проявление перцептивного стиля человека в формировании его по- зного ответа на слуховую информацию о движении

И. Г. Андреева¹, А. П. Гвоздева¹, Ю. П. Герасименко², Е. В. Боброва²

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, ¹Институт физиологии им И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург

При ориентации в пространстве наблюдается индивидуально-типовое предпочтение зрительной или вестибулярной информации, которое связано с общей стратегией двигательной активности и поддержания позы (Isableu, Ohlmann, Cremieux, Amblard, 1997; 2003).

В представленной работе изучали проявления индивидуальных особенностей обработки сенсорной информации у человека и реагирования на нее. Анализировали позные реакции на приближающиеся и удаляющиеся звуковые образы. Приближение и удаление источников звука моделировали линейными изменениями амплитуды и частоты в последовательностях тональных импульсов. Оптимальные параметры стимуляции были выбраны на основе результатов работы (Вартанян, Андреева, Мазинг, Маркович, 1999). Обследованы группы испытуемых с нормальным слухом и разным когнитивным стилем – полезависимость/поленезависимость (8 и 9 человек соответственно).

Зарегистрированы стабилограммы до, во время и после звуковой

стимуляции разных типов – удаляющиеся, приближающиеся и неподвижные звуковые образы, и проанализированы характеристики колебаний центра давления тела вдоль сагиттальной оси – длина траектории центра давления, средняя линейная скорость, смещение центра давления и разброс. Выявлены существенные различия в стратегиях поддержания равновесия между группами испытуемых. Разброс в группе поленезависимых испытуемых (ПН) был выше, чем у полезависимых (ПЗ) при всех условиях и во всех временных интервалах. При сравнительном анализе показателей во время стимуляции длина траектории и средняя линейная скорость в группе ПН оказались больше, чем у ПЗ, только в ответ на удаляющиеся звуковые образы. У ПЗ при предъявлении приближающихся звуковых образов наблюдали достоверное смещение центра давления назад. Неподвижные звуковые образы не влияли ни на один из изученных во время прослушивания показателей.

Обнаруженные различия в реакциях системы регуляции позы хорошо согласуются с представлениями о преимущественном использовании для поддержания равновесия в исследованных группах испытуемых сенсорной информации разных типов: экстeroцептивной у полезависимых, и проприоцептивной у поленезависимых испытуемых.

Работа частично поддержана РФФИ (проект № 15-04-02816) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2020 (темы № АААА-А18-118013090245-6 и № 0134-2014-0003).

Литература:

Isableu B., Ohlmann Th., Cremieux J., Amblard B. Selection of spatial frame of reference and postural control variability. *Exp. Brain Res.* 114:584–589. 1997.

Isableu B., Ohlmann Th., Cremieux J., Amblard B. Differential approach to strategies of segmental stabilization in postural control. *Exp. Brain Res.* 150:208–221. 2003.

Вартанян И.А., Андреева И.Г., Мазинг А.Ю., Маркович А.М. Моделирование фронтального приближения и удаления звукового источника. Авиакосмическая и экологическая медицина. 33(5):36–40. 1999.

*Андреева Ирина Германовна
E-mail: ig-andreeva@mail.ru*

История создания в Колтушах звуконепроницаемых камер для исследования высшей нервной деятельности собак

Л. Е. Андреева

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Главной задачей Биостанции в Колтушах являлось исследование генетики ВНД и влияния условий воспитания на тип нервной системы

животных. В 1932 г. по проекту И.Ф. Безпалова здесь возвели здание Лаборатории экспериментальной генетики ВНД. В нем были созданы звуконепроницаемые камеры, подобные тем, что уже существовали в Институте экспериментальной медицины в так называемой «Башне молчания». При их строительстве И.Ф. Безпалов консультировался с И.П. Павловым и Е.А. Ганике, который в свое время занимался проектированием «Башни молчания».

Прототипом этих камер послужили звуконепроницаемые камеры в лаборатории голландского профессора Г. Цваардемакера, которые он использовал для изучения функционирования органов слуха у человека. К ним предъявлялись строгие требования. 1) камера должна быть выстроена из многих слоёв материалов, из которых одни – поглощают звуковые колебания, а другие – их отражают, причём эти материалы располагаются друг за другом в самом разнообразном порядке; 2) камера должна состоять из двух вставленных одна в другую камер, разделенных воздушной прослойкой, в которой полноценно проложен гофрированный картон толщиной 2 сантиметра; 3) внутренность камеры должна быть выстлана поглощающим звук материалом во избежание резонанса (Подкопаев Н.А. Методика изучения условных рефлексов. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1952. 108 с.).

Павлов отмечал: «Только такое здание освободит душу современного исследователя этой области от постоянной тревоги, как бы посторонний раздражитель не повредил проектируемой подробности опыта, а также от едкой печали, а часто от ярой злости, когда действительно важнейший момент опыта пропадает вследствие вмешательства этих незваных раздражителей, только такое здание не даст пропадать массе трудов и времени даром и придаст высшую точность исполняемой работе в основной её стороне».

Уникальность звуконепроницаемых камер, обеспечивших полную изоляцию от внешних помех для проведения экспериментов при исследовании условных рефлексов, состояла в том, что она позволяла устраниć все случайные раздражители и использовать при проведении опыта целый ряд раздражителей в различных комбинациях, на фоне которых изучалось действие какого-либо одного конкретного раздражителя. Этим звуконепроницаемые камеры отличались от использовавшихся ранее в Колтушах камер открытого типа, когда экспериментатор и животное находились в одной комнате.

Первоначально исследование условных рефлексов у собак проводилось в трех оборудованных в Лаборатории звуконепроницаемых камерах, затем их количество возросло. И.П. Павлов неоднократно присутствовал на опытах своих сотрудников и живо интересовался ходом работы и ее результатами.

На втором этаже Музея И.П. Павлова в Колтушах в одной из комнат

имеется звуконепроницаемая камера, созданная уже после смерти ученого – в 1936 или 1937 году. Тем не менее, как в этой комнате, так и в самой камере сохранены предметы, которыми пользовались в те годы при исследовании высшей нервной деятельности у собак. Камера полностью копирует те камеры, которые были построены в Лаборатории в 1932 году.

В комнате с камерой имеется «пульт управления»: включатели условных раздражителей (шума, света, метронома, звонка, гудка) и безусловного раздражителя (кормушки с едой, находящейся в камере). Над пультом размещается шкала для регистрации условных и безусловных слюноотделятельных рефлексов. В самой камере располагается станок с лямками для фиксации собаки, а в его передней части – вращающаяся кормушка. Здесь же хранятся трещотка, применявшаяся для развития экспериментального невроза у собак, и приборы для вызова условных рефлексов (электрический колокольчик, электрический звонок, два метронома и др.).

Андреева Лариса Евгеньевна
E-mail: andreeva.larisa@mail.ru

Нитрергическая регуляция трансэпителиального переноса бикарбонатов при ирритации слизистой оболочки желудка

Ю. В. Андреева, Р. П. Хропычева, В. А. Золотарев

Институт физиологии им И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург

Увеличение переноса ионов бикарбоната (HCO_3^-) из подслизистого слоя на поверхность желудочного эпителия рассматривается как одна из основных реакций адаптивной гастропротекции, в норме обеспечивающая защиту слизистой оболочки желудка (СОЖ) от агрессивной кислой среды. Рассматривая эту реакцию, необходимо учитывать, что концентрация HCO_3^- в подслизистом слое желудка меняется в зависимости от скорости секреции кислоты, что известно как феномен «щелочного пролива». Основными факторами, регулирующими транспорт HCO_3^- на поверхность СОЖ, являются простагландины и оксид азота. Ранее нами было установлено, что блокада нейрональной либо эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота (*n*NOS и *e*NOS, соответственно) по-разному влияет на вызванную ирритацией СОЖ продукцию бикарбонатов. Увеличение секреции HCO_3^- было следствием активации *n*NOS. Эффект *e*NOS зависел от продукции кислоты в желудке. В ацидифицированном желудке подавление *e*NOS сопровождалось усилением продукции HCO_3^- , тем не менее, после блокады H^+/K^+ -АТФазы омепразолом реакция прекраща-

лась [1].

Задачей данной работы была проверка на модели «щелочного прилива» гипотезы о влиянии eNOS на транспорт HCO_3^- из подслизистого слоя на поверхность эпителия в условиях слабой ирритации СОЖ. В работе также анализировалось взаимодействие *n*NOS и eNOS с циклооксигеназами (ЦОГ) и оценивалось влияние изоформ NOS на базолатеральные и апикальные транспортеры поверхностных эпителиальных клеток. В опытах на крысах слабая ирритация СОЖ производилась посредством перфузии желудка *in situ* гипертоническим раствором повышенной кислотности (1 М NaCl pH 2.0, 20 мин) на фоне внутривенной инфузии раствора NaHCO_3 (10 ммоль* $\text{kg}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$), моделирующей «щелочной прилив». Продукцию HCO_3^- рассчитывали по результатам измерений pH/PCO₂ перфузата, омывающего СОЖ [2].

Парентеральная инфузия NaHCO_3 существенно потенцировала вызванную ирритацией продукцию бикарбонатов на фоне угнетения омепразолом собственной секреции кислоты, но не влияла на транспорт HCO_3^- в нормацидном состоянии. Потенцирующий эффект инфузии NaHCO_3 по отношению к желудочной продукции бикарбонатов устранился в условиях *in vivo* селективным блокатором *n*NOS 7-нитроиндазолом (7-NI; 10 мг/кг внутривенно), в то время как неселективный блокатор *n*NOS и eNOS Нω-нитро-*L*-аргинин (*L*-NNA; 10 мг/кг внутривенно) не оказывал влияния. Блокатор ЦОГ ндометацин (5 мг/кг внутривенно) угнетал секрецию HCO_3^- как сам по себе, так и в присутствии *L*-NNA, но не действовал на фоне 7-NI. Секреторная реакция также подавлялась 4,4'-дизотиоцианостильбен-2,2'-дисульфоновой кислотой, но не NH_4Cl .

Сделан вывод, что стимулированный ирритацией транспорт бикарбонатов из сосудов подслизистого слоя на поверхность СОЖ происходит в результате активации *n*NOS, опосредуемой ЦОГ, что, вероятно, ускоряет работу электрогенных котранспортеров $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ семейства NBCe [3]. Стимуляция eNOS на фоне повышенной концентрации HCO_3^- в желудочном кровотоке, напротив, приводит к угнетению секреции HCO_3^- .

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014-2020 годы (ГП-14, раздел 64).

Литература:

- [1] Золотарев В.А. и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 101(4): 415–432. 2015.
- [2] Золотарев В. А. и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 82(7): 111–116. 1996.
- [3] Aalkjaer C. et al. // Compr. Physiol. 4(4): 1605–37. 2014.

Андреева Юлия Владимировна
E-mail: zolotarevva@infran.ru

Особенности активации нижних мочевых путей при разных видах локомоции

Е. Ю. Баженова^{1,2}, Н. С. Меркульева^{1,2}, В. А. Ляховецкий^{1,3}, А. А. Вещицкий¹, О. В. Горский^{1,2}, Н. С. Павлова^{1,2}, П. Е. Мусиенко^{1,2,3}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Институт трансляционной биомедицины СПбГУ, ³Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова МЗ РФ; Санкт-Петербург

Дисфункция нижних мочевых путей часто возникает после травмы спинного мозга. Такая травма может нарушать основные функции мочевого пузыря – накопление мочи и мочевыделение [1]. Известно, что сочетание эпидуральной стимуляции (ЭС) спинного мозга и локомоторных тренировок после спинального повреждения приводит к восстановлению не только локомоции, но и функции мочевого пузыря [2, 3]. Механизмы такого взаимодействия мало изучены. В настоящей работе проводился нейрофизиологический анализ вовлечения спинальных нейронных сетей, контролирующих мочевой пузырь, в активность при различных двигательных задачах. Выполнялась одновременная регистрация электромиографической (ЭМГ) активности мышц задних конечностей, детрузора и наружного сфинктера уретры при ходьбе в разных направлениях. Параллельно осуществляли запись кинематики локомоторных движений и динамики внутрипузырного давления (цистометрию). Ходьбу вызывали ЭС спинного мозга на уровне сегментов L5–L7. Записывались также пассивные движения задних конечностей в ритме шага для проверки артефактивности влияния ЭС на ЭМГ-активность мышц. Было обнаружено, что ЭС, инициирующая локомоторные движения задних конечностей, вызывала одновременную ЭМГ-активность детрузора и наружного сфинктера уретры, а также увеличение внутрипузырного давления. Прекращение ЭС возвращало активность системы нижних мочевых путей на базовый уровень. При этом ЭМГ-активность детрузора и наружного сфинктера уретры соответствовала ритму локомоции задних конечностей как при активной, так и при пассивной ходьбе, что доказывает модулирующее влияние на функцию нижних мочевых путей соматосенсорного входа при локомоторных движениях. Как детрузор, так и наружный сфинктер уретры обладали максимальной активностью во время определенной фазы цикла шага, например, в фазу переноса при ходьбе вперед и в фазу опоры при ходьбе назад. При этом активность наружного сфинктера уретры была более выражена при ходьбе вперед. Давление в мочевом пузыре при вызванной ходьбе увеличивалось значительно больше, чем при пассивной ходьбе. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ходьбе изменяются нейрофизиологические характеристики функционирования нижних мочевых путей. На этом основании можно сделать вывод, что локомоторные нейронные сети взаимосвязаны с областями, отвечающими за висцераль-

ный контроль нижних мочевых путей. Причем активация висцеральных сетей зависит от локомоторного паттерна и, в частности, от направления ходьбы.

Работа поддержана грантом РФФИ №17-04-01822.

Литература:

1. Gomez-Amaya S.M., Barbe M.F., De Groat W.C., Brown J.M., Tuite G.F., Corcos J., Fecho S.B., Braverman A.S., Ruggieri Sr, M.R. Neural Reconstruction Methods of Restoring Bladder Function: A Critical Review. // Nat. Rev. Urol. 12, 100–118 (2016).
2. Horst M., Van den Brand R., Heutschi J., Musienko P., Gobet R., Sulser S., Courtine G., Eberli D. Multi-systems neurorehabilitation improves bladder function after spinal cord injury // J. Urol., 185(4), e171 (2011).
3. Gad P.N., Roy R.R., Zhong H., Gerasimenko Y.P., Taccolla G., Edgerton V.R. Neuromodulation of the neural circuits controlling the lower urinary tract. // Exp. Neurol. 285, 182–189 (2016).

Баженова Елена Юрьевна
E-mail: bazhenovaeu@infran.ru

Влияние центральных отделов миндалевидного комплекса на системную гемодинамику крыс

Е. И. Бакулина, В. А. Маркин, И. Д. Романова

Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королёва

Миндалевидный комплекс оказывает значительное влияние на многие параметры деятельности сердечно-сосудистой системы: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, сосудистый тонус и другие [1]. Центральное ядро миндалины входит в систему, которая носит название расширенной миндалины. Так как данная структура является одним иззвеньевэкстрагипоталамическойсистемыкортиколиберина,тоонавлияет на стресс-зависимое поведение у животных, играет важную роль в инициации эмоционально-мотивированного ответа. Разрушение центрального и латерального ядер миндалевидного комплекса значительно снижает развитие стрессорного ответа у животного и увеличивает экспрессию мРНК кортиколиберина в миндалине и гипоталамусе [2].

Целью настоящей работы являлось изучение роли центральных отделов миндалевидного комплекса в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы крыс. Исследование проводилось на интактных и подвергшихся электролитическому разрушению центральных отделов миндалины самках крыс в состоянии покоя и при моделировании глюкокортикоид-индуцированного стресса [3]. Регистрацию систолического,

диастолического, среднего и пульсового давления, частоты сердечных сокращений и минутного объема крови осуществляли на хвостовой артерии неинвазивным методом с использованием прибора «CODA Monitor» (Kent Scientific Corporation).

Было установлено, что показатели систолического и диастолического давления в состоянии покоя были выше у крыс контрольной группы, чем у животных экспериментальной группы. Однако значение пульсового давления в состоянии покоя больше у животных, подвергшихся разрушению центральной миндалины. Частота сердечных сокращений в покое выше у крыс экспериментальной группы, чем у интактных животных.

Развитие стресса индуцировали однократным внутрибрюшинным введением Гидрокортизона Рихтер (Gedeon Richter Plc) в дозе 10 мг/1 кг массы тела животного, что в контроле привело к системному возрастанию систолического давления, и незначительному снижению диастолического. В то же время у крыс экспериментальной группы мы наблюдали резкое возрастание систолического и диастолического давления спустя полтора часа после введения препарата, а затем снижение данных параметров давления к третьему часу эксперимента. Введение гидрокортизона привело к незначительному увеличению частоты сердечных сокращений в контрольной и экспериментальной группах.

На основании того, что при введении гидрокортизона параметры давления изменяются, а значения частоты сердечных сокращений на протяжении всего эксперимента изменяются незначительно, можно предположить, что центральное ядро амигдалы усиливает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, за счет чего возрастает его влияние на тонус кровеносных сосудов. На наш взгляд, данное влияние миндалины реализуется, прежде всего, через гипоталамический путь, а не посредством связей с продолговатым мозгом.

Литература:

1. Sanford L.D., Parris B., Tang X. GABAergic regulation of the central nucleus of the amygdala implication for sleep control // Brain Res. 2002. V. 956. № 2. P. 276–284.
2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5. № 1. С. 2–16.
3. Залаева А.Б. Влияние глюкокортикоидов на уровень глюкозы в крови у мышей // Международный студенческий научный вестник. 2017. № 6.; URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=17883> (дата обращения: 28.07.2019).

Бакулина Екатерина Ивановна
E-mail: bakulinae@inbox.ru

Нейроэндокринные аспекты формирования и коррекции тревожно-депрессивных расстройств

К. А. Баранова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

В последние десятилетия неуклонно возрастает количество людей, которые пострадали при возникновении чрезвычайных ситуаций или терактах, а также ставших жертвами других серьёзных конфликтов, связанных с угрозой жизни и приводящих к развитию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Также современный человек все чаще подвергается действию хронических стрессов, ему всё труднее справляться с большим числом противоречий между личностью и социумом, и, потому в настоящее время депрессии выходят на первое место по распространённости. Изучение тревожных и депрессивных состояний и разработка новых технологий лечения невозможны без исследований, проводимых на животных.

Для моделирования депрессивного состояния у лабораторных крыс использовалась парадигма «выученная беспомощность» (60 ударов током в случайном порядке в замкнутой камере), для формирования аналога ПТСР применяли угрожающий жизни травматический стресс (иммобилизация на протяжении 2 часов, 20-минутное плавание, воздействие этилового эфира в течение 1 минуты) и напоминающий рестресс.

В последние годы было продемонстрировано, что для предотвращения постстрессорных нарушений у крыс в данных моделях эффективно применение прекондиционирующих воздействий умеренной гипоксией (360 Торр, 3 раза по 2 часа через 24 часа) и прерывистой ишемии конечности (ишемия лапы, 3 раза по 5 минут через 15 минут). В обоих случаях прекондиционирование оказывало мощный стресс-протективный эффект, предотвращая развитие тревожного и депрессивного расстройств.

В данной работе иммунохимическими методами изучали изменения уровней кортикостерона в крови и его рецепторов в мозге, а также кортиколиберина и его рецепторов у крыс в процессе формирования тревожно-депрессивных расстройств и после применения гипоксического или дистантного ишемического прекондиционирования перед стрессированием в данных моделях. В модели ПТСР обнаружено, что основной стресс-гормон крыс кортикостерон после рестресса (триггера симптоматики стрессорного расстройства) был устойчиво сниженным в крови, также заметно падал уровень экспрессии его рецептора в регуляторных центрах гипоталамуса. У гипоксически прекондиционированных животных содержание кортикостерона в плазме было близко к контролю, а у ишемически – достоверно повышалось после рестресса. В обоих случаях также возрастила иммунореактивность гипоталамуса стрессоустойчивых крыс к глюкокортикоидным рецепторам. Для модельной депрессии показано

значительное и устойчивое повышение уровня кортикостерона, предотвращавшееся прекондиционирующими воздействиями. При этом уровень экспрессии его рецептора в мозге, напротив, снижался после выработки «выученной беспомощности» и возрастал при предварительном применении умеренной гипоксии или ишемии, особенно в зубчатой извилине гиппокампа.

Также обнаружено, что оба типа стрессирования стимулируют гиперпродукцию нейрогормона кортилиберина гипоталамусом, тогда как прекондиционирующие воздействия нормализуют его уровень в этой структуре. Что касается иммунореактивности к кортиколибериновым рецепторам, то в экстрагипоталамических областях мозга непрекондиционированных животных наблюдается тенденция к её снижению, при этом в гипоталамусе крыс с депрессивной патологией отмечается возрастание экспрессии рецепторов к кортиколиберину, а при ПТСР-подобной патологии, наоборот, достоверный спад. Прекондиционирующие воздействия изменяли паттерн экспрессии данных рецепторов в мозге на противоположный, предотвращая стресс-опосредованные нарушения.

Таким образом, умеренная гипоксия и ишемия демонстрировали сходные тенденции в коррекции гормональных нарушений, вызванных повреждающими воздействиями, что может свидетельствовать о запуске универсальных механизмов регуляции.

Поддержано грантом РФФИ 19-015-00336.

*Баранова Ксения Александровна
E-mail: ksentippa@mail.ru*

Исследование эффекта «перекрестной адаптации» между акклиматизацией к среднегорью и психоэмоциональным стрессом на модели ПТСР

В. С. Барышева, М. Ю. Зенько

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

При адаптации к условиям среднегорья в организме животного, приспособленного к жизнедеятельности в условиях равнины, повышается резистентность к воздействию других стрессорных факторов [1]. Этот эффект, известный под названием «перекрестной адаптации», был описан Феликсом Залмановичем Меерсоном.

При моделировании посттравматического стрессового расстройства на акклиматизированных животных у последних достоверно понижается уровень кортикотропин-рилизинг фактора в зонах CA1 и DG гиппокам-

па в сравнении с контрольной группой акклиматизированных животных. При этом уровень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в зонах CA1 и DG гиппокампа достоверно повышен. Последнее подтверждает усиление отрицательной обратной связи у животных с посттравматическим стрессовым расстройством, как было показано ранее [2]. Помимо этого, базальный уровень кортикостерона в крови у животных данной экспериментальной группы уменьшен, что отражает гипофункцию гипоталамо–гипофизарно–адреналовой системы. По результатам теста «приподнятый крестообразный лабиринт», проводимого животным на трети сутки после индукции посттравматического стрессового расстройства, обнаружено, что тревожное поведение у них не сформировалось. Эти данные свидетельствуют об анксиолитическом эффекте акклиматизации.

Таким образом, адаптация к хронической гипоксии в условиях среднегорья выражается в анксиолитическом эффекте у животных с посттравматическим стрессовым расстройством. Однако акклиматизация не предотвращает развитие гипофункции гипоталамо–гипофизарно–адреналовой системы.

Литература:

1. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика // М.: Наука, 1981. 278 с.
2. Liberzon I., Krstov M., Young E.A. Stress-restress: Effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*, 1997, vol. 22, no. 6, pp. 443–453.

Барышева Виктория Сергеевна
E-mail: yota79992067968@yandex.ru

Формирование направленной локомоторной активности путем воздействия на сенсорные системы

Ю. А. Баулин^{1,2}, О. В. Волкова², А. М. Луничкин¹, А. Н. Князев¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики

Исследование направленной локомоторной активности различных видов насекомых является актуальной темой исследований последних лет во многих странах мира. Наиболее перспективным и адекватным вариантом активации подобных физиологических механизмов является воздействие на сенсорные системы объекта. Поскольку данный способ подразумевает целый комплекс решений, как инвазивных, так и удаленного воздействия (неинвазивный). Это позволяет подобрать наиболее эффективный способ для решения конкретной задачи – управления направ-

ленным поведением насекомого. Наиболее перспективным приложением исследования является создание способа доставки различных сенсорных (технических) элементов в зоны, труднодоступные для человека.

Можно выделить несколько способов воздействия, апробированных для получения поведенческого ответа на таких видах насекомых как сверчки *Phaeophilacris bredoides*, *Gryllus bimaculatus* и тараканы *Gromphadorhina portentosa*. Данные виды обитают в разных природных условиях и характеризуются различным набором поведенческих реакций. Их сенсорные каналы различной модальности достаточно подробно исследованы.

На сверчках *Ph. bredoides* и *G. bimaculatus* изучена возможность запуска адекватного защитного поведения в ответ на стимуляцию механосенсорных систем акустическими сигналами и смещениями воздушных потоков. Защитные реакции у этих видов проявляются в форме затаивания и/или избегания источника стимуляции. Данный механизм можно использовать для непрецизионной доставки сенсорных (технических) элементов в интересующую оператора труднодоступную зону.

На мадагаскарском таракане *Gromphadorhina portentosa* был проведен целый комплекс исследований. Обнаружено понижение локомоторной активности и описано изменение набора и характера поведенческих реакций при изменении температуры окружающей среды. Подтверждена возможность управления направлением движения животного при подаче стимулирующего электрического импульса определенной конфигурации на антенну. Мы полагаем, что подобные исследования будут способствовать созданию и развитию гибридной микроробототехники с применением насекомых в качестве транспортной платформы для прецизионной доставки сенсорных элементов в интересующую оператора зону.

Работа выполнена в рамках государственного бюджета РФ по гос.заданию (тема № АААА-А18-118013090245-6). Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов изучения не проводилось.

Баулин Юрий Алексеевич
E-mail: ghost7104@mail.ru

Возможные механизмы потенцирующего влияния тиенопиримидиновых производных на стимуляцию стероидогенеза хорионическим гонадотропином у самцов крыс

А. А. Бахтюков, К. В. Деркач, Д. В. Дарьин, А. О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный университет

Применение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для коррекции репродуктивных дисфункций и во вспомогательных репродуктивных технологиях сопряжено с побочными эффектами, среди которых развитие резистентности тканей к гонадотропинам, подавление активности гипоталамических звеньев гонадной оси, синдром гиперстимуляции яичников. Эти эффекты во многом обусловлены использованием высоких доз гонадотропинов, вследствие чего актуальной задачей является разработка подходов для их снижения без ослабления эффективности ЛГ и ХГЧ. Наряду с гонадотропинами в последние годы разрабатываются низкомолекулярные аллостерические агонисты рецептора ЛГ на основе тиенопиримидиновых производных (ТП), которые, в отличие от ЛГ и ХГЧ, проникают в трансмембранный канал и связываются с расположенным там аллостерическим сайтом. Поскольку сайты связывания гонадотропинов и ТП различаются, то при совместном действии на клетки-мишени они не конкурируют между собой, и их эффекты характеризуются частичной аддитивностью, что показано ранее нами и другими авторами в условиях *in vitro*. Однако совместные эффекты гонадотропинов и ТП в условиях *in vivo* не изучены, и данные о возможности усиления стероидогенного эффекта ЛГ и ХГЧ в присутствии ТП отсутствуют. Цель работы состояла в изучении влияния обработки самцов крыс различными дозами разработанного нами соединения ТП03 с активностью агониста рецептора ЛГ на ХГЧ-индуцированную стимуляцию продукции тестостерона (Т). В исследованиях использовали трехмесячных самцов крыс Wistar, ХГЧ вводили (подкожно) в субмаксимальной дозе 50 МЕ/крысу, ТП03 (внутрибрюшинно) в дозах 7.5, 15 и 25 мг/кг (за 1 час до введения ХГЧ). На фоне обработки всеми дозами ТП03 стимулирующий эффект ХГЧ на продукцию Т усиливался, причем через 1 час после введения ХГЧ потенцирующее воздействие ТП03 на эффект ХГЧ было выражено в большей степени, чем через 3 часа. Это указывает на то, что ТП03 меняет динамику стероидогенного эффекта ХГЧ, в меньшей степени влияя на достижение его максимальных значений. Несмотря на различия в эффективности доз 7.5 и 15 мг/кг ТП03, обе дозы демонстрировали сходную эффективность в отношении усиления стероидогенного эффекта ХГЧ, что может быть обусловлено сочетанием независимой активации рецептора ЛГ гонадотропином и ТП03 и потенцирующего эффекта ТП03 на сигнальные пути ХГЧ, что наиболее отчетливо прослежи-

вается при использовании низкой дозы ТП03. В семенниках крыс, обработанных ТП03 и ХГЧ, экспрессия гена *Hsd3b*, кодирующего 3 β -гидрокси стероиддегидрогеназу, катализирующую синтез прогестерона, снижалась в 2 раза в сравнении с крысами без обработки ТП03. Экспрессия генов *Star* и *Cyp17a1*, кодирующих белок StAR, транспортирующий холестерин в митохондрии, и цитохром Р450-17 α , катализирующий превращение прогестерона в 17ОН-прогестерон и андростендион, повышалась под влиянием ХГЧ, хотя и в различной степени, как у крыс, обработанных ТП03, так и без такой обработки. Эти данные указывают на то, что после предварительной обработки различными дозами ТП03 паттерн ХГЧ-индуцированной регуляции экспрессии генов стероидогенеза в семенниках крыс меняется избирательно и в основном затрагивает экспрессию гена *Hsd3b*. Известно, что при обработке высокими дозами ХГЧ экспрессия гена рецептора ЛГ снижается. В нашем случае, через 3 часа после обработки ХГЧ крыс, которым вводили ТП03, экспрессия гена *Lhr* не менялась, что указывает на сохранение чувствительности семенников к гонадотропинам. Таким образом, даже низкие дозы ТП03 потенцируют стимулирующий продукцию Т эффект гонадотропинов, что указывает на перспективы совместного применения гонадотропинов с ЛГ-активностью и низкомолекулярных агонистов рецептора ЛГ тиенопиримидиновой природы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 19-75-20122).

Бахтиков Андрей Андреевич
E-mail: bahtyukov@gmail.com

Альбумин – интегративный белок плазмы крови. Методология исследования

Д. А. Белинская¹, А. А. Баталова¹, Н. В. Гончаров^{1,2}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, пос. Кузьмоловский, Ленинградская область

Альбумин – это главный белок крови млекопитающих, где его концентрация составляет 500–700 мкМ. Молекула альбумина не покрыта углеводной оболочкой и может связывать самые разные молекулы и атомы: воду и катионы металлов (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Pt^{2+} , Au^{+}), свободные жирные кислоты и жирорастворимые гормоны, неконъюгированный билирубин, соли желчных кислот, трансферрин, окись азота, аспирин и другие соединения. Связывая лекарства и токсические вещества, аль-

бумин в значительной степени определяет их фармако- и токсикокинетику, транспортируя к тканям-мишеням или местам их биотрансформации. Связывание происходит по двум первичным сайтам (Сайт I и Сайт II) и нескольким вторичным, количество которых зависит от физико-химических свойств веществ и состояния молекулы альбумина. Трехмерная структура альбумина достаточно лабильна, так что при взаимодействии с молекулой альбумина разных веществ имеют место такие эффекты, как кооперативность и аллостерическая модуляция, обычно присущие мультимерным белкам. В разные годы была продемонстрирована эстеразная или псевдоэстеразная активность альбумина по отношению к α -нафтилацетату и *n*-нитрофенилацетату (НФА), эфирам жирных кислот, аспирину, глюкурониду кетопрофена, циклофосфамиду, эфирам никотиновой кислоты, октаноилглелину, нитроацетанилиду, нитротрифторацетанилиду, фосфороганическим соединениям (ФОС). В токсикологии наибольший интерес представляет проблема (псевдо)эстеразной активности альбумина по отношению к ФОС (эфирам фосфорной кислоты) и особенно по отношению к высокотоксичным фосфороганическим отравляющим веществам (ФОВ) – эфирам фосфоновой кислоты, к которым относятся зарин, зоман, V-газы. Однако, несмотря на колоссальные возможности современных аналитических методов, имеющиеся данные не позволяют однозначно решить проблему наличия или отсутствия у альбумина эстеразной и других типов ферментативной активности. До сих пор механизмы взаимодействия различных эфиров и других соединений с альбумином остаются нераскрытыми, а межвидовые исследования вообще не проводились.

В наших исследованиях для изучения структурно-функциональных характеристик альбумина был применен комплексный подход, сочетающий модельные, химические и биохимические методы. Были определены константы взаимодействия альбумина с зоманом и параоксоном, изучено влияние различных модуляторов на связывающую и эстеразную активность белка, предложена схема и математическая модель для описания катализического и стехиометрического взаимодействия альбумина с субстратами эстераз. Анализ межвидовых различий выявил, что функциональные характеристики альбумина человека и крысы различаются между собой в меньшей степени по сравнению с функциональными характеристиками альбумина быка.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-015-00304) и в рамках госзадания AAAA-A18-118012290142-9.

Белинская Дарья Александровна
E-mail: d_belinskaya@mail.ru

Воздействие дозированной гипобарии на кратковременную память макак разного возраста

А. В. Беляков

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

С каждым десятилетием экспоненциально растут объемы информации, адресованной человеческому мозгу. В результате потребность в ее фильтрации, структурировании, запоминании чрезвычайно высока, несмотря на появление социальных и технических когнитивных «экзопротезов». В связи с этим актуальны исследования различных когнитивных функций мозга как у человека, так и на физиологически близких ему экспериментальных моделях, обезьянах, способных выполнять задачи выбора предъявляемых стимулов и их запоминание. Успешность и полнота экспериментальной оценки различных когнитивных функций «нечеловекообразной» обезьяны зависит от ряда ее индивидуальных особенностей. Они определяются условиями содержания, тренированностью, психотипом, полом, возрастом и т.п. Этот индивидуальный когнитивный уровень может меняться не только в результате исследуемых психофизиологических расстройств или экспериментальных воздействий, но и в процессе самой процедуры тестирования.

Данная работа является продолжением приматологических исследований Института физиологии И.П. Павлова РАН, проведенных в течение последних 30 лет [1], и выполнена на 5 макаках-резус, обученных и протестированных в ряде когнитивных задач. Эти задачи включали различие подкрепляемых изображений в паре схожих зрительных стимулов; отсроченный пространственный выбор подкрепляемого изображения (кратковременная пространственная память); выбор из группы изображений ранее не предъявлявшегося (кратковременная объектная память). Рассматривались индивидуальные кривые обучения, а также зависимость когнитивных параметров от возраста, уровня новизны задачи, времени пребывания в лабораторных условиях, типа и количества подкрепления и др. Все животные после завершения обучения выполнению конкретного теста подвергались воздействию трех последовательных сеансов умеренной гипобарической гипоксии (ЗУГГ). Ранее было установлено, что процедура ЗУГГ, создаваемая в барокамере при разрежении воздуха, соответствующем высоте 5000 метров (три 2-часовых сеанса с интервалом в сутки), представляет собой умеренное стрессорное воздействие, мобилизующее механизмы резистентности мозга грызунов к последующему действию тяжелых форм гипоксии [2]. На макаках, обученных решению задач различия зрительных образов, было продемонстрировано стойкое повышение их рабочей мотивации и работоспособности в эксперименте после воздействия ЗУГГ [3]. Важно отметить, что часть данных получена на одних и тех же макаках в молодом возрасте и спустя 15–16

лет как до воздействия ЗУГГ, так и после него. Отмечено, что с возрастом в экспериментах с выделением значимых зрительных признаков возрастает время между предъявлением стимула и реакцией на него, повышается доля ошибочных ответов на выученном стимуле, учащаются случаи отказа от решения задачи и пр. ЗУГГ-процедура значительно скорректировала эти возрастные изменения в сторону улучшения.

Тестирование кратковременной объектной памяти на этих обезьянах после процедуры ЗУГГ выявило ее упрочнение, что проявлялось в более длительном удержании в памяти выбранного решения, чем до проведения процедуры. Сходные результаты получены и на молодых макаках. Однако у них отмечен сильный индивидуальный разброс как в исходной длительности удержания в памяти принятого решения, так и в степени воздействия ЗУГГ на объектную память.

В настоящее время эксперименты и анализ полученных результатов продолжаются, но уже можно говорить о возможности эффективного применения ЗУГГ-процедуры для коррекции когнитивных функций мозга как у молодых, так и пожилых приматов, а также рассмотреть возможность применения этого метода на людях, с учетом их индивидуальных и возрастных особенностей.

Литература:

1. Дудкин К.Н. И.П. Павлов и нейрофизиология познавательных процессов // СПб.: ИФ РАН. 2007. 295 с.
2. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012, 98(1): 108–126.
3. Беляков А.В., Семенов Д.Г., Самойлов М.О. Опыт исследования и коррекции когнитивных функций макак // Журнал высшей нервной деятельности. 2018, 68(2): 163–175.

*Беляков Александр Витальевич
E-mail: belyakov07@gmail.com*

Возрастное ослабление когнитивных функций макак: обзор современных представлений

А. В. Беляков, Д. Г. Семенов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Изучение нейробиологических механизмов и коррекции возрастного ослабления когнитивных функций (ВОКФ) мозга человека является одной из актуальнейших задач нашего времени. Удобной экспериментальной моделью доклинических исследований выступают макаки-резус. Эти не-

человекообразные приматы в сравнении с человеком: 1) обладают схожей нейроанатомией, 2) демонстрируют естественный процесс ВОКФ, 3) слабо подвержены нейродегенеративным расстройствам, таким как болезнь Альцгеймера, 4) могут выполнять когнитивные тесты, аналогичные тем, которые применяются к людям. В данной работе приводится обзор мировых исследований на эту тему, а также приводятся данные, полученные в Институте физиологии им.И.П. Павлова РАН в последние 30 лет. Для тестирования когнитивных функций используется ряд стандартных тестов: тест на отсроченный ответ для определения пространной памяти, тест на объектную кратковременную память с выбором стимула по ранее предъявляемому образцу, задание отложенного распознавания из растущего массива изображений, тест на лабильность переучивания или сдвига задачи. Способность выполнять последние две задачи наиболее сильно ослабевает с возрастом, что коррелирует с нарушениями в 8–10 полях префронтальной коры и 46 поле средней лобной извилины. В зависимости от ослабления типа кратковременной памяти, структурные изменения могут быть обнаружены либо в медиальных участках височных долей и гиппокампе, либо в префронтальной коре.

Изучение механизмов ВОКФ проводится на множестве уровней от генетического до поведенческого. В частности, на молекулярном уровне изучаются изменения продукции противовоспалительных цитокинов, сдвиги в экспрессии кальций-связывающих белков (калбиндина и парвальбумина), нарушения медиаторного баланса. На морфологическом уровне исследуют изменения объема белого вещества, демиелинизацию волокон и появление вырождающихся аксонов, связанное с изменением плотности и толщины миелинового покрытия, что приводит к снижению скорости передачи импульсов. Нет единого мнения об изменении объема серого вещества и критическом снижении количества нейронов в анализируемых областях коры, но регистрируется перераспределение типов нейронов в пределах микроколонок. Критическую роль в дисрегуляции исполнительной функции мозга большинство авторов отводят нарушению кортико-кортикальных связей.

Следует отметить, что наиболее крупные обзоры на эту тему вышли в 2012 году [1, 2], но за последние 7 лет появилось много новых работ, связанных с ролью микроглии, возможностью картирования синапсов, регистрацией эпигенетических изменений, анализом уровня экспрессии ключевых генов, контролирующих факторы синаптической пластичности, в частности BDNF и т.п..

Различаются и профилактические / терапевтические подходы к коррекции ВОКФ, варьирующие от снижения калорийности пищи до применения ноотропных препаратов различного действия. В рамках наших исследований разрабатывается терапевтическое немедикаментозное воздействие повторяющейся умеренной гипобарической гипоксии [3].

Литература:

1. Hara Y, Rapp P.R., Morrison J.P. Neuronal and morphological bases of cognitive decline in aged rhesus monkeys. // Age (Dordr). 2012. 34(5): 1051–1073.
2. Peters A., Kemper T. A review of the structural alterations in the cerebral hemispheres of the aging rhesus monkey. // Neurobiol Aging. 2012. 33(10): 2357–2372.
3. Беляков А.В., Семенов Д.Г. Стимуляция когнитивных способностей пожилых макак умеренной гипобарической гипоксией. // Успехи геронтологии. 2018. 31(6): 966–972.

Беляков Александр Витальевич
E-mail: belyakov07@gmail.com

Клеточное дыхание как интегральный показатель обонятельной функции

Е. В. Бигдай, В. О. Самойлов, Е. А. Безгачева, Е. П. Вовенко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

По словам Э. Пфлюгера, И.М. Сеченова, И.П. Павлова, биоэнергетические процессы составляют подноготную жизни. Поэтому клеточное дыхание (КД), как терминальный этап биологического окисления, является интегральным показателем функционального состояния организма. Он раньше других отзыается на изменения метаболической активности клетки (Chance, Connally, 1957; Giacobini et al., 1963; Карнаухов, 1971; 1977; Зинченко, 1972). Обонятельное восприятие осуществляется на жгутиках (ОЖ) обонятельных клеток, аксоны которых проецируют в обонятельную луковицу, откуда прямые проекции без таламического переключения направляются в корковые отделы обонятельного анализатора. ОЖ погружены в обонятельную слизь и обладают хемо- и механорецепторной функцией. В наших экспериментах на изолированном обонятельном эпителии крыс линии Вистар полярографическим методом с использованием микроэлектродов установлено, что в обонятельном эпителии (ОЭ) существует почти 4-кратная разница напряжения кислорода (pO_2) между слизью и орошающим раствором, что может свидетельствовать о способности кислорода диффундировать в обонятельную слизь, растворяться в ней, являясь источником для локомоторной функции ОЖ, которой они обладают в отсутствие одорантов. При стимуляции ОЭ пахучими молекулами pO_2 в слизи падает с 41.9 ± 1.9 до 34.3 ± 1.9 мм рт.ст. (среднее \pm SE), т.е. приблизительно на 18%. Можно предположить, что такое падение напряжение кислорода в слизи связано с его потреблением для удовлетворения хемо- и механорецепторной функции обонятельного анализатора. Это предположение подтверждается данными, полученными нами ранее

на ОЭ лягушек (*Rana temporaria*). Методом прижизненного флуоресцентного анализа клеточного дыхания было выявлено, что одоранты активируют клеточное дыхание в обонятельных клетках. Вместе с тем, при ингибировании митохондриального дыхания исчезают и механическая и химическая функции ОЖ. При этом жгутики останавливаются, а реакции обонятельных клеток на пахучую стимуляцию исчезают. Нами также обнаружено, что кратковременное снижение напряжения кислорода во вдыхаемом воздухе изменяет состояние обонятельной сенсорной системы человека как в ее рецепторном аппарате, так в центральном отделе. Таким образом, чтобы информация о запахе достигла центральных отделов обонятельного анализатора, необходимо обеспечить нормальные метаболические процессы в его периферическом отделе. Снабжение химической и механической функций обонятельных жгутиков кислородом из обонятельной слизи может являться предпосылкой для высокой чувствительности и быстрой кинетики процессов обонятельной трансдукции.

Бигдай Елена Владимировна
E-mail: bigday50@mail.ru

Интерфейс мозг–компьютер, воображение движений правой и левой руки, межполушарная асимметрия и личностные характеристики пользователя

Е. В. Боброва¹, В. В. Решетникова¹, Е. А. Вершинина¹, А. А. Гришин¹, А. А. Фролов^{2,3}, Ю. П. Герасименко¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ³Институт трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Системы «интерфейс мозг–компьютер» (ИМК) – стремительно развивающаяся область исследований, получившая применение в реабилитации движений. Воображение движений конечностей, используемое для ИМК, управляемых по сенсомоторному ритму, обеспечивает восстановление и функционально значимую реорганизацию нейронных сетей, пострадавших в результате инсультов или травм. В данной работе изучали зависимость успешности представления движений правой и левой руки от личностных характеристик пользователя ИМК. Проанализированы данные 44 человек (19 мужчин и 25 женщин в возрасте 19–25 лет). Успешность представления движений руки оценивали по точности классификации сигналов мозга, записанных с помощью ЭЭГ (метод CSP). Личност-

ные характеристики определяли с помощью 16-факторного личностного опросника Кеттелла. Показано, что точность классификации состояний мозга при воображении движений правой руки по сравнению с состоянием покоя статистически значимо положительно связано с экстраверсией (фактор $F2$), экспрессивностью (фактор F) и чувствительностью (фактор I). Это означает, что воображение движений правой руки более успешно у экстравертов, чем у интровертов; у более беспечных, спонтанных и экспрессивных, чем у сдержанных, серьезных и погруженных в себя людей; у более чувствительных и интуитивных, чем у жестких, уверенных в себе, серьезных утилитаристов. Точность классификации состояний мозга при воображении движений левой руки по сравнению с состоянием покоя не имеет статистически значимых связей с вышеупомянутыми личностными характеристиками, но значимо связано с радикализмом (фактор $Q1$), высокой нормативностью (фактор G) и отвлеченностью (фактор M). Это означает, что воображение движений правой руки более успешно у скептиков, чем у консерваторов; у игнорирующих правила нон-конформистов, чем у добросовестных послушных моралистов; у практических реалистов, чем у людей, склонных к абстрактным размышлениям. Данные свидетельствуют о необходимости учета личностного профиля при тренировке пользователей ИМК и реабилитации пациентов с нарушениями движений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63), Программы ПРАН П1.43 «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций» № 0134-2018-0005 и гранта РФФИ 16-29-08247 офи-м.

Боброва Елена Вадимовна
E-mail: eabobrovyy@gmail.com

Чреспокожная электрическая стимуляция афферентных входов инициирует локомоторные ответы у децеребрированных кошек

И. Н. Богачева, О. А. Никитин, А. А. Савохин, П. Е. Мусиенко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Исследования последних лет показали, что чреспокожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧССМ) вызывает локомоторные ответы у децеребрированных и спинальных животных, а также у здоровых испытуемых и спинальных пациентов и по эффекту воздействия сопоставима с эпидуральной стимуляцией спинного мозга (ЭССМ). Однако в отличие

от ЭССМ ЧССМ является более щадящим методом, не требующим оперативного вмешательства.

В настоящей работе локомоторные ответы у децеребрированных кошек в остром эксперименте вызывались на одном и том же животном при помощи ЭССМ, а также при помощи чрескожной стимуляции афферентных входов, а именно стимуляцией кожи в области промежности, в области хвоста или кожи нижней конечности. Методика проведения электрической эпидуральной стимуляции в остром эксперименте на децеребрированных кошках детально нами описана ранее [1]. Для чрескожной стимуляции использовали стимулятор «КУЛОН» (ГУАП, Санкт-Петербург). Интенсивность стимуляции составляла 10-100 мА, частота стимуляции 0.3, 1 или 5 Гц. Электромиографическая активность (ЭМГ) мышц задних конечностей регистрировалась биполярно проволочными электродами, вшитыми в исследуемые мышцы. ЭМГ-сигналы усиливались дифференциальным усилителем («A-M Systems» Model 1700) в диапазоне от 30 Гц до 10 кГц и оцифровывались с частотой 10 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя фирмы «National Instrument». При низкочастотной чрескожной стимуляции регистрировались одиночные ответы с латентностью 15-30 мс, что сопоставимо с поздними ответами, полученными при ЭССМ, либо ответы с большим латентным периодом, в широком диапазоне от 40 до 80 мс. При высокочастотной чрескожной стимуляции афферентных входов наблюдалась координированная локомоторная активность нижних конечностей с ритмическим ЭМГ-паттерном. Таким образом, показано, что при помощи чрескожной стимуляции афферентных входов возможно инициировать двигательные ответы при нарушенном супраспинальном контроле.

Литература:

1. Мусиенко П.Е., Богачева И.Н., Савохин А.А., Килимник В.А., Горский О.В., Никитин О.А., Герасименко Ю.П. Инициация локомоторной активности у децеребрированных и спинальных кошек при неинвазивной чрезкожной электрической стимуляции спинного мозга. Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 99(8): 917–927.2013.

Богачева Ирина Николаевна
E-mail: bogacheva@infran.ru

Артериальное давление у крыс при изменении объема и осмоляльности внеклеточной жидкости

А. Е. Боголепова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Система регуляции водно-солевого обмена обеспечивает постоянство объема, осмоляльности и концентрации ионов во внеклеточных жидкостных фазах. Поддержание осмотического гомеостаза тесно связано с регуляцией объема циркулирующей крови и артериального давления (АД), ключевой гормон этой системы у млекопитающих аргинин-вазопрессин усиливает реабсорбцию осмотически свободной воды и оказывает вазоконстрикторный эффект.

Задачей исследования стало изучение влияния на уровень АД у крыс изменения объема, осмоляльности и концентрации натрия в крови при нагрузочных пробах и форсированном диурезе.

Эксперименты проведены на ненаркотизированных самках крыс линии Вистар в соответствии с международными стандартами работы с животными и одобрены этическим комитетом ИЭФБ РАН. Выполнены 4 варианта экспериментов с изменением объема и осмоляльности крови: гиперосмолярная гиповолемия (24-часовая водная депривация), гипоосмолярная гиперволемия (5% пероральная водная нагрузка, ВН), изоосмолярная гиперволемия (5% пероральная нагрузка 0,9% раствором NaCl) и гиперосмолярная гиперволемия (внутрибрюшинное введение 2,5% раствора NaCl в объеме 1,8 мл/100 г массы тела). Раствор фуросемида вводили внутримышечно в дозе 1 мг/100 г массы тела (Лазикс, «Aventis Pharma», Индия). Контрольной группой служили животные после внутримышечной инъекции 0,9% раствора NaCl. Измерение АД производили неинвазивным методом регистрации зависимости объем-давление с использованием хвостовых манжет на двухканальной установке «Coda» (Kent Scientific Co, США) трижды в течение 45 минут после манипуляции. Прирост рассчитывался как разность АД до и после нагрузки или инъекции крысе. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность отличий по отношению к контролю оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента.

Прирост среднего артериального давления (сАД) у крыс контрольной группы составил $9,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. В экспериментах с гиперволемией наиболее заметный прирост сАД ($13,5 \pm 0,8$ мм рт.ст.) происходил на фоне гипертонической солевой нагрузки, при гипергидратации (ВН) он составил $12,3 \pm 5$ мм рт.ст., а у животных с изотонической солевой нагрузкой был ниже, чем в группе контроля – $4,6 \pm 3$ мм рт.ст. После введения раствора лазикса уровень сАД увеличился на $11,7 \pm 3$ мм рт.ст., а у животных на фоне дегидратации вследствие водной депривации прирост составил

$11,5 \pm 1,7$ мм рт.ст. Статистически не выявлено значимых отличий прироста сАД в экспериментальных группах от аналогичного показателя контроля, что позволило сделать вывод об эффективности регуляции поддержания соотношения объема циркулирующей крови и артериального давления в зоне выбранных вариантов эксперимента с различными типами гипотонии и гиперволемических нагрузок.

Работа поддержанна РФФИ (проект №17-04-01027).

*Боголепова Анастасия Евгеньевна
E-mail: bogolepoffa@mail.ru*

Тканевые процессы высших позвоночных и роль гена SRC

Д. А. Боков, Д. Р. Ахметзянова

Оренбургский государственный медицинский университет

К настоящему времени доказана роль фосфорилирующих тирозинкиназ – белковых продуктов гена SRC – в потенцировании неопластической трансформации тканей, где они интенсивно накапливаются [1]. При этом стала очевидна и онкогенная роль функциональной активности гена SRC. Доказано значение его экспрессии в индукции развития, роста и прогрессии, метастазировании опухолей кишечника, молочной железы, поджелудочной железы, головного мозга [2]. При этом, очевидно, актуальна дискуссия о регуляторной роли гена SRC в контроле динамики тканевых процессов. Значимость такой постановки вопроса обусловлена важнейшей ролью тирозинкиназ в машинерии фундаментальных клеточных процессов: пролиферации, дифференцировки, выживаемости клеток, их миграции и других [3].

В настоящем исследовании изучали тканевые процессы перестройки органов иммунитета у птиц (*fam. Anatidae*) в период начала полового созревания: сумки Фабрициуса, селезёнки, железы Гардера. Также анализировались гистогенетические процессы в плаценте, амнионе и желточном мешке крыс *Wistar* на этапах развития данных провизорных органов. Для гистологических исследований материал подвергли стандартной обработке. Срезы органов окрашивались гематоксилином Майера и эозином, метиловым зелёным пиронином, ставили ШИК-реакцию. Осуществили морфометрию и статистическую обработку количественных данных. Экспрессию гена SRC определяли по накоплению в клетках его продуктов. Для этого использовали набор моноклональных антител «Santa Cruz Biotech».

В возрасте 120 суток (начало полового созревания) в рандомной группе

пе уток начинаются статистически значимые процессы инволюции бурсы. При этом в её слизистой оболочке исчезают лимфоидные узелки, складки становятся многочисленными и истончёнными, трансформируется эпителий: из однорядного кубического в ложногногрядный. В селезёнке запускаются периэллипсоидные муфты (аналог мантийной зоны узелков белой пульпы у млекопитающих), уменьшается объём герминативных центров. При этом железа Гардера интенсивно заселяется иммуноцитами (в структуре их скоплений преобладают плазмоциты). Объём таких скоплений возрастает в несколько раз. Орган приспособливается к формированию новых гистионов. Железистый эпителий (ШИК-негативный) десквамируется, а вокруг регионов, заселённых иммуноцитами, разрастается нежелезистый эпителий (ШИК-позитивный). В новообразующемся эпителии интенсивно накапливается метка маркёра экспрессии гена SRC. Все ткани иммунных органов птиц, которые подверглись инволюции, являются SRC-негативными. Развитие плаценты характеризуется значительным объёмом морфогенетических процессов. Так, развитие балочной сети в плаценте крыс связано с новообразованием терминальных балок как отростков промежуточных балок с развитой стромой. При этом в хориональном эпителии при возникновении новых балок выявляется высокий уровень экспрессии гена SRC. В сохраняющихся островках незрелого трофобласта, а также в децидуальной ткани активности гена SCR не выявлено. Также следует подчеркнуть чрезвычайно интенсивное накопление метки маркера в мезенхиме хориоаллантоидной пластинки. в эпителии желточного мешка и амниона.

Таким образом, можно констатировать регуляторную роль гена SCR в контроле тканевых перестроек у высших позвоночных на этапах онтогенеза.

Литература:

1. Irby R., Yeatman T. Role of Src expression and activation in human cancer. *Oncogene*. 2000; 23: 5636–5642
2. Sirvent A. et al. Oncogenic signaling by tyrosine kinases of the SRC family in advanced colorectal cancer. *Am. J. Cancer R.* 2012; 2(4): 357–371.
3. Parsons et al. SRC family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene*. 2004; 23: 7906–7909.

Боков Дмитрий Александрович
E-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru

Формирование пространственно-частотных каналов в онтогенезе

В. М. Бондарко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Развитие зрительной системы в онтогенезе происходит постепенно в течение 18–20 лет. Общепризнанным считается, что обработка зрительных сигналов осуществляется пространственно-частотными каналами зрительной системы (Campbell, Robson, 1968; Blakemore, Campbell, 1969). Каждому каналу соответствует набор пространственных элементов, настроенных на частоту канала. Этими пространственными элементами могут быть «детекторы» полос, краев и решеток, близкие по своим свойствам рецептивным полям нейронов стриарной коры (зрительной области V1). Изменения в пространственно-частотных каналах с возрастом неразрывно связаны с изменениями в образующих их элементах. Посредством функционирования самых высокочастотных элементов происходит опознание изображений небольших размеров, мелких деталей. Ранее было показано, что оценить размеры и характеристики самых высокочастотных элементов можно с помощью измерения остроты зрения и краудинг-эффекта – явления ухудшения восприятия из-за присутствия близлежащих объектов.

У 677 наблюдателей в возрасте от четырех до двадцати двух лет были измерены минимальные размеры для прямоугольных решеток и колец Ландольта, при которых можно было различить их ориентацию. Параллельно проведено исследование по изучению влияния окружающих изображений на опознание этих стимулов (кольца Ландольта окружали полосами, решетки – прямоугольными решетками). Показано, что полученные в исследовании минимальные размеры изображений постепенно уменьшаются с увеличением возраста и достигают взрослого уровня к 8–11 годам для обоих стимулов. Эти возрастные рамки соответствуют морфологическим данным по срокам созревания стриарной коры. У всех наблюдателей отмечено ухудшение опознания стимулов при близком расположении окружения (краудинг-эффект). Максимальные расстояния между стимулами и окружением, при которых происходит ухудшение, для колец Ландольта уменьшаются с увеличением возраста до 11–12 лет, а для решеток – до 14–16 лет. Размеры тормозных зон краудинг-эффекта у детей 4–6 лет примерно в полтора раза превышают минимальный размер изображений, при котором возможно различение их ориентации. Для колец Ландольта зоны становятся примерно равными размеру минимально видимого изображения у наблюдателей с 12 лет, а для решеток зоны равны примерно 0.8 размерам минимальных изображений, начиная с 16 лет. С точки зрения изменений в организации высокочастотных элементов такое поведение соответствует функционированию разных по своим свойствам пространственным элементам: более низкочастот-

ным и широкополосным в младшем возрасте и более высокочастотным и узкополосным у наблюдателей старшего возраста. Весовые функции пространственных элементов у детей младшего возраста хорошо описываются разностью двух гауссиан. Наблюдатели с 11–12 лет оформленные изображения опознают с помощью пространственных элементов с весовыми функциями в виде разности трех гауссиан, а решетки – посредством многопериодных элементов Гabora. Исследования подтверждают модель развития пространственно-частотных каналов зрительной системы в онтогенезе, ранее предложенную Вилсоном (Wilson, 1988) для детей младшего возраста.

Литература:

1. Blakemore C., Campbell F.W. On the existence in human visual system of neurones selectively sensitive to the orientation and size of retinal image // J. Physiology. 1969. V. 203. N 1. P. 237–260.
2. Campbell F.W., Robson J.G. Application of Fourier Analyses to the Visibility of Gratings // J. Physiol. 1968. V. 197. P. 551–566.
3. Wilson H.R. Development of spatiotemporal mechanisms in infant vision. // Vision Res. 1988. V. 28. P. 611–628.

*Бондарко Валерия Михайловна
E-mail: vmbond@gmail.com*

Влияние внимания на опознание зрительных изображений

В. М. Бондарко, М. В. Данилова, С. Д. Солнушкин, В. Н. Чихман

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Внимание способствует выделению признаков изображений, связыванию их в единое целое и выделению объектов из фона в сложных зрительных сценах. В исследовании мы попытались показать, как в определенных условиях наблюдения концентрация внимания влияет на опознавание тестовых изображений в центре поля зрения и на периферии. В экспериментах предъявляли тестовые малоконтрастные кольца Ландольта большого размера длительностью 40 мс, в качестве дистракторов использовали аналогичные кольца Ландольта или кольца без разрыва. На периферии наблюдатели выполняли либо одинарную задачу – опознание только теста (определяли ориентацию кольца Ландольта), находящегося случайным образом справа или слева от точки фиксации на расстоянии 13.2 угл. град., либо двойную задачу – опознание и теста и дистрактора. Местоположение дистрактора менялось в пределах одного эксцентризитета между тестом и точкой фиксации. В случае двойной задачи распределение

внимания может привести к затруднению опознания теста по сравнению с выполнением одинарной задачи. В центре поля зрения использовали другую процедуру. В одном эксперименте тест появлялся с одним дистрактором, находящимся случайным образом слева или справа от теста на разном расстоянии от него. Во втором эксперименте были добавлены два симметрично расположенных по отношению к тесту дистрактора. Предъявление одного дистрактора смещает центр тяжести от центрального теста в пространство между тестом и дистрактором. Известно, что непроизвольное внимание направлено в центр тяжести зрительной сцены. Если распознавание теста в условиях дефицита времени зависит от внимания, то один дистрактор должен сильнее сказаться на опознании, чем два симметричных дистрактора. Используя такую экспериментальную процедуру, мы рассматриваем взаимодействие между эндогенным и экзогенным вниманием в задаче распознавания.

На периферии при всех использованных расстояниях дистракторы достоверно ухудшали опознание тестов и в одинарной, и в двойной задачах. Максимальное расстояние, где наблюдалось ухудшение, равнялось эксцентричеситету стимула. Достоверной разницы между восприятием в одинарной и двойной задачах не было выявлено, что свидетельствует о том, что на периферии в задаче опознания теста внимание итак распределено на всем промежутке предъявления изображений. В фовеа при использовании в качестве дистракторов колец Ландольта распознавание ухудшалось на расстояниях между краями тестов и дистракторов, равных 1.5 диаметра теста, но только при наличии одного асимметричного дистрактора. Во всех остальных случаях распознавание было хуже только для прилегающих тестов и дистракторов. Дистракторы, идентичные по форме тесту, вызывали большее ухудшение распознавания, чем кольца и в фовеа и на периферии. В большинстве случаев наблюдали, когда делали ошибки, называли ориентацию дистракторов. Выполненный анализ ошибок и правильных ответов по идентификации тестов в присутствии различных дистракторов свидетельствует о справедливости модели Тризман и Гелада (Treisman, Gelade, 1980) об интеграции признаков изображений в зоне внимания, которая задается условиями проведения экспериментов, особенно в экстремальных условиях наблюдения, например, при дефиците времени.

Таким образом, мы установили, что зона взаимодействия между тестами и дистракторами зависит, скорее, от экспериментальных условий наблюдения и не имеет фиксированного значения, как утверждает правило Боума (Bouma, 1970) для периферийных стимулов. Необходимо отметить, что для центрального предъявления стимулов больших размеров ранее эффект ухудшения восприятия на таких расстояниях не был зафиксирован.

Литература:

1. Bouma H. (1970). Interaction effects in parafoveal letter recognition // *Nature*, 226(5241), 177–178.
2. Treisman A. M., Gelade G. (1980). A feature-integration theory of attention // *Cognitive Psychology*, 12, 97–136.

Бондарко Валерия Михайловна
E-mail: vmbond@gmail.com

Генетический контроль ритмических моторных функций у дрозофилы

Ю. В. Брагина¹, С. А. Федотов^{1,2}, Н. Г. Камышев¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет

Центральные генераторы моторного паттерна (ЦГМП) – нейронные сети, осуществляющие выполнение ритмических моторных функций у живых организмов. Под генетическим контролем находятся не только процессы формирования и функционирования ЦГМП, но и определенные этапы реализации моторных программ и управления работой ЦГМП со стороны высших отделов центральной нервной системы. Для изучения генетического контроля ритмических моторных функций у дрозофилы мы использовали локомоторный генератор (локомоторная активность) и песенный генератор (песня ухаживания самца). Скрининг коллекции из 1000 *P*-инсерционных линий позволил выявить несколько десятков генов-кандидатов, мутации в которых приводят к нарушению работы и/или управлению работой ЦГМП со стороны высших отделов ЦНС. Большинство выделенных мутаций приводило к замедлению работы моторных генераторов – увеличению интервалов между запусками, снижение длительности сеансов работы ЦГМП. Идентификация генов, которые затрагивают работу одного или обоих генераторов, показала, что они кодируют структурные компоненты мембран и мембранных рецепторов, ферменты и транскрипционные факторы. Большое количество мутаций было обнаружено в регуляторных областях генома, а не непосредственно в генах. Для ряда генов-кандидатов участие в работе ЦГМП было подтверждено с помощью нейро- и тканеспецифичных нокдаунов (снижения или блокировки работы гена методом РНК-интерференции). Обсуждаются роль выделенных и уже известных нейрогенов в работе разных типов ЦГМП и возможные механизмы их взаимодействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

*Брагина Юлия Валерьевна
E-mail: julia_bragina@infran.ru*

Особенности психофизиологических показателей и поведения у студентов разного пола

Е. В. Будкевич, Р. О. Будкевич

Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

Образ жизни студентов как представителей молодежной социальной среды характеризуется нарушением режима сон–бодрствование и гигиенических норм питания. Основные проблемы студентов связаны с отсутствием периодического питания и наличием сменной работы [1].

Целью данного исследования было оценить у студентов как представителей молодежной популяции половые различия психофизиологических показателей и особенности поведения.

У 330 студентов (169 юношей и 161 девушка) в возрасте от 17 до 22 лет оценивали ряд показателей (личностный опросник Айзенка, уровень тревожности по Ч.Д. Спилбергу, тревожность – по Дж. Тейлор и устойчивость к стрессу). Проводили самооценку цикла сон–бодрствование (качество сна, гигиена сна, дневная сонливость, хронотип). Оценивали образ жизни и пищевое поведение (трёхфакторный тест питания – R18). Пробы смешанной слюны из ротовой полости собирали в течение 5 минут с 7 до 11 часов и с 16 до 20 часов. Свободный кортизол слюны определяли иммуноферментным методом, а общую антиоксидантную активность исследовали амперометрическим методом. Полученные данные обрабатывались с использованием пакета «STATISTICA 10.0». Для сравнения независимых групп применялся критерий Манна-Уитни.

Согласно опросу, все студенты отрицали наличие хронических заболеваний, что являлось критерием включения в группу для проведения исследования. Большинство студентов (60,6%) считали свою физическую активность «умеренной» (без занятий спортом). С «умеренной» активностью в группе юношей было 62,1%, а девушек – 59,0%. Регулярно курили 18,5% опрошенных из них среди юношей 21,9% и 14,9% в группе девушек. Систематически употребляют алкоголь (пиво, напитки с крепостью до 15%) – 56,1% респондентов, причем доля юношей и девушек была

равной, соответственно 56,2 и 55,9%. Прием оральных контрацептивов подтвердили 21,1% девушек. По ряду аспектов жизни студентов опрос выявил половые особенности образа жизни студентов. Выявлено наличие опыта сменной работы у 30% студентов. Среди юношей этот показатель был выше (37,9%) чем у девушек (21,7%). Прием биологически активных добавок осуществляли всего 15,8% опрошенных. Доля употребления БАВ в 2,5 раза выше среди девушек (23,0%) в сравнении с юношами (8,9%). Эпизодическое или систематическое ночное употребление пищи отмечено у 53% опрошенных студентов. Девушки чаще «перекусывали» вочные часы (76,4%), чем юноши (30,85%). В пищевом поведении девушек достоверно увеличен фактор эмоционального питания в сравнении с юношами.

В исследуемой группе студентов оцениваемые показатели соответствовали средним значениям и популяционным нормам. Выявлены психофизиологические особенности девушек в форме большего уровня нейротизма и тревожности по сравнению с юношами, что сопровождается, по данным самооценки, снижением устойчивости в ситуации стресса и нарушениями сна (качества сна, гигиены сна, дневной сонливостью). Даные изменения сопровождаются у девушек нарушением суточной динамики кортизола и снижением антиоксидантного статуса слюны. Выявленные физиологические особенности девушек могут рассматриваться в связи с циклической вариабельностью реакций женского организма с более лабильной циркадианной системой. Вероятно, социальные стресс-факторы в условиях специфики образа жизни студентов оказывают большее негативное воздействие у девушек в сравнении с юношами, что оказывает влияние на нарушение здоровья женщин.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00568.

Литература:

1. Будкевич Р.О., Будкевич Е.В. Тревожность, самооценка сна, кортизол и антиоксидантная активность слюны у студентов при эпизодической сменной работе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4–2. С. 21–25.

*Будкевич Елена Владимировна
E-mail: budkevich.ev@yandex.ru*

Влияние хронотипа студентов на показатели высшей нервной деятельности и пищевое поведение

Р. О. Будкевич, Е. В. Будкевич, Т. Н. Банщикова

Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

Хронотип человека проявляется в графике сна и бодрствования, индивидуальных различиях, стиле жизни и психических особенностях. Ранее проведенные исследования установили, что у студентов с наличиемочных перекусов нарушаются физиологические функции [1] и это может приводить к последующему нарушению здоровья. Представлялось интересным выявить особенности ВНД и пищевого поведения у крайних хронотипов.

Обследовали 330 студентов высших учебных заведений Ставрополя в возрасте от 17 до 22 лет. У студентов с крайними хронотипами («совы» / «жаворонки») исследовали различия высшей нервной деятельности (опросник Айзенка EPQ; тесты тревожности Спилберга-Ханина и Дж. Тейлор; тест «Стресс»), оценивали состояние цикла сон-бодрствование (качество сна, гигиена сна, дневная сонливость) и пищевое поведение по трёхфакторному тесту питания (The Three-Factor Eating Questionnaire – R18). Пробы смешанной слюны из ротовой полости собирали в течение 5 минут с 7 до 11 часов и с 16 до 20 часов. Иммуноферментным методом в слюне определяли свободный кортизол слюны и суммарную антиоксидантную активность (САОА) амперометрическим методом по эквиваленту галловой кислоты. Полученные данные обрабатывали с использованием пакета программ «STATISTICA 10.0». Для сравнения независимых групп применяли критерий Манна-Уитни.

Оценка индивидуальных циркадианных особенностей ХТ позволила выявить в исследуемой группе 64% лиц с индифферентным хронотипом («голубей»), 23% – «жаворонки» и 13% – «совы».

Проведено сравнение ВНД крайних хронотипов. У лиц с вечерними предпочтениями в сравнении с утренним хронотипом повышены показатели нейротизма, психотизма, тревожности (по Тейлору и Спилбергу), снижена устойчивость к стрессу, снижены показатели качества и гигиены сна на фоне роста дневной сонливости. Уровень кортизола слюны и САОА утром и вечером достоверно не отличался у лиц с крайними хронотипами. У вечернего хронотипа отмечено отсутствие суточных колебаний кортизола на протяжении дневного бодрствования, а у «жаворонков» околосуточные колебания кортизола регистрировались с повышением утренних значений. Отмечается достоверное повышение САОА утром у «сов». По данным трехфакторного опросника R18, у лиц с вечерними предпочтениями пищевое поведение характеризовалось недостаточным когнитивным сдерживанием и снижением эмоционального питания.

Среди студентов с вечерним хронотипом число лиц, употреблявших алкоголь, выше в 2 раза, а куривших – больше чем в 3 раза. При оценке вкусовых пристрастий показано, что «жаворонки» чаще ставили на первое место сладкий вкус, а «совы» в равной степени – сладкий и солёный. Различий в изменении аппетита при стрессе не выявлено.

Полученные данные могут свидетельствовать о доклинических нарушениях здоровья «сов», что может быть обусловлено факторами образа жизни. Именно вечерний хронотип чаще всего ассоциируется с нарушениями здоровья. Затруднено объяснение механизмов взаимосвязи хронотипов и пищевого поведения, что требует дополнительных исследований. Полученные данные и анализ литературы указывает на сложность выявления зависимости показателей ВНД и пищевого поведения по одной шкале утреннего–вечернего предпочтения и вызывает необходимость использования многомерной оценки хронобиологических различий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00568.

Литература:

1. Будкевич Р.О., Бакуменко О.Е., Евдокимов И.А., Будкевич Е.В. Влияние ночного употребления пищи у студентов на некоторые их физиологические показатели. Вопросы питания. 2014; 83(3):17–24.

*Будкевич Роман Олегович
E-mail: rbudkevich@ncfu.ru*

Стрессоустойчивость, вызванная стрессом в раннем возрасте

И. П. Буткевич, В. А. Михайленко, Е. А. Вершинина, А. В. Протасова, М. К. Астапова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Современные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что стресс в критические периоды развития в определенных условиях может способствовать созданию фенотипа, благоприятствующего переживанию стрессовых ситуаций в дальнейшем (Van Camp et al. 2018). Вопрос о влиянии антидепрессантов в этих условиях особенно интересен, так как стресс изменяет чувствительность к лекарственным препаратам. Имеющиеся противоречия в накопившихся данных по этой проблеме требуют дальнейших исследований (Genty et al., 2018).

В настоящей работе исследовали влияние нового сочетания пренатального стресса и стресса воспалительной боли в новорожденном возрасте на разные типы адаптивного поведения при достижении крысами препу-

берутного периода развития. Кроме того, у этих животных мы оценили влияние на исследуемые типы поведения ингибитора обратного захвата серотонина (5-HT) флуоксетина и агониста 5-HT1A рецепторов буспирона, повторное введение которых осуществляли их беременным матерям, стрессированным в период беременности, для коррекции депрессивного состояния самок и адаптивного поведения потомства. Серотонинергический receptor этого типа является мишенью пренатального стресса; флуоксетин и буспирон осуществляют свое действие через 5-HT1A receptor.

Обнаружено, что пренатальный стресс повысил базальную болевую чувствительность, увеличил болевой ответ на воспалительный агент и уровень тревожно-депрессивного поведения, ухудшил способность к пространственному обучению. Материнские препараты реверсировали влияние пренатального стресса. Полученные новые данные указывают на то, что воспалительная боль, вызванная в первые два дня жизни у пренатально стрессированных крысят, не изменила у них в худшую сторону, как можно было бы ожидать, все исследованные типы поведения в препубертатном возрасте. Более того, боль в новорожденном возрасте предотвратила негативное влияние пренатального стресса: у крыс с комбинацией стрессоров уровень болевой чувствительности в тесте «горячая пластина» и воспалительного болевого ответа в формалиновом тесте достиг уровня болевых ответов у контрольных животных. В этих условиях действие материнских препаратов не проявлялось.

Таким образом, полученные новые данные свидетельствуют о том, что при сочетании пренатального стресса и стресса воспалительной боли повышается стрессоустойчивость при достижении крысами препубертатного возраста, что особенно ярко проявляется в функциональной активности ноцицептивной системы: болевой стресс в раннем возрасте тормозит проноцицептивное действие пренатального стресса. Флуоксетин и буспирон, введенные беременной самке, вызывают антиноцицептивный эффект у пренатально стрессированного потомства, тогда как воспалительная боль у пренатально стрессированных новорожденных нейтрализует действие препаратов. Антиноцицептивное, анксиолитическое или антидепрессивное действие флуоксетин и буспирон демонстрируют у особей с выраженным болевым или тревожно-депрессивным поведением. Результаты поведенческих экспериментов на животных указывают направление изучения механизмов формирования адаптивного фенотипа в условиях сочетания разных типов стресса и позволяют ответить на многие нерешенные вопросы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 17-04-00214а.

Литература:

Van Camp et al. Consequences of a double hit of stress during the perinatal period and midlife female rats: Mismatch or cumulative effect? Psychoneuroendocrinology.

2018. 93:45–55 doi: 10.1016/j.psyneuen. 2018.04.004.

Genty J. et al. The combination of postnatal maternal separation and social stress in young adulthood does not lead to enhanced inflammatory pain sensitivity and depression-related behavior in rats. *PLoS One*. 2018. 13(8):e0202599. doi: 10.1371/journal.pone.0202599.

Буткевич Ирина Павловна
E-mail: irinabutkevich@yandex.ru

Экспрессия β -дефензина 1 в тканях ободочной кишки крысы

Е. Ю. Быстрова, О. Н. Платонова, А. А. Шпанская, К. А. Дворникова, А. Д. Ноздрачёв

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Среди компонентов системы врожденного иммунитета значительный интерес вызывают эндогенные антимикробные пептиды и белки, играющие ключевую роль в обеспечении противоинфекционной защиты организма. За последние два десятилетия идентифицировано более 2000 антимикробных пептидов, полученных из различных видов, включая представителей простейших, растений, птиц и млекопитающих. Также активно исследуются сигнальные пути, вовлеченные в развитие врожденных и адаптивных иммунных ответов и включающие взаимодействие паттерн-распознающих рецепторов, например, TLR (Toll-like receptors) с эндогенными антимикробными пептидами. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о возможности усиления продукции дефензинов вследствие активации TLR [1].

В настоящей работе проведена оценка экспрессии эндогенного β -дефензина 1 (гBD1) в тканях ободочной кишки крысы в норме и в условиях бактериальной эндотоксемии, индуцируемой липополисахаридом *Escherichia coli* (ЛПС), а также предпринята попытка выявления корреляции между экспрессией TLR4 энтеральными нейронами и продукцией указанного пептида. Экспрессию гBD1 в тканях кишки выявляли иммуногистохимически. Оценка интенсивности иммуноокрашивания осуществлялась с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа «LSM 710» (ЦКП «Конфокальная микроскопия» ИФ РАН) и программного обеспечения ImageJ.

Установлено, что β -дефензин 1 преимущественно локализован в области подслизистой основы ободочной кишки и характеризуется конститутивной и индуцибелльной экспрессией. Бактериальная эндотоксемия статистически достоверно увеличивает экспрессию гBD1 через 6 часов, а также через 24 часа после введения ЛПС. Таким образом, она сохра-

няется на повышенном уровне на протяжении минимум 24 часов после введения указанного агента.

Ранее, нами было показано, что у интактных крыс подслизистое нервное сплетение ободочной кишки содержит в 3 раза больше TLR4-иммунопозитивных нейронов по сравнению с межмышечным сплетением, при этом введение ЛПС сопровождается пропорциональным увеличением их числа в обоих сплетениях [2]. В настоящей работе нам не удалось получить четких доказательств экспрессии β -дефензина 1 энтеральными нейронами межмышечного или подслизистого сплетений кишки. Однако, тот факт, что rBD1 также преимущественно локализуется в клеточных элементах подслизистой основы и характеризуется повышенным уровнем экспрессии в ответ на введение ЛПС может косвенно указывать на существование определенной взаимосвязи между экспрессией TLR4 и продукцией β -дефензина 1. В частности, мы не исключаем возможность усиления продукции эндогенных индуцибелльных дефензинов в ответ на введение ЛПС с вовлечением сигнальных путей, ассоциированных с Toll-подобными рецепторами, экспрессирующимися, в том числе, на сенсорных нейронах.

Можно надеяться, что дальнейшее детальное изучение механизмов взаимодействия дефензинов с Толл-подобными рецепторами приведет к лучшему пониманию ранних механизмов воспаления кишечной стенки и будет способствовать развитию новых терапевтических направлений для лечения и профилактики воспалительных реакций при бактериальных инфекциях.

Литература:

1. Vora P., Youdim A., Thomas L.S. et al. β -defensin-2 expression is regulated by TLR signaling in intestinal epithelial cells // J. Immunol. 2004. V. 173(9). P. 5398–5405.
2. Филиппова Л.В., Быстрова Е.Ю., Малышев Ф.С. и др. Особенности локализации паттерн-распознающих и ванилоидных рецепторов в нервных сплетениях кишки крысы // ДАН. 2013. Т. 452, № 3. С. 342-345.

Быстрова Елена Юрьевна
E-mail: helenbys@yandex.ru

Возрастная динамика экспрессии амилоид-деградирующей металлопептидазы неприлизина в отделах головного мозга крыс

Д. С. Васильев¹, Н. Л. Туманова¹, Е. В. Комлева², Н. М. Дубровская¹,
И. А. Журавин¹, Н. Н. Наливаева¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

Патология эмбрионального развития может повышать риск возникновения нейродегенеративных заболеваний в ходе постнатального онтогенеза. В связи с этим активно изучаются механизмы регуляции экспрессии нейрональных генов в раннем постнатальном онтогенезе в норме и после патологически протекавшей беременности. Металлопептидаза неприлизин (НЕП), помимо целого ряда важных нейропептидов, также кatabолизирует амилоидный пептид А β , накопление которого приводит к развитию болезни Альцгеймера. В связи с этим НЕП является перспективной мишенью для терапии болезни Альцгеймера и активно исследуется на зоотропных моделях. Однако возрастная динамика экспрессии НЕП в различных отделах головного мозга в раннем онтогенезе грызунов исследована недостаточно, а на моделях пренатальной патологии она практически не рассматривалась. В нашем исследовании проводился анализ экспрессии НЕП на уровне мРНК и белка в различных отделах конечного мозга крысят из потомства самок, подвергнутых действию нормобарической гипоксии на 14-ый день беременности (3 часа при 7% O₂) по сравнению с потомством интактных самок (контроль). Содержание мРНК НЕП определяли методом ПЦР в реальном времени. Содержание белкового продукта НЕП анализировали методом иммуноблотинга. На Р5 различий между группами экспериментальных и контрольных животных выявлено не было. При этом базовый уровень экспрессии НЕП в ткани обонятельных луковиц и стриатума не менее чем в 2 раза превосходил уровень экспрессии мРНК этого фермента в дорсальном гиппокампе и коре больших полушарий (теменная и энторинальная области). На Р14 базовый уровень экспрессии НЕП в гиппокампе и коре повышался в 1,6 раза относительно 5-суточных крысят, но при этом сохранялось различие в уровне экспрессии НЕП между кортикальными отделами мозга, с одной стороны, и в стриатуме и обонятельных луковицах – с другой. Так, в обонятельных луковицах уровень мРНК НЕП был в 2,7 раз, а в стриатуме в 3,8 раза выше, чем в корковых структурах. У потомства самок, перенесших гипоксию, содержание мРНК НЕП в изученных отделах коры и гиппокампе было ниже, чем в контроле, в то время как в отделах мозга с высоким базовым уровнем экспрессии НЕП (обонятельные луковицы, стриатум) различий между контрольными и экспериментальными животными не наблюдалось. На Р20 различие между группами сохранялось как по содержанию

мРНК НЕП, так и по белку. Таким образом, гипоксическое воздействие на самок крыс в период беременности существенным образом снижает уровень экспрессии НЕП в кортикальных отделах мозга потомства в первый месяц постнатального онтогенеза. У человека подобные изменения могут быть причиной пониженной активности НЕП и накопления А β с возрастом и лежать в основе развития нейродегенерации и когнитивного дефицита.

Поддержано грантом РФФИ 19-015-00232, выполнено в рамках государственного задания AAAA-A18-118012290373-7.

Васильев Дмитрий Сергеевич
E-mail: dvasilyev@bk.ru

Влияние стресса на звукопродукцию у *Drosophila melanogaster*

С. А. Васильева¹, Е. А. Никитина^{1,2}, А. В. Медведева¹, А. В. Журавлев¹, Е. В. Савватеева-Попова¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург

За последние 50 лет сформировался новый значимый фактор окружающей среды – электромагнитные излучения (ЭМИ) антропогенного происхождения. Показано влияние ЭМИ различной интенсивности на все уровни организации живого от клеточного до организма в целом. Помимо электромагнитных излучений антропогенного происхождения на биологические системы оказывает влияние такой стрессорный фактор, как слабое статическое магнитное поле (ССМП). Магнитное поле Земли обладает огромной проникающей способностью во все биологические системы; именно в этом поле происходит генезис всех биологических объектов. Вот почему вопросы, связанные с реализацией различных форм поведения (звукопродукция, обучение и память), в условиях ССМП особенно актуальны [1]. В условиях стресса поддержание баланса компонентов внутриклеточных путей сигнальной трансдукции в нейронах необходимо для обеспечения функционирования организма. LIM-киназа 1 (LIMK1) – ключевой фермент ремоделирования актина – участвует в клеточной сигнализации и узнает белки семейств рецепторов и ионных каналов. Адекватной моделью для исследования воздействия ССМП на индивидуальные особенности генома, реализующихся в когнитивных нарушениях, является дрозофилы. Отвечающие за когнитивные особенности гены дрозофилы на 75% гомологичны таковым генам человека. Мутация *agn^{ts3}* локализована в пределах района 11В X-хромосомы дрозофилы, который

содержит ген CG1848 для LIM-киназы 1. Данная мутация нарушает оборонительное ольфакторное обучение, а также обучение и память при условно-рефлекторном подавлении ухаживания у самцов. Ранее мы исследовали влияние гена *limk1* на поведение ухаживания и звукопродукцию при действии теплового шока [2]. В более поздних работах обратились к изучению роли другого фактора стресса, ССМП, на обучение и память [3]. В последнее время особенное значение придается родительскому происхождению геномов, которое необходимо учитывать для построения прогностических моделей в предиктивной медицине.

В данной работе изучали роль гена *limk1* в родительском эффекте при реализации звукопродукции при действии ССМП. Использовали реципрокных гибридов *Canton-S* × *agn^{ts3}*, *agn^{ts3}* × *Canton-S*. Для получения реципрокных гибридов была использована линия дикого типа *Canton-S*, а также линия *agn^{ts3}*, несущая температуро-чувствительную (ts) мутацию по гену *limk1*. Оценивая параметры звуковых сигналов ухаживания самцов, мы наблюдали изменения паттерна звукопродукции при действии стрессорного фактора ССМП, однако характер изменений был отличен от таковых при действии теплового шока. Полученные результаты свидетельствуют о способности организма изменять врожденные формы поведения при действии разных видов стресса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

Литература:

1. Бучаченко А.Л. Магнито-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине // Успехи химии. 2014. Т.83. № 1. С. 1–12.
2. Никитина Е.А., Каминская А.Н., Молотков Д.А., Попов А.В., Савватеева-Попова Е.В. Влияние теплового шока на поведение ухаживания, звукопродукцию и обучение в сопоставлении с содержанием LIMK1 в мозге самцов *Drosophila melanogaster* с измененной структурой гена *limk1* // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2014. Т. 50. №2. С. 137–147.
3. Васильева С.А., Никитина Е.А., Медведева А.В., Токмачева Е.В., Савватеева-Попова Е.В. Когнитивные нарушения у *Drosophila melanogaster*: влияние гена *limk1* // Материалы Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Современные аспекты интегративной физиологии». 2018. С. 29–30.

*Васильева Светлана Александровна
E-mail: Swetlana.gorohowa@yandex.ru*

Особенности реакции показателей гемодинамики практически здоровых молодых взрослых людей при предъявлении сенсорных стимулов разной модальности

П. С. Вербенко, А. М. Лебедева, О. А. Залата

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

Влияние разного рода сенсорных стимулов на высшую нервную деятельность может вызывать изменение в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы (ССС) человека. Ранее оценивали реакции показателей гемодинамики студентов при предъявлении визуальных стимулов с отрицательным эмоциональным содержанием [1].

Целью настоящей работы было установить особенности в реакции показателей гемодинамики практически здоровых молодых взрослых при предъявлении сенсорных стимулов разной модальности и эмоциональной направленности.

Соблюдая правила биоэтики, выполнили анкетирование 286 студентов-добровольцев с целью определить предпочтаемые в ежедневной жизни музыкальные направления. По результатам анкетирования сформировали 1-ю группу ($n=23$, 19–20 лет), в которую попали респонденты, часто слушающие музыку разного направления (рок, джаз, поп). Результаты тестирования по методике В.В. Бойко позволили сформировать 2-ю группу ($n=20$, 19–20 лет), в которую вошли студенты с преобладанием положительных эмоций в ответ на воздействие стимулов окружающей среды. У добровольцев обеих групп регистрировали показатели гемодинамики (артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС)), затем рассчитывали индексы Кердо и Старра. Во второй части эксперимента студентам 1-й группы предлагалось в течение недели ежедневно перед сном на протяжении 30 минут через наушники прослушивать так называемую «любимую» музыку. Респондентам 2-й группы однократно предъявляли стимульный материал в виде ряда изображений, которые индуцируют позитивный эмоциональный фон по методике «International Affective Pictures System». Затем у всех волонтеров повторно оценивали состояние гемодинамики. Анализ данных проводили методами непараметрической статистики: медианы (Me), перцентили ($p25-p75$), критерий Вилкоксона (W), критерий Мана-Уйтни (U), программа «Statistica 8,0».

Исходные данные состояния гемодинамики практически здоровых молодых взрослых соответствовали возрастной норме. Внутригрупповой анализ выявил статистически достоверное уменьшение значений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД после моделирования эмоционального фона только у студентов 2-й группы (W-критерий: САД, $p=0,05$; ДАД, $p=0,01$), а также урежение ЧСС (W-критерий, $p=0,01$). По динамике индекса Старра обнаружили статистически достоверное улучшение со-

стояния гемодинамики также только у студентов 2-й группы (W-критерий, $p=0,0007$). При оценке вегетативного статуса по индексу Кердо в динамике у молодых взрослых обеих групп не было установлено достоверных изменений (W-критерий, $p\geq0,05$). При этом межгрупповое сравнение показало отличие значений индекса Кердо, который был выше у тестируемых 1-й группы (U-критерий, $p=0,01$), что свидетельствовало в пользу симпатикотонии.

По характеру динамики исследуемых показателей гемодинамики установили, что однократное предъявление визуального стимульного материала, индуцирующего позитивный эмоциональный фон, улучшает функциональное состояние ССС у практически здоровых молодых взрослых. Изменений для показателей гемодинамики студентов после курсового прослушивания «любимой» музыки не обнаружили.

Литература:

1. Залата О.А., Тымченко С.Л., Хмара П.Г., Колесникова И.О., Петлеванный Е.П. Реакция параметров гемодинамики у студентов медиков при просмотре видеороликов, содержащих кадры жестокости и насилия // Сборник тезисов III международного конгресса «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней», 21-23 мая, 2015 г., Санкт-Петербург, С. 62.

Вербенко Полина Сергеевна
E-mail: otospoliv@mail.ru

Распределение парвальбумин-иммунопозитивных нейронов в шейных сегментах спинного мозга кошки

А. А. Вещицкий, Н. С. Меркульева, П. Е. Мусиенко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Парвальбумин – кальций-связывающий белок, принимающий участие в работе систем внутриклеточной регуляции. Кальций-связывающие белки представляют особый интерес при изучении нервной системы, в которой различные типы нейронов экспрессируют разные виды кальций-связывающих белков. Таким образом, данные белки могут выступать в качестве специфических иммуногистохимических маркеров разнородных популяций нервных клеток. В исследованиях спинного мозга млекопитающих парвальбумин проявил себя в качестве маркера некоторых элементов проприоцептивной системы, принимающей активное участие в работе локомоторной системы в целом. Однако эти данные получены в основном при исследовании поясничного утолщения спинного мозга, содержащего все необходимые нейронные структуры для локомоции задних

конечностей. При этом распределение парвальбумин-иммунопозитивных (ПРВ+) нейронов в сегментах шейного утолщения, обеспечивающего двигательную активность передних конечностей, неизвестно.

Исследование проведено на поперечных срезах шейных сегментов (С1–С8) спинного мозга взрослой кошки ($n=2$) с помощью непрямого иммуногистохимического метода. Оценку количественного распределения ПРВ+ нейронов по сегментам и пластинаам осуществляли на оцифрованных изображениях срезов в программном комплексе «Fiji ImageJ».

В сером веществе шейных сегментов спинного мозга ПРВ+ нейроны группируются в кластеры, локализованные: (1) латерально от шейки дорзальных рогов в сегментах С1–С3; (2) в медиальной части пластины VII сегментов С1–С4; (3) в медиальной части пластины VII сегментов С5–С8; (4) на вентральной границе пластин VII и VIII сегментов С7–С8; (5) на границе пластин VII и IX (мотонейронных пуллов) сегментов С7–С8.

Нейроны 1-го типа локализуются в латеральных шейных ядрах, получающих входы от афферентных волокон волосяных фолликулов и ноцицепторов. Вероятно, в данных ядрах ПРВ+ нейроны выполняют релейную функцию и передают поступающую сенсорную информацию в таламус. Нейроны 2-го типа локализуются в яркоокрашенных центральных шейных ядрах, получающих входы от мышечных веретен шеи. ПРВ+ нейроны данных ядер далее передают проприоцептивную информацию в мозжечок и вестибулярные ядра. Нейроны 3-го типа также окружены яркоокрашенным нейропилем и локализуются в сегментах С5–С8 в зонах, аналогичных расположению центральных шейных ядер. Основываясь на морфологии и локализации клеток данных кластеров, полагаем, они также являются составной частью общей проприоцептивной системы, распространенной по всему спинному мозгу. Локализация и морфологические особенности ПРВ+ нейронов в составе 4-го и 5-го кластеров позволяют предположить, что они относятся к клеткам Реншоу (обеспечивающих возвратное торможение мотонейронов), ранее определяемых у грызунов и хищных млекопитающих другим кальций-связывающим белком – кальбиндином, и к Ia-интернейронам (обеспечивающим реципрокное торможение мотонейронов), соответственно.

Таким образом, ПРВ+ нейроны шейного утолщения, по всей видимости, можно поделить на два класса клеток: (1) релейные интернейроны (или пучковые), на которых происходит переключение сенсорной информации разной модальности (аксоны данного класса нейронов дают начало восходящим трактам) и (2) тормозные интернейроны, участвующие в работе локомоторной системы, в частности, сопряжения активности мотонейронов мышц-антагонистов в ходе движения конечности.

Вещицкий Александр Александрович
E-mail: veshchitskiiAA@infran.ru

Влияние агониста TAAR5 α -NETA на поведение мышей линии C57BL/6

Е. П. Виноградова, Н. В. Полякова, Л. Н. Станкевич, В. А. Князева,
Е. С. Дмитриева, А. А. Александров

Санкт-Петербургский государственный университет

Следовые амины, относящиеся к группе эндогенных аминов, структурно и метаболически близки к классическимmonoаминам и гетерогенно распределены по всему мозгу. Они обладают очевидным нейрологический эффектом и могут рассматриваться как нейромодуляторы, а, возможно, и как настоящие нейромедиаторы. Предполагается, что следовые амины вовлечены в реализацию широкого спектра когнитивных и эмоциональных процессов в мозге млекопитающих [Gainetdinov et al., 2018]. В последнее время большое внимание уделяется изучению TAARs (trace amine associated receptor) рецепторов следовых аминов (TAAR1 – TAAR9). Рецепторы следовых аминов (TAARs), относящиеся к классу G-белковых рецепторов, идентифицированы как у человека, так и у позвоночных и беспозвоночных животных. Наиболее подробно исследована функциональная роль TAAR1, в то время как участие TAAR5 в функциях ЦНС и организации поведение изучено крайне слабо [Aleksandrov et al., 2018, 2019]. Наиболее широко TAAR5 представлены в обонятельной системе, кроме того, они выявлены в аркуатном ядре, в миндалине и вентромедиальном гипоталамусе [Gainetdinov et al., 2018].

Целью данной работы было исследование препарата α -NETA, являющегося агонистом TAAR5, на тревожность, двигательную и исследовательскую активность, а также социальное поведение.

Исследование проводили на самцах мышей линий C57BL/6. Для оценки уровня тревожности и двигательной активности использовали тесты – приподнятый крестообразный и круговой лабиринты. Для выявления социального предпочтения применялась трехкамерная установка. Агонист TAAR5 α -NETA 2-(alpha-naphthoyl) ethyltrimethylammonium iodide (ABCAM,US) в дозе 10 мг/кг вводили внутрибрюшинно за 30 минут до первого тестирования.

Было установлено, что через полчаса после введения агониста TAAR5 наблюдается существенное увеличение уровня тревожности ($p \leq 0,0001$), а также увеличение длительности груминга по сравнению с контрольными животными. Двигательная и исследовательская активности снижаются ($p \leq 0,0001$). Наблюдаются двигательные нарушения в форме дискинезии. Через 24 и 48 часов все формы двигательной активности возвращаются к норме. Уровень тревожности остается повышенным и через 48 часов после введения. Введение агониста не оказывало влияния на социальное предпочтение в teste «свой–чужой». Можно предположить, что относительно длительное изменение уровня тревожности и краткосрочное изменение моторной функции обусловлены прямым влиянием α -NETA

на рецепторы следовых аминов в ЦНС (TAAR5).

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований №17-04-00082. «Влияние агонистов TAARs рецепторов на электрофизиологические и поведенческие маркеры шизофрении».

Литература:

Aleksandrov A.A., Knyazeva V.M., Volnova A.B., Dmitrieva E., Korenkova O, Espinoza S., Gerasimov A., Gainetdinov R. Identification of TAAR5 agonist activity of alpha-NETA and its effect on mismatch negativity amplitude in awake rats. Neurotox. Res. Res. 2018. 34:442–451.

Aleksandrov A.A., Polyakova N.V., Vinogradova E.P., Gainetdinov R.R., Knyazeva V.M. The TAAR5 agonist α -NETA causes dyskinesia in mice. Neurosci.Let. 2019. 704:208–211.

Gainetdinov R. R., Hoener M. C., Berry M. D. Trace Amines and Their Receptors Pharmacol. Rev. 2018. 70: 549–620.

Виноградова Екатерина Павловна
E-mail: katvinog@yahoo.com

Транспорт кислорода в микрососудах коры головного мозга крысы при острой этиловой интоксикации

Е. П. Вовенко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Согласно литературным данным острая этиловая интоксикация (при концентрациях этанола в крови выше 3–4%) может приводить к существенному повышению тонуса мозговых сосудов и, соответственно, к ухудшению оксигенации тканей головного мозга (Altura et al., 1983, 1993; Sano et al., 1993). Однако данная гипотеза не получила до настоящего времени прямой экспериментальной проверки.

Задача настоящего исследования заключалась в изучении влияния острой этиловой интоксикации на транспорт кислорода в микрососудах коры головного мозга наркотизированных крыс. С помощью кислородных микроэлектродов было измерено напряжение кислорода (pO_2) на мельчайших артериолах и венулах с диаметром просвета 15–25 μ м и в межкапиллярном пространстве при внутрибрюшинном введении 25%-го раствора этилового спирта до дозы 1, 3, 5 г/кг массы тела.

Обнаружено, что дозы алкоголя 1–5 г/кг не приводят к значимым изменениям напряжения кислорода в коре головного мозга наркотизированной крысы. Диаметр просвета изученных артериол также достоверно не изменился при указанных выше воздействиях.

Выход: острая этиловая интоксикация наркотизированной крысы

до 5 г/кг не приводит к нарушениям кислородного обеспечения коры головного мозга.

Вовенко Евгений Павлович
E-mail: vovenko@infran.ru

Транспорт кислорода при кратковременной окклюзии микрососудов коры головного мозга крысы (микрососудистая модель транзиторной ишемии)

Е. П. Вовенко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Микроинсульты – микроскопические ишемизированные участки коры головного мозга, появляющиеся вследствие разрыва или окклюзии мельчайших артериальных и/или венозных сосудов, – являются одной из важных причин когнитивных нарушений в пожилом возрасте, а также при различных заболеваниях (деменция, болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.).

Основная масса микрососудов коры головного мозга имеет пространственную организацию в виде вертикальной колончатой структуры (радиальные артериолы – капиллярное поле – радиальные венулы) с минимальным количеством анастомозов и коллатералей. Поэтому окклюзия даже одной радиальной артериолы или венулы с большой долей вероятности может привести к снижению pO_2 вплоть до формирования гипоксических участков в тканевой зоне данного микрососуда.

Изучение таких микроинсультов на экспериментальных моделях (животных) стало возможным благодаря развитию методики исследования микроциркуляции с помощью двухфотонной лазерной микроскопии. Данный метод позволяет изучить особенности движения крови в трехмерной микрососудистой сети. Однако измерение напряжения кислорода (pO_2) в зоне микроинфаркта с помощью данного метода весьма затруднительно.

Применяемая нами методика микроэлектродного измерения pO_2 с визуальным контролем за микрообластью измерения (метод прижизненной видеомикроскопии) позволяет измерять pO_2 как на стенке отдельных микрососудов, так и в ткани на различном удалении от исследуемых микрососудов. Временную окклюзию микрососудов (артериол и венул с диаметром просвета не более 30 мкм; теменная область коры головного мозга крысы) осуществляли, вдавливая кончик электрода в стенку микрососуда до полного прекращения кровотока. Регистрируемые у кончика микроэлектрода изменения pO_2 интерпретировались как вклад данного микрососуда

в кислородное обеспечение ткани.

Результаты исследования были получены на 44 артериолах (ср. диам. 16.6 ± 2.2 мкм), 37 венулах (ср. диам. 16.1 ± 1.6 мкм) и 7 капиллярах (ср. диам. 5 ± 0.2 мкм). По характеру изменения pO_2 при окклюзии артериолы и венулы четко разделились на две группы, в зависимости от взаимного (пространственного) расположения других микрососудов относительно исследуемого микрососуда. I-ю группу составили микрососуды, находящиеся на удалении от других микрососудов на расстоянии 30–40 мкм и менее. II-ю группу составили микрососуды, у которых в исследуемой зоне расстояние до других микрососудов составляло 50–60 мкм и более.

Установлено, что окклюзия артериол и венул I-й группы приводит к значимому падению pO_2 в исследуемой зоне без образования гипоксических участков ткани. Окклюзия микрососудов II-й группы приводит к резкому падению напряжения кислорода (в среднем до 9–10 мм рт. ст.) с возможным формированием локальных гипоксических зон. При окклюзии отдельных капилляров напряжение кислорода в исследуемой точке ткани снижалось незначительно и существенно превышало гипоксический порог.

Показана значительная роль венозных микрососудов в кислородном обеспечении коры головного мозга. Даже кратковременное (на 5–10 секунд) прекращение кровотока в венулах приводит к существенному снижению тканевого pO_2 в области данных микрососудов вплоть до формирования тканевых гипоксических зон.

Вовенко Евгений Павлович
E-mail: vovenko@infran.ru

Интегративные механизмы моторного контроля поврежденного спинного мозга и новые стратегии нейрореабилитации двигательных функций

Ю. П. Герасименко

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

В основе регуляции позы и локомоции лежит концепция о том, что мозг генерирует команды на выполнение той или иной моторной задачи, а паттерны активации мускулатуры верхних и нижних конечностей, а также мышц туловища контролируются спинальными нейронными системами. Это делается автоматически в реальном времени на основе информации от proprio- и кожных рецепторов. Остается неясным, как автоматичность спинного мозга может обеспечивать двигательные функции

в отсутствие супраспинальных влияний. Предполагается, что спинной мозг является важным центром обработки сенсорной информации (information-processing) и принятия решения (decision-making center). Кроме того, спинной мозг способен к обучению при тренировке той или иной моторной задачи (experience-dependent). После неполного повреждения спинного мозга часть нисходящих аксонов, которые в норме проецируются к поясничному утолщению и моторным пулам нижних конечностей, прерываются в месте повреждения. Это приводит к значительным изменениям функциональных свойств оставшихся интактных и поврежденных нейронов и их синапсов. Высказана гипотеза, что электрическая стимуляция спинного мозга способствует реактивации неповрежденных нисходящих систем и восстановления их функционального состояния. В докладе будут представлены результаты клинических исследований, демонстрирующих возможности восстановления независимого стояния и самостоятельной ходьбы, а также восстановления произвольной регуляции двигательных функций у пациентов с полным и частичным повреждением спинного мозга при использовании локомоторных и постуральных тренировок в сочетании с электрической стимуляцией спинного мозга. Будет обоснована целесообразность и показана эффективность использования мультисегментарной стимуляции спинного мозга для восстановления функциональных связей головной–спинной мозг, активации нейронных сетей регулирующих движения верхних и нижних конечностей и их взаимодействие.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 16-29-08173-офи-м.

*Герасименко Юрий Петрович
E-mail: gerasimenko@infran.ru*

Автономная регуляция у больных паркинсонизмом во время короткого микрогравитационного воздействия

Л. И. Герасимова-Мейгал, А. Ю. Мейгал
Петрозаводский государственный университет

«Сухая» иммерсия (СИ) – это один из общепринятых способов наземного моделирования микрогравитации [1]. Помимо исследований в области космической медицины СИ применяется для реабилитации пациентов с патологией нервной системы, кровообращения, опорно-двигательного аппарата. Так, показан ее реабилитационный эффект у пациентов с болезнью Паркинсона [2, 3]. Механизмы адаптации гемодинамики

к микрогравитации сложны и не совсем понятны. Поэтому возникает необходимость тщательного контроля состояния организма во время процедуры для предотвращения возможных нежелательных эффектов, таких как ортостатическая гипотензия. Мониторинг гемодинамики особенно важен при проведении сеансов СИ у пожилых лиц и лиц с хроническими заболеваниями.

Целью исследования была оценка кардиоваскулярной реактивности пациентов с болезнью Паркинсона во время СИ с помощью анализа вариабельности ритма сердца (ВРС).

Семнадцать пациентов с болезнью Паркинсона (10 мужчин и 7 женщин в возрасте 51–66 лет, H&Y от 1 до 3) и 10 молодых здоровых людей контрольной группы (6 мужчин и 4 женщины в возрасте 19–26 лет) на основе добровольного информированного согласия прошли 45-минутный сеанс СИ. ЭКГ во втором стандартном отведении, артериальное давление (АД) и ЧСС регистрировали до, на 15-, 30- и 40-й минутах СИ, а также через 5 минут после сеанса. Анализ временных и спектральных характеристик ВРС выполнен на 5-минутных отрезках ЭКГ. Внутригрупповые и межгрупповые различия оценивались на основании непараметрических критериев.

У всех испытуемых АД и ЧСС перед проведением СИ находились в пределах нормальных значений. В течение СИ в группе больных отмечено снижение диастолического АД на 8–10 мм рт.ст. ($p=0,003$) и ЧСС на $10-12 \text{ мин}^{-1}$ ($p=0,006$), в то время как существенных изменений этих показателей у лиц контрольной группы не наблюдалось. Кардиоинтервалограмма у больных характеризовалась сниженной вариабельностью по сравнению со здоровыми людьми, а также низкими значениями мощности компонентов спектра, характеризующих нейрогенную регуляцию ритма сердца (HF и LF). Во время СИ реакция автономной нервной системы в группе пациентов с болезнью Паркинсона характеризовалась повышением значений временных параметров, характеризующих парасимпатическое звено регуляции (SDNN, pNN50, CV), а также HF и LF-компонентов спектра, однако этот ответ был существенно ниже, чем в контрольной группе. В обеих группах в течение СИ отмечено снижение стресс-индекса, особенно выраженное в группе больных лиц.

Таким образом, сохранение оптимальной гемодинамики во время СИ обеспечивается активацией преимущественно нейрогенного звена регуляции (симпатического и парасимпатического). Изменения ВРС у пациентов с болезнью Паркинсона в течение СИ могут объясняться дефицитом нейрогенных (HF, LF) и доминированием метаболических (VLF) факторов в контроле кровообращения, что важно учитывать для безопасного проведения подобных сеансов с целью реабилитации при болезни Паркинсона и других хронических заболеваниях.

Литература:

1. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D., Rukavishnikov I., Kozlovskaya I. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects. *Front Physiol.* 2019. 10:284. doi: 10.3389/fphys.2019.00284.
2. Miroshnichenko G.G., Meigal A.Y., Saenko I.V., Gerasimova-Meigal L.I., Chernikova L.A., Subbotina N.S., Rissanen S.M., Karjalainen P.A. Parameters of surface electromyogram suggest that dry immersion relieves motor symptoms in patients with parkinsonism. *Front Neurosci.* 2018. 12:667. doi: 10.3389/fnins.2018.00667.
3. Мейгал А.Ю., Герасимова-Мейгал Л.И., Саенко И.В., Субботина Н.С., Третьякова О.Г., Черникова Л.А. Влияние «сухой» иммерсии как аналога микрографии на неврологические симптомы при паркинсонизме. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2017. Т. 51. № 7. С. 53-59. doi: 10.21687/0233-528X-2017-51-7-53-59.

Герасимова-Мейгал Людмила Ивановна
E-mail: gerasimova@petrsu.ru

Особенности поиска информативных признаков обезьянами (*Macaca mulatta* и *Hylobates lar*) и детьми дошкольного и младшего школьного возраста

И. Ю. Голубева, Т. Г. Кузнецова, Д. Л. Тихонравов*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; Санкт-Петербург*

Вопрос о том, воспринимают ли приматы одну и ту же стимульную ситуацию одинаково, остается малоизученным. Использование поискового поведения является удачным методическим приемом для сравнительного изучения восприятия окружающего мира/экспериментальной ситуации.

Цель работы – сравнительно-физиологическое изучение особенностей выполнения когнитивных задач, связанных с выявлением информативных признаков макаками (*Macaca mulatta*, 11 особей 3–16 лет, на базе биоколлекции ФГБУН ИФ РАН), гибонами (*Hylobates lar*, 2 особи 4 и 7 лет из коллекции животных СПб ГУП «ЗООПАРК»), и детьми 4–9 лет дошкольного и младшего школьного возраста (46 испытуемых, средняя и подготовительная группы детского сада № 81, и 1-й и 2-й класс общеобразовательной школы № 516). Испытуемые должны были сформировать понятие – подкрепляемый класс объектов – из алфавита стимулов, содержащего десять пар изображений, различавшихся по определенному признаку (обучение), а затем выявить этот признак в новом алфавите стимулов (тест). Испытуемые выполняли несколько задач, в каждой из которых был уникальный информативный признак и свой алфавит стимулов. Использовались образцы задач (Бонгард, 1967) для созда-

ния компьютерных программ, моделирующих зрительное узнавание. Ведущим моментом при выполнении заданий был способ обучения детей и животных решению задачи – *поиска подкрепления*: в лунке под верным стимулом обезьяны находили лакомство, а дети – цветные звездочки. Анализировали скорость обучения и успешность выполнения заданий при тестировании.

Установлено, что как для макак, так и для гиббонов длительность обучения была связана с пониманием общего принципа решения задач. Так, для макак сложными для выявления были первые 1–5 признаков, причем изменение порядка предъявления заданий не изменяло тенденцию, а для гиббонов – первые 7 признаков, при этом в каждой последующей задаче длительность обучения уменьшалась. Выявление разделительных признаков в последних задачах у обезьян осуществлялось сразу, без обучения.

У детей-дошкольников скорость обучения была связана с качеством информативного признака: одни признаки были очевидными, а для выявления других признаков требовался длительный поиск. При этом результативность детей 4–5 лет имела самый широкий разброс, что свидетельствует о неравномерности развития системной организации процесса восприятия в этом возрасте. У школьников значимых различий в скорости выявления разных признаков не выявлено. Характерно, что все второклассники сразу, без поиска, смогли выявить все информативные признаки, а 75% первоклассников испытывали трудности с выявлением первого информативного признака, что может свидетельствовать о том, что они в большей степени ориентированы на получение инструкции, а не на имплицитное приобретение знаний.

Можно предположить, что присущее обезьянам повышенное внимание к окружению способствовало интуитивному пониманию информативного признака через непосредственное восприятие экспериментальной ситуации и опыта получения подкрепления, тогда как дети в большей степени обращали внимание на объект и его свойства, использовали логику и усвоенные правила. Разная степень вовлечения двух систем мышления в процесс выделения значимой информации может быть основой для холистического и аналитического типов познания (Нисбетт, 2011).

Литература:

1. Бонгард М.М. Проблема узнавания / М. М. Бонгард. М.: Наука, 1967. – 320 с.
2. Нисбетт Р., Пэнг К., Чой И., Норензаян А. Культура и системы мышления: сравнение холистического и аналитического познания. Психологический журнал, 2011, том 32, № 1, с. 55–86.

Голубева Инна Юрьевна
E-mail: golubevaiu@infran.ru

О механизмах стимуляции физической работоспособности солями аммония

Н. В. Гончаров, Е. А. Корф, А. В. Новожилов, Е. Р. Никитина, И. В. Миндукшев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Нутрицевтики (биологически активные добавки и компоненты продуктов питания, минералы и метаболиты природного происхождения, не входящие в списки запрещенных препаратов) могут повышать физическую работоспособность путем положительного влияния на баланс сигнальных и метаболических процессов в клетках и тканях организма. Так, применение экстракта зеленого чая (ЭЗЧ) в модели принудительного плавания приводит к повышению выносливости крыс за счет дополнительного участия в работе медленных мышц, адаптация которых сопряжена с повышением экспрессии генов, ответственных за регуляцию баланса ионов кальция [1]. Среди биохимических механизмов адаптации, находящихся в реципрокных отношениях с ионами кальция, процессы генерации и потребления АТФ имеют определяющее значение в условиях как аэробной, так и анаэробной нагрузки. Лактат и аммиак ранее считались побочными продуктами метаболизма, перенос и нейтрализация которых исключительно в печени осуществлялась посредством циклов Кори и аланина. Переоценка роли лактата была произведена достаточно давно, и ныне он рассматривается как важнейший межклеточный энергетический членок и сигнальный агент [2]. В быстрых мышцах повышается экспрессия монокарбоксилатного переносчика 4-го типа (MCT4) для усиленного экспорта лактата, который попадает в эритроциты и медленные мышцы через MCT1. Эритроциты помогают транспортировать лактат от клеток-производителей к клеткам-потребителям, причем роль эритроцитов у тренированных спортсменов повышается. Однако отношение к аммиаку как исключительно токсическому агенту за последние десятилетия практически не изменилось. Наиболее активными его производителями являются органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов – нервная ткань, печень, кишечник, мышцы. В тканях существуют реакции обезвреживания аммиака через образование глутамата, глутамина, аспарагина и карбамоилфосфата. В мышцах генерация аммиака может рассматриваться не только как результат катаболизма аминокислот в качестве источника энергии, но и как компенсаторный механизм для связывания иона водорода и нейтрализации органических кислот (в первую очередь лактата), уровень которых повышается при физической нагрузке, нарушая ионный баланс. В отличие от нетренированных добровольцев, повышение выносливости тренированных спортсменов связано не с повышением $VO_{2\text{max}}$ и окислительной емкости мышц, а с адаптивными изменениями в системе

регуляции баланса Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^- , H^+ и лактата [3]. Роль аммиака в этой системе адаптивных изменений изучена недостаточно, а действие малых количеств аммиака/аммония на физическую работоспособность не изучено вовсе. В модели принудительного плавания мы сравнили эффекты ЭЗЧ и хлорида аммония (ХА), который был апробирован в самостоятельном виде и в сочетании с ЭЗЧ, и выявили стимулирующий эффект ХА, превышающий действие ЭЗЧ. Сравнение разных дозировок двух солей аммония, хлорида и карбоната (КА), на продолжительность плавания и уровень лактата в крови крыс после цикла принудительного плавания позволило установить наиболее эффективные дозы. Эритроциты крыс, принимавших ХА перед нагрузкой, в большей степени подвержены адаптационным изменениям, либо обновление пула эритроцитов у крыс этих групп происходит быстрее.

Работа выполнена при поддержке госпрограммы № AAAA-A18-118012290142-9 и программы Президиума РАН № AAAA-A18-118013190188-5.

Литература:

1. Корф Е.А. и др. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2017; 164(7):10-14.
2. Ferguson B.S. et al. // Eur J Appl Physiol. 2018; 118(4): 69-78.
3. Hostrup M., Bangsbo J. // J Physiol. 2017; 595(9):2897-2913.

*Гончаров Николай Васильевич
E-mail: ngoncharov@gmail.com*

Маркеры эндотелия в диагностике патологических состояний

Н. В. Гончаров^{1,2}, П. И. Попова³, П. П. Авдонин⁴, И. В. Кудрявцев^{5,6},
М. К. Серебрякова⁵, П. В. Авдонин⁴

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.;

³Городская поликлиника № 19, Санкт-Петербург;

⁴Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва; ⁵Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург; ⁶Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Эндотелиальные клетки (ЭК) формируют своеобразный контейнер для крови, площадь которого у человека достигает 6000 м^2 . Это уникальная диффузная ткань, суммарный вес которой равен примерно 700 г, а большая часть (примерно 600 г) образует стенки капилляров. ЭК происходят из мезодермы на ранних стадиях гаструляции. Ювенильные ЭК формируют первичное сосудистое сплетение и дифференцируются в артериальные, венозные, лимфатические и капиллярные ЭК (эмбриональный васку-

логенез). Образование кровеносных сосудов *de novo* имеет место и после рождения за счет эндотелиальных пропротеров костного мозга (постнатальный васкулогенез). Однако более известным механизмом формирования новых кровеносных сосудов после рождения организма является ангиогенез, когда новые ЭК образуются в результате пролиферации уже имеющихся ЭК с той или иной степенью специализации. Наиболее известными морфологическими фенотипами эндотелия являются непрерывный (гематоэнцефалический барьер), фенестрированный (экзокринные и эндокринные железы, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосудистое сплетение, клубочки и субпопуляция почечных канальцев), синусоидальный, или прерывистый (печень, селезенка, костный мозг). Среди характерных маркеров ГЭБ – тканенеспецифическая щелочная фосфатаза, благодаря которой ЭК капилляров головного мозга отличаются от ЭК капилляров других органов. Экспрессия γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и моноаминооксидазы (МАО) также характерна для ЭК микрососудов головного мозга. Напротив, тромбомодулин практически отсутствует в ЭК головного мозга, в то время как в других ЭК его экспрессия отчетливо выражена. ЭК костного мозга экспрессируют *E*-селектин (CD62E) конститутивно, тогда как в других типах ЭК *E*-селектин экспрессируется только при воспалении. Экспрессия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) выражена в ЭК мелких артерий и артериол во всех органах, за исключением почек, в то время как ЭК крупных артерий и вен слабо или совсем не экспрессируют АПФ. Здоровый эндотелий характеризуется сосудорасширяющим фенотипом с высоким содержанием оксида азота (NO) и простациклина (PGI2), а также низким содержанием мочевой кислоты и активных форм кислорода (АФК). ЭК вовлечены в этиологию таких распространенных заболеваний человека, как инсульт, диабет, инсулинерезистентность, болезни сердца, периферических сосудов, опухолевый рост и метастазирование, хроническая почечная недостаточность, ревматоидный артрит и вирусные инфекции. В обычном неактивированном состоянии ЭК экспрессируют молекулы МНС I и РРР для обнаружения РАМР. Воспалительные стимулы инициируют переход ЭК в провоспалительное и прокоагулянтное состояние. В ответ на воспалительные стимулы ЭК экспрессируют молекулы МНС II, презентирующие эндотелиальные антигены иммунным клеткам. Описано также увеличение экспрессии других эндотелиальных маркеров и молекул клеточной адгезии (САМ) после применения АФК или провоспалительных стимулов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-15-00417).

*Гончаров Николай Васильевич
E-mail: ngoncharov@gmail.com*

Влияние аудиогенного киндлинга на активность вазопрессинергической системы у крыс линии Крушинского–Молодкиной

Е. Л. Горбачёва, Е. В. Черниговская, М. В. Глазова, Л. С. Никитина

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Одной из генетических моделей аудиогенной эпилепсии являются крысы линии Крушинского–Молодкиной (КМ), для которых характерно развитие эпилептиформного припадка в результате воздействия акустического стимула. При этом показано, что первичный очаг возбуждения при аудиогенном припадке локализован в стволовой области. Ежедневная экспозиция крыс линии КМ действию звука приводит к возникновению у них миоклонических судорог, в развитии которых принимают участие вовлеченные в эпилептическую сеть структуры лимбической системы мозга и новая кора. Данное явление распространения эпилептической активности из стволовых структур в передний мозг получило название аудиогенного киндлинга и является моделью лимбической эпилепсии (Семиохина et al., 2006).

Было показано, что аудиогенный киндлинг у крыс линии Wistar Audiogenic Rat, являющихся еще одной генетической моделью эпилепсии, приводил к изменениям в уровне диуреза и натрийуреза (Garcia-Cairasco et al., 1994), что может указывать на возникновение нарушений в функциональной активности вазопрессинергической системы вследствие многократных судорожных припадков.

Таким образом, целью данной работы являлась оценка влияния аудиогенного киндлинга на функциональное состояние вазопрессинергической системы у крыс линии КМ. В исследовании были проанализированы две группы крыс линии КМ: контрольные крысы ($n=5$) и крысы, подвергшиеся ежедневным многократным звуковым стимуляциям по протоколу киндлинга (25 предъявлений) ($n=5$). Животные второй группы выводились из эксперимента через 24 часа после последнего судорожного припадка в ходе киндлинга. Уровень мРНК вазопрессина в нейронах супраоптического ядра (СОЯ) гипоталамуса был оценен с помощью метода гибридизации *in situ*. Содержание и распределение нейрофизина II – маркера вазопрессина в нейронах СОЯ и крупноклеточной части паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса и в нейрогипофизе, а также содержание Vglut2 и GAD67 в волокнах, иннервирующих нейросекреторные нейроны гипоталамуса оценивалось с помощью иммуногистохимического анализа.

Мы показали, что аудиогенный киндлинг приводил к повышению уровня мРНК вазопрессина в нейронах СОЯ гипоталамуса, а также к повышению содержания вазопрессин-нейрофизина II в нейронах СОЯ и ПВЯ гипоталамуса. При этом мы не выявили различий в плотности VGlut2 иммунопозитивных волокон, иннервирующих нейроны СОЯ и ПВЯ, у крыс

линии КМ после многократных судорожных припадков. Однако нами было показано понижение плотности GAD67-иммунопозитивных волокон, иннервирующих нейроны СОЯ и крупноклеточную часть ПВЯ гипоталамуса у крыс линии КМ после многократных судорожных припадков, по сравнению с контролем. Содержание вазопрессин-нейрофизина II в волокнах нейрогофиза у крыс линии КМ после аудиогенного киндринга не отличалось от такового у контрольных крыс.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что аудиогенный киндринг у крыс линии КМ вызывает понижение тормозной ГАМК-ergicической иннервации нейронов СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, что сопровождается повышением уровня транскрипции и трансляции вазопрессина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-34-00882).

*Горбачёва Евгения Леонидовна
E-mail: jengorbacheva@gmail.com*

Координация эпигенетических процессов в индукции формирования долговременной памяти

Л. Н. Гринкевич¹, В. Ю. Овчинников², П. Д. Лисачев³, Г. В. Васильев²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, ³Институт вычислительных технологий СО РАН; Новосибирск

Основные трудности изучения молекулярных основ формирования долговременной памяти (ДП) связаны как со множеством сигнальных систем, интеграция которых необходима для успешного обучения, так и многообразием регуляторных процессов, взаимодействующих на уровне генома. Наиболее активно изучаются эпигенетические процессы, а именно, модификация гистонов и метилирование ДНК, а также регуляция экспрессии генов посредством микроРНК (miRNAs). Последний раздел эпигенетики на сегодняшний день является наименее изученным. miRNAs представляют собой высококонсервативные, небольшие, одноцепочечные РНК, способные подавлять до 70% матричных РНК (mRNAs), кодирующих соответствующие белки. ТЕ для огромного количества белков за кодирована miRNA, их убийца. Показана важная роль miRNAs в регуляции развития ЦНС и формировании ДП. Дисфункция ряда miRNAs связана с патогенезом заболеваний, сопровождаемых когнитивными нарушениями, что делает их привлекательными для терапевтических целей. Кроме того, miRNAs, выходя во внеклеточное пространство, могут слу-

жить межклеточными коммуникаторами и потенциально биомаркерами для диагностики болезней. Однако в связи с громадным количеством miRNAs, многообразием их мишней и сложностью устройства ЦНС функции большинства miRNAs остаются неизученными. Важную роль в изучении эпигенетических механизмов ДП играют моллюски, благодаря относительно простому строению ЦНС и достаточно разнообразному поведению. В качестве модели обучения мы используем выработку рефлекса пищевой аверсии у моллюска *Helix*. Нами было показано, что при консолидации ДП у *Helix*, как и у позвоночных животных, происходит интеграция внутриклеточных сигнальных систем, таких как цАМФ-зависимая, MAPK/ERK и P38 – каскады, которые регулируют активность как ТФ, так и эпигенетические модификации гистонов. В настоящее время наше внимание сосредоточено на изучении роли miRNAs в формировании ДП. Для этого мы впервые осуществили секвенирование miRNAs из ЦНС *Helix* с помощью miRNA-seq [данные представлены в NCBI Sequence Read Archive (SRA)]. Проведенный далее биоинформационный анализ показал наличие 96 консервативных miRNAs, в том числе гомологов Mir-9, Mir-10-P1b, Mir-22, Mir-34, Mir-124, Mir-137, Mir-153, играющих важную роль в механизмах пластичности и формирования ДП у позвоночных животных. Наиболее представлено в ЦНС *Helix* семейство MIR-10 (26 различных представителей). Из них miR-10-S5-5p и miR-10-S9-5p – самые высокоэкспрессируемые из всех miRNAs идентифицированных у *Helix*. Более того, как показано нами, семейство MIR-10 принимает участие и в формировании ДП. Экспрессия 9 представителей MIR-10 дифференциально меняется на разных сроках консолидации ДП у *Helix*. Кроме MIR-10, у *Helix* обучением регулируется экспрессия еще 16 различных miRNAs. В эти временные интервалы в ЦНС *Helix* нами наблюдалась также активация регуляторного каскада MAPK/ERK и MAPK/ERK-зависимые эпигенетические модификации гистонов. Полученные данные могут указывать на наличие скоординированности индукции хроматиновых перестроек и экспрессии микроРНК, а также отражать ведущую роль MAPK/ERK в этих процессах. Первые данные о возможности такой интеграции появились в литературе и будут обсуждены в докладе.

В связи со сложностью устройства ЦНС позвоночных животных применение моделей обучения на животных, обладающих простыми нервными системами, для изучения интегративных механизмов формирования ДП является перспективным.

Работа поддержана Программой фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

Гринкевич Лариса Николаевна
E-mail: larisa_gr_spb@mail.ru

Состояние пищеварительных ферментов и системы всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс при экспериментальном диабете типа 2

Л. В. Громова¹, А. С. Полозов¹, Ю. В. Дмитриева¹, Н. М. Грефнер², А. С. Алексеева¹, Е. В. Савочкина¹, А. А. Груздков¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Институт цитологии РАН; Санкт-Петербург

Диабет типа 2 относится к широко распространённой форме патологии. Одним из ключевых факторов, вносящих вклад в развитие гипергликемии при диабете типа 2, является повышенное всасывание глюкозы в тонкой кишке, которое обеспечивается увеличенной экспрессией основных транспортёров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в энтероцитах. Однако эти представления базируются в основном на данных, полученных в опытах *in vitro* и острых опытах *in vivo*, которые не вполне адекватно отражают реальные закономерности функционирования живых систем.

Цель исследования: в опытах на крысах в условиях, максимально близких к физиологическим (в отсутствие наркоза и операционной травмы), оценить всасывание глюкозы, содержание транспортёров SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов и активности ключевых мембранных пищеварительных ферментов при экспериментальном диабете типа 2 и в контроле (в отсутствие диабета).

Методы. Диабет типа 2 у крыс (Вистар, самцы) вызывали введением стрептозотоцина (внутрибрюшинно, 30 мг/кг) после содержания животных в течение 2-х месяцев на высокожировой диете. Всасывание глюкозы в тонкой кишке оценивали по скорости свободного потребления животными, предварительно голодавшими в течение 18–20 часов, 20%-го раствора глюкозы. Содержание транспортеров SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов определяли методами иммуногистохимии и конфокальной микроскопии, активности кишечных пищеварительных ферментов – биохимическими методами.

После введения стрептозотоцина у крыс с диабетом типа 2 в течение 3 недель опытов масса тела не изменялась, тогда как в контроле (введение растворителя препарата) за тот же период наблюдалась её прирост. Всасывание глюкозы в тонкой кишке у крыс с диабетом увеличилось на 28% ($P<0.02$), а в контроле этот показатель не изменился по сравнению с исходным уровнем (до введения препаратов). При этом в группе крыс с диабетом наблюдалась обратная корреляция ($r=-0.83$) между приростом скорости всасывания глюкозы и уровнем интегрального показателя гликемии (площадь под гликемической кривой в тесте на толерантность к глюкозе) у тех же животных. При диабете у крыс была повышена по сравнению с контролем масса слизистой оболочки в кишечнике. В тощей кишке это повышение коррелировало с увеличением

количества энteroцитов на ворсинках. Содержание SGLT1 в апикальной мембране энteroцитов тощей кишки у крыс с диабетом увеличилось, а GLUT2 – снизилось по сравнению с контролем. Наблюдалось повышение в тонкой кишке активностей щелочной фосфатазы и аминопептидазы N и тенденция к повышению активности мальтазы.

Заключение. В опытах на крысах в условиях, максимально близких к физиологическим, впервые показано повышенное всасывание глюкозы в тонкой кишке при экспериментальном диабете типа 2. Установлено, что прирост всасывания глюкозы обратно коррелирует с уровнем гипергликемии. Повышенное всасывание глюкозы в тонкой кишке при диабете типа 2 обеспечивается, по-видимому, за счёт увеличения активного транспорта глюкозы с участием транспортера SGLT1 в энteroцитах (специфический механизм) и численности энteroцитов (неспецифический механизм).

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64) и гранта РФФИ № 18-015-00248.

Громова Людмила Викторовна
E-mail: lvgrom53@rambler.ru

Использование основ физиологии и патологии высшей нервной деятельности для понимания патофизиологических механизмов нервных расстройств в клиниках И.П. Павлова

Л .И. Громова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

6 октября 1931 года приказом № 154 по Институту экспериментальной медицины по инициативе И.П. Павлова и при его активном участии был организован Отдел патофизиологии высшей нервной деятельности человека. Основанием для этого послужил накопленный к тому времени в лабораториях ученого огромный опыт исследований высшей нервной деятельности животных не только в норме, но и при различных патологиях. Павлов считал, что этот опыт может и должен быть применен для правильного и успешного лечения больных нервными и психическими заболеваниями.

При новом отделе были открыты две клиники – нервная (на 15-й линии Васильевского острова при Александровской больнице) и психиатрическая (на 5-й линии на базе больницы им. И.М. Балинского), каждая из которых имела по 25 стационарных мест. При психиатрической клинике была организована лаборатория по изучению высшей нервной деятельности.

ности человека, при нервной клинике – две лаборатории: биохимическая и патофизиология высшей нервной деятельности человека.

Работа лабораторий давала возможность не только постоянно наблюдать за больными в клиниках, но и оценивать изменения их состояния в ходе лечения, своевременно проводить клинико-физиологические и биохимические тесты. Это позволяло активно применять опыт изучения физиологии и патологии высшей нервной деятельности для понимания патофизиологических механизмов нервных расстройств – неврозов и психозов. Сравнивая динамику развития экспериментальных неврозов и последующего восстановления у животных с некоторыми заболеваниями пациентов нервной и психиатрической клиник, Павлов подчеркивал тождество нервных процессов, происходящих в том и другом случае. Впервые в отечественной невропатологии стал проводиться физиологический разбор нервных и психических заболеваний, неврозы стали оцениваться с точки зрения «нервного срыва», были предприняты попытки их лечения продолжительным сном, т.е. глубоким торможением нервной системы и т.д.

По материалам клинико-физиологических исследований Павлов опубликовал несколько статей: «О неврозах человека и животных» (1932), «Проба физиологического понимания симптомологии истерии» (1932), «Чувство овладения и ультрапарадоксальная фаза» (1933), «Проба физиологического понимания навязчивого невроза и паранойи» (1934). В 1934 году был выпущен первый сборник трудов «Павловских» клиник».

Научные заседания в клиниках проводились, как и в лабораториях Павлова, по средам. Практически сразу (с ноября 1931 г.) они стали стенографироваться, и в 1954 году вышло в свет трехтомное издание «Павловские клинические среды» (1931–1936 гг.).

В клиниках работали многие из сотрудников И.П. Павлова: С.Н. Давиденков, А.Г. Иванов-Смоленский, М.К. Петрова, А.О. Долин, Н.А. Крышова, К.С. Абуладзе, В.К. Федоров, Ф.П. Майоров и др.

Громова Людмила Ивановна
E-mail: museum@infran.ru

Интегративная роль нейромодуляторов в эндотелиальной дисфункции при гипоксическом поражении миокарда

В. В. Гросу

Кишиневский государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и часто проявляется в подростковом возрасте у лиц, имеющих генетическую предрасположенность. АГ также является основным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности. К ранним маркерам сосудистых нарушений при АГ относится эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая не только сопровождает АГ, но и рассматривается как ранний фактор риска атеросклероза и атеротромбоза.

Целью проведенного нами исследования было изучение биохимических показателей эндотелиальной дисфункции у больных АГ при наличии хронической сердечной недостаточности. Нами были определены биохимические показатели у 48 больных АГ и контрольной группы здоровых лиц. Были исследованы биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как уровень микроальбумина в моче и уровень молочной кислоты в крови. Микроальбуминурия определялась в утренней порции мочи турбодиметрическим методом на иммунохемилюминисцентном анализаторе (норма до 20 мкг/л). Определение уровня молочной кислоты в крови проводилось с помощью иммуноферментного метода на иммуноферментном анализаторе «Rayto» по стандартной методике тест-системы «Elitech» (Франция).

Результаты: Оценивая результаты проведенного исследования, следует отметить, что биохимические критерии эндотелиальной дисфункции у больных АГ составили уровень микроальбумина мочи $56,8 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), по сравнению с контролем, уровень молочной кислоты составил $5,6 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой. Микроальбуминурия является очень точным и чувствительным маркером ЭД почечных и клубочковых артерий, что является серьезным фактором риска прогрессирования АГ и формирования почечной недостаточности. Увеличение уровня молочной кислоты в крови может играть важную роль в формировании и прогрессировании ЭД у больных АГ и ХСН и может использоваться как маркер доклинического поражения артерии, который определяется инструментальными методами допплерографии диаметра плечевой артерии и определения толщины интимы медией общей сонной артерии.

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной степени эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией на фоне ХСН, которая сопровождалась стойкой микроальбуминурией и высоким уровнем молочной кислоты в крови, что указывало на более

тяжелое поражение микро- и макрососудистого русла при данном клиническом сочетании.

Выеоды: В нашем исследовании мы установили важное диагностическое значение микроальбуминурии и повышение уровня молочной кислоты как биомаркеров раннего поражения эндотелия у больных ХСН. Лечение больных АГ должно быть направлено на коррекцию эндотелиальной дисфункции, что имеет большое значение в контроле динамики прогрессирования патологического процесса и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Гросу Виктория Васильевна
E-mail: victoria.grosu@usmf.md

Интегративная функция левого желудочка при хронической сердечной недостаточности

В. В. Гросу

Кишиневский государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Принято считать, что фракция изгнания (ФИ) левого желудочка сердца (ЛЖ) является интегральной величиной сократительной способности миокарда, поэтому данный показатель широко используется в клинической практике. Действительно, ФИ есть гемодинамическая величина, характеризующая значение объема изгнанной ЛЖ крови по отношению к его диастолическому объему. В связи с тем, что процесс изгнания прямо зависит от сократительной функции миокарда, ФИ должна быть непосредственно связана с механической активностью ЛЖ, отражающей уровень функционального состояния сердечной мышцы. По данным ряда клинических наблюдений установлено, что ФИ не отражает реального функционального состояния миокарда (Mizuno K. et al., 1988), а также зачастую оказывается нечувствительной к проведенному лечению, несмотря на значительный клинический эффект (Lindhardt T.B. et al., 1998; Halvorsen S. et al., 2002). Имеются данные в пользу того, что причина такого противоречия кроется в неточности ультразвуковых методов определения объемов левого желудочка в силу ограниченности информации о геометрии полости сердца по сравнению с «золотым стандартом» – МРТ или радиоизотопным методом.

Целью исследования явилось изучение особенностей интегративной функции левого желудочка при хронической сердечной недостаточности, вторичной артериальной гипертензии.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 52 больных с АГ, (средний возраст – $17,6 \pm 1,2$ лет), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК. Пациенты были разделены на 2 группы, различающиеся по приему медикаментозной терапии: 1-ю группу составили 26 больных, находящихся на монотерапии ингибитором АПФ (Эналаприл), 2-ю группу – 26 больных, получающих комбинированное лечение ингибиторами АПФ (Эналаприл) и диуретиком (Спиронолактон, Фуросемид). Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности артериальной гипертензии, средним значениям систолического и диастолического АД и индексу массы тела. Исходно и через 6 месяцев проводились инструментальные и функциональные исследования: эхокардиография, включающая определение фракции изгнания ЛЖ (ФИЛЖ), относительной толщины стенок ЛЖ (ОТСЛЖ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), а также суточное мониторирование артериального давления. Проводили анализ функциональных ЭКГ-изменений. Интегративная функция левого желудочка оценивалась по систолической фракции изгнания ЛЖ, а также по вышеизложенным параметрам ремоделирования миокарда.

Результаты. По результатам исследования комплексная терапия с применением ингибитора АПФ и диуретика позволяла достичь сопоставимых с монотерапией ингибитором АПФ целевых клинических эффектов: улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, вызывала снижение уровней сердечных белков миоглобина, сердечных ферментов КФК-МВ, ЛДГ1, ЛДГ2, аспартатаминотрансферазы плазмы крови и повышение систолической фракции выброса ЛЖ, что сопровождалось значительными регрессом сердечного ремоделирования, положительно влияла на клиническое течение симптомов ХСН., повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни.

Выводы. Наиболее важными показателями интегративной функции ЛЖ являются параметры систолической функции и соотношение показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ ремоделирования левых отделов сердца, которые могут быть оценены с помощью тканевой допплерэхокардиографии. В сравнении с традиционными инструментальными тестами количественная оценка параметров ремоделирования левого желудочка продемонстрировала максимальную диагностическую информативность.

Гросу Виктория Васильевна
E-mail: victoria.grosu@usmf.md

Физиологические процессы как звено взаимодействия окружающей среды с геномами клеток организма млекопитающих

Е. В. Даев^{1,2}, Т. С. Глинин¹, А. В. Бурнусуз¹, В. Д. Щербинина¹, У. И. Поденкова¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет; ²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Взгляды М.Е. Лобашева на физиологичность процесса возникновения мутаций были выражены в представлении о модуляции последнего нервной системой животных [1]. Таким образом, физиологические процессы можно рассматривать как связующее звено между окружающей средой и геномами клеток многоклеточного организма. Модуляция стабильности геномов клеток жизненно важных органов может вести к генотипспецифичным изменениям общей приспособленности животных, влияя на макроэволюционные преобразования.

На модельном объекте – линиях лабораторных мышей нами установлено, что летучие хемосигналы мочи самок-одиночек линий СВА и CD1 соответственно повышают или не изменяют стабильности генома клеток костного мозга самцов-реципиентов. В то же время хемосигналы мочи сгруппированных самок этих линий ведут к его дестабилизации.

В экспериментах обнаружено, что при переуплотненном содержании самок CD1 в течение более двух недель частота хромосомных нарушений в делящихся клетках их костного мозга составила 4,3%, в то время как у одиночек она была достоверно ниже (3,0%). Интересно отметить, что действие летучих хемосигналов мочи самок-одиночек не изменяло частоты хромосомных нарушений у самцов-реципиентов по сравнению с таковой у контрольных животных. Действие мочи сгруппированных самок повышало уровень хромосомных нарушений в клетках костного мозга самцов-реципиентов с 2,9% (в контроле) до 3,8%. Сходные изменения наблюдали ранее у самцов-реципиентов в линии СВА [2].

Известно, что при переуплотненном содержании у самок мышей, активируется стресс-реакция, происходит удлинение эстральных циклов, замедляется половое созревание, а с мочой начинает выделяться 2,5-диметилпиразин, который сам по себе способен вызывать аналогичные эффекты [3]. Можно полагать, что и в нашем случае сгруппированные самки начинают выделять этот «феромон стресса», который индуцирует наблюдаемые цитогенетические нарушения хромосомного аппарата. Это предположение в равной мере может относиться как к дестабилизации генома клеток самцов-реципиентов, так и к высокому уровню хромосомных нарушений в собственном организме.

Дестабилизация генома клеток внутривидовыми летучими хемосигналами может демонстрировать работу физиологического механизма внутривидовой саморегуляции при действии стрессоров окружающей среды.

С помощью хемокоммуникационного механизма информация о стрессорных изменениях среды может быстро распространяться в больших группах животных и вызывать у них сходные геномные ответы в попытке адаптироваться к новым условиям.

Литература:

1. Лобашев М.Е., Пономаренко В.В., Полянская Г.Г., Цапыгина Р.И. О роли нервной системы в регуляции различных генетических и цитогенетических процессов// Журн. эвол. биохим. и физиол. 1973. Т.9. № 4. С. 396–406.
2. Daev E.V., Glinin T.S., Dukelskaya A.V. Pheromones and adaptive bystander-mutagenesis in mice // In: Radiobiology and Environmental Security (Eds., Mothersill C.E., Korogodina V., Seymour C.B.), 2012. Dordrecht (Netherlands): Springer. P. 153–161. DOI 10.1007/978-94-007-1939-2_14.
3. Jemiolo, B., & Novotny, M. (1994). Inhibition of sexual maturation in juvenile female and male mice by a chemosignal of female origin. *Physiology & Behavior*, 55(3), 519–522. doi:10.1016/0031-9384(94)90110-4.

Даев Евгений Владиславович
E-mails: mouse_gene@mail.ru
e.daev@spbu.ru

Однонуклеотидный полиморфизм в TLR4 и ассоциированные с ним заболевания пищеварительной системы

К. А. Дворникова, Е. Ю. Быстрова, О. Н. Платонова, А. А. Шпанская
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты полиморфизм-ассоциированных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе опухолевых процессов. Доказано, что в результате возникновения однонуклеотидных полиморфизмов в последовательностях ДНК, кодирующих TLRs, происходит нарушение функционирования некоторых ключевых сигнальных путей, и, как следствие, повышается риск развития заболеваний пищеварительной системы. Представленные в литературе сведения указывают на возможность участия TLR4 в опухолевом процессе, поскольку некоторые типы злокачественных опухолей способны экспрессировать данный рецептор. При этом особый интерес представляет выявление роли полиморфизмов TLR4 как фактора риска развития опухоли. Было обнаружено, что полиморфизм в комплексе рецепторов распознавания липополисахарида грамотрицательных бактерий TLR4 (Asp299Gly (+896 A/G), rs4986790) является фактором риска на различных стадиях канцерогенеза желудка, ассоциированного с *Helicobacter pylori* [1]. Носители данного полиморфизма имеют повышенный риск развития

тяжелого воспаления и, как следствие, гипохлоргидрии и желудочной атрофии, которые рассматриваются как наиболее важные предраковые состояния. Однако в настоящее время еще не удалось установить точный механизм воспалительного ответа, приводящего к раку, но полученные данные свидетельствуют об участии TLR4 в воспалительном ответе и возможности его модификации через SNPs, что, в свою очередь, может изменять течение опухолевого процесса [2]. Настоящая работа посвящена рассмотрению современного состояния проблемы, и, в частности, обобщает представленные в литературе сведения о роли полиморфизма генов TLR4 в возникновении ряда заболеваний пищеварительного тракта.

Литература:

1. Hold G.L., Smith M.G., McColl K.E., El-Omar E.M. (2003) A functional Toll-like receptor 4 polymorphism increases the risk of *H. pylori*-induced pre-malignant changes in the stomach. *Gastroenterology*. 124, 18–25.
2. Pandey N., Chauhan A., Neeraj J. (2018) TLR4 Polymorphisms and Expression in Solid Cancers. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 22, 683–702.

Дворникова Кристина Алексеевна
E-mail: 691442@gmail.com

Нейрогенные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы в гипероксии

И. Т. Демченко, С. Ю. Жиляев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Гипероксия относится к техногенным факторам окружающей среды, и физиологические механизмы адаптации к ней неизвестны. Между тем, сердечно-сосудистая система человека и позвоночных животных отвечает на гипероксию вазоконстрикцией, брадикардией и снижением сократимости левого желудочка сердца. Мы предположили, что все названные реакции являются компонентами барорефлекса, регулирующего артериальное давление и кровообращение при гипероксии. Для проверки этой гипотезы проведены исследования на бодрствующих крысах и кроликах, у которых оценивались изменения артериального давления, органного кровотока (в головном мозге, почке и нижних конечностях) и ЭКГ в ответ на дыхание чистым кислородом под давлением 1, 3 и 5 ATA (атмосфер абсолютных). Для изучения афферентных и эфферентных путей гипероксического барорефлекса осуществлялась денервация барорецепторов сино-каротидных зон, перерезка аортальных депрессорных нервов и вагуса. Эффек-

тивность барорефлекторной регуляции оценивалась путем определения коэффициента чувствительности барорефлекса. Исследования продемонстрировали наличие в гипероксии барорефлекса, триггером которого является системная вазоконстрикция, приводящая к повышению артериального давления. Вазоконстрикция при гипероксии возникает за счет связывания эндотелиального оксида азота (NO) супероксиданами с последующей утратой вазодилататорного компонента базального сосудистого тонуса. Барорецепторы в аорте и каротидных синусах с иннервирующими их нервными волокнами идентифицированы как афферентный компонент гипероксического барорефлекса. Bradикардия и снижение сердечного выброса являются следствием сдвига симпато-вагусного баланса в сторону преобладания парасимпатикотонии и уменьшения тонуса симпатического отдела автономной нервной системы. Итак, отличительной особенностью гипероксического барорефлекса является модальность стимула, повышающего артериальное давление. Все структурные компоненты рефлекса (барорецепторы, афферентные и эфферентные пути), похоже, такие же, как и при других стимулах активации артериального барорефлекса. При нормоксической гипероксии эффективность барорефлекса повышается и сохраняется в течении 60 часов, до появления признаков легочной формы отравления кислородом. При 3 ATA O₂ чувствительность барорефлекса выше, чем до гипероксической экспозиции, и поддерживается на таком уровне около 4-х часов. Экстремальная гипероксия (5 ATA) быстро подавляет гипероксический барорефлекс и существенно сокращает время развития кислородных судорог. Активация ГАМК-ergicической системы мозга предохраняет от утраты гипероксического барорефлекса. Следовательно, барорефлекторный механизм в гипероксии реализует адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы, ограничивающие доставку токсической дозы кислорода в организм. Эти реакции, в виде прогрессирующей брадикардии и снижения сократительной способности миокарда, реализуются путем снижения симпатических и увеличения парасимпатических влияний на сердце и периферические сосуды.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН (№ 007-00096-18) и программы Президаума РАН (№ 0132-2018-0011).

Демченко Иван Тимофеевич
E-mail: itdemch@mail.ru

С-пептид проинсулина как регулятор физиологических функций в ЦНС и на периферии

К. В. Деркач, А. О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Молекулы инсулина и С-пептида, которые генерируются при гидролизе молекулы проинсулина вследствие сайт-специфичного протеолиза, способны образовывать гомо- и гетероолигомерные комплексы в секреторных гранулах β -клеток поджелудочной железы, что обеспечивает сохранение инсулином биологической активности. Выдвинута гипотеза о том, что после секреции в кровоток взаимодействия между инсулином и С-пептидом и формирование ими комплексов не прекращаются. Считают, что такие взаимодействия необходимы для повышения биодоступности инсулина вследствие индуцированного С-пептидом его контролируемого высвобождения из комплексов, а также для усиления стимуляции инсулином его сигнальных путей в клетках-мишениях. Установлено, что С-пептид может действовать также и как самостоятельная сигнальная молекула, специфично связываясь с рецептором GPR146. В условиях сахарного диабета (СД) 1-го типа, для которого характерен дефицит инсулина, одновременно развивается и острая недостаточность С-пептида, что неизбежно нарушает сигнальные пути и инсулина, и С-пептида, а также ингибирует потенцирующий эффект С-пептида на регуляторные эффекты инсулина. С использованием экспериментальных моделей СД 1-го типа доказано защитное действие С-пептида на функционирование почечных канальцев и сетчатки глаз, что предотвращает развитие диабетической нефропатии и ретинопатии, а также показан восстанавливающий эффект С-пептида на функции сосудов, что ведет к улучшению микроциркуляции крови и препятствует развитию диабетической кардиомиопатии, микроангиопатии и энцефалопатии. Наибольший интерес представляют эффекты С-пептида на функции ЦНС, причем здесь возможны оба механизма – как потенцирование регуляторных эффектов инсулина в мозге, так и прямое действие С-пептида на его мишени в ЦНС, тем более что рецептор GPR146 интенсивно экспрессируется в различных отделах мозга. Как известно, инсулин оказывает на нейроны мозга нейротрофическое, нейропротекторное и нейромодуляторное воздействие, вследствие чего имеются основания полагать, что и С-пептид вовлечен в эти процессы. Показано, что С-пептид либо самостоятельно, либо потенцируя эффекты инсулина, активирует в нейронах мозга 3-фосфоинозитидные пути, каскад митогенактивируемых протеинкиназ, NO-зависимые каскады, тем самым, контролируя выживаемость и дифференцировку нейронов, улучшает образование межнейрональных и нейроглиальных контактов, а также микроциркуляцию крови в сосудах головного мозга. Однако оста-

ется открытым вопрос о том, как С-пептид проникает в мозг из периферического кровотока. В отличие от инсулина, который транспортируется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с помощью рецептор-опосредуемого эндоцитоза, механизмы транспорта С-пептида не выяснены. При СД 2-го типа, несмотря на повышенный уровень инсулина в крови, его уровень в мозге снижен, что обусловлено нарушением транспорта инсулина через ГЭБ. При СД 2-го типа также развивается гипер-С-пептидемия, но не ясно, как это влияет на уровень С-пептида в ЦНС. В связи с этим актуальной задачей является разработка эффективных путей доставки С-пептида в мозг как при СД 1-го, так и при СД 2-го типов. Одним из таких путей, позволяющих миновать ГЭБ, является интраназальный способ введения С-пептида. Он был апробирован нами при лечении крыс с СД 1-го и 2-го типов, причем С-пептид вводили как отдельно, так и вместе с инсулином. Полученные данные демонстрируют, что наиболее эффективным является совместное введение инсулина и С-пептида в эквимолярных количествах, которое нормализует функциональную активность гипоталамических сигнальных систем, в том числе зависимых от инсулина, вызывает улучшение гликемического контроля и положительно влияет на гормональный статус тиреоидной и репродуктивной систем.

Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 18-015-00144).

*Деркач Кира Викторовна
E-mail: derkatch_k@list.ru*

Преимущества и ограничения применения внеклеточной регистрации для анализа электрогенеза мембранны Т-системы кардиомиоцитов

М. Г. Добрецов, И. В. Кубасов, Д. Е. Бобков*, М. А. Терпиловский

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, *Институт цитологии РАН; Санкт-Петербург*

Исследование электрогенеза мембранны Т-системы (системы инвагинаций, *t*-трубочек, поверхностной мембранны миоцита внутрь клетки, обеспечивающей синхронность и мощность мышечного сокращения) кардиомиоцитов имеет критическое значение для понимания обеспечения сердечной деятельности в норме и при патологии. До недавнего времени, однако, не существовало простых методов такого исследования. Рутинно используемая электрофизиологическая регистрация с помощью крупных внеклеточных электродов и внутриклеточная регистрация характеризуют интегральную электрическую активность агрегатов

клеток или всей цитоплазматической мембранны клетки, соответственно, без возможности дискриминации электрогенных механизмов, локализованных в суб-мембранных компартментах. Кроме того, эксперименты с внутриклеточной регистрацией токов или потенциалов обычно проводятся на изолированных из нормального окружения клетках сердца, что еще более ограничивает интерпретацию результатов этих исследований. Оптико-флуоресцентные исследования с использованием потенциал-чувствительных мембранных красителей также требуют изоляции клеток и трудоемки. Недавно апробированный нами в экспериментах на изолированном сердце метод внеклеточной регистрации потенциалов действия (ПД) с использованием стеклянных электродов с тонким кончиком (наружный диаметр – 2–5 микрон) представляется подходом, который позволяет эффективное преодоление многих из ограничений других методов, перечисленных выше. Этот метод основан на том, что при достаточно высоком сопротивлении контакта кончика электрода с тканью, сигнал, регистрируемый внеклеточным электродом, в основном отражает активность ионных каналов и электрогенных транспортеров, локализованных в «патче» мембранны, находящейся непосредственно под электродом (площадь 1.4 и 9 мкм^2 для электродов с наружным диаметром кончика 2 и 5 мкм соответственно). Так, и учитывая, что, Na^+ -каналы и Ca^{2+} -каналы L -типа представлены в основном на поверхностной мемbrane и мемbrane Т-системы, соответственно, при случайном расположении таких электродов на поверхности кардиомиоцита форма внеклеточно-регистрируемого сигнала должна различаться в зависимости от числа выходов t -трубочек под электродом. Результаты электрофизиологических и оптикофлуоресцентных экспериментов и данные компьютерного моделирования хорошо согласуются с этим предсказанием. Другие позитивные стороны такого подхода – возможность локальной подачи к участку регистрации различных фармакологически активных веществ (через регистрирующую пипетку), возможность множественной регистрации в разных сайтах препарата без смены электрода и возможность регистрации от индивидуальных клеток в составе многоклеточного препарата. В данной работе приводятся примеры применения метода в экспериментах на изолированном сердце крысы, а также обсуждаются ограничения, которые надо учитывать при использовании этого подхода.

Добрецов Максим Георгиевич
E-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

Пренатальная гипоксия изменяет восприятие запахов у крыс

Н. М. Дубровская, Н. Н. Наливаева, О. С. Алексеева, А. А. Кондратенко, И. А. Журавин

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Обоняние играет важную роль в жизни животных и человека, так как запаховые стимулы даже в малых концентрациях могут запускать различные поведенческие реакции. Накопленные в мировой литературе данные свидетельствуют о том, что нарушения в обонятельной системе и ее связях с другими участками мозга являются как атрибутом нормально стареющего мозга, так и ранними признаками развития болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезней Паркинсона и Хантингтона (Barresi et al, J Neurol Sci, 2012, 323: 16–24). О важной роли обонятельной системы в развитии деменции и патогенезе болезни Альцгеймера свидетельствует большое число исследований. Разработан целый ряд моделей, в частности, с использованием бульбэктомированных крыс и мышей, у которых имеют место ускоренный амилоидогенез и развитие нейродегенерации (для обзора см.: Гуляева и др., Биохимия, 2017, 82: 1427–1443). В наших исследованиях было показано, что пренатальная гипоксия у крыс может рассматриваться в качестве зоотропной модели ранних стадий нейродегенеративных заболеваний человека (Журавин и др., 2014, глава в кн.: «Нейродегенеративные заболевания – от генома до целостного организма», М.: Научный мир, 2014, с. 421–439). Поэтому целью данной работы была проверка гипотезы о том, что пренатальная гипоксия может нарушать обонятельную чувствительность у старых крыс. У крыс-самцов линии Вистар (в возрасте 12–18 месяцев) как интактных, так и перенесших пренатальную гипоксию (7% O₂, 3 часа на E14) мы проверяли запаховые предпочтения и успешность поиска пищи. Впервые было обнаружено, что крысы, перенесшие пренатальную гипоксию, по сравнению с интактным контролем того же возраста менее успешны в поиске пищи и не отдают предпочтение запаху валерианы, обладающему феромональным эффектом и несущим важную информативную нагрузку для грызунов. Выявленные нами изменения в восприятии запахов у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, могут быть причиной изменений в поведении животных, в том числе и половом, в ходе всего постнатального онтогенеза. Они также свидетельствуют о нарушении обонятельной сенсорики, вызванном пренатальным стрессом, что может приводить к целому каскаду нарушений нейрональной пластичности мозга. Более того, выявленные нами изменения обоняния у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, доказывают правомочность использования этой модели для изучения нарушений, наблюдаемых на разных стадиях нейро-

дегенеративных заболеваний у человека и сопровождающихся снижением обоняния.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-015-00232.

*Дубровская Надежда Михайловна
E-mail: ndub@mail.ru*

Стресс и геном: исследования на линиях крыс с различной возбудимостью нервной системы

Н. А. Дюжикова¹, М. Б. Павлова¹, Е. В. Даев^{1,2}, А. С. Левина¹,
Д. А.-А. Хлебаева¹, А. И. Вайдо¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет

Исследование влияния психоэмоционального стресса на структурно-функциональные характеристики генома, лежащие в основе формирования адаптивных и патологических реакций клеток головного мозга и периферийных органов на стресс – актуальная задача интегративной физиологии. В связи с этим представляется перспективным использование генетических моделей, в частности, селектированных по конкретному физиологическому признаку, характеризующему функциональное состояние нервной системы – величине порога возбудимости, линий крыс с предрасположенностью к развитию постстрессорных тревожно-депрессивных патологических состояний.

Изучали влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС) на состояние генома клеток-мишеней (его дестабилизацию) в медиальной префронтальной коре, гиппокампе и костном мозге по иммуногистохимическим и цитогенетическим показателям с учетом генетически детерминированных различий по возбудимости нервной системы крыс селектированных линий ВП и НП (высокий и низкий пороги возбудимости нервной системы, соответственно). Показано возрастание числа клеток с иммуноположительной реакцией к гамма H2AX (phospho S139) – маркеру двойных разрывов ДНК в постмитотических нейронах медиальной префронтальной коры и уровня хромосомных aberrаций в активно пролиферирующих клетках костного мозга в разные сроки после ДЭБС у крыс как высоковозбудимой, так и низковозбудимой линии. В зубчатой извилине гиппокампа в ответ на ДЭБС выявлено избирательное повышение иммунореактивности клеток к гамма H2AX (phospho S139) только у крыс линии ВП. Степень возрастания уровня хромосомных aberrаций в клетках костного мозга в ответ на ДЭБС была также выше

у низковозбудимых крыс линии ВП по сравнению с НП. При этом межлинейных различий в спонтанном уровне двойных разрывов ДНК и хромосомных аберраций выявлено не было. Полученные данные вносят вклад в понимание механизмов чувствительности/устойчивости к стрессу на уровне целостности и функциональной активности генома в ЦНС и периферийных органах, важны для выявления персонализированных факторов риска, связанных с генетически детерминированными характеристиками нервной системы и ее функциональным состоянием.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 гг. (ГП-14, раздел 65) и при частичной финансовой поддержке по Программе ПРАН П142 (0134-2018-0003).

Дюжикова Наталья Алексеевна
E-mail: dyuzhikova@mail.ru

Проявление стимул-специфической адаптации в реакциях нейронов высших слуховых центров мозга мыши

М. А. Егорова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Реакции организма на новую сенсорную информацию (в том числе ориентировочные реакции) представляют собой сложный интегративный процесс, обеспечение которого требует вовлечения различных систем мозга. Несмотря на жизненную важность реакций на «новизну», нейронные механизмы, ответственные за обнаружение девиантных внешних стимулов, полностью не раскрыты. Для решения данной проблемы нами выполнено нейрофизиологическое исследование стимул-специфической адаптации нейронов слухового центра среднего мозга и первичных областей слуховой коры домовой мыши (*Mus musculus*). Мышам предъявляли на фоне адаптации к последовательности из четырех идентичных тональных сигналов, имитирующих структуру серий криков дискомфорта мышат, пятый стимул, отличающийся от первых четырех только по частоте. У половины исследованных нейронов как в центральном ядре заднего холма среднего мозга, так и в первичных полях (A1 и AAF) слуховой коры это приводило к освобождению от адаптации в ответах на пятый стимул, т.е. величина ответа на пятый стимул превышала ответы на второй–четвертый стимулы. Максимальная выраженность эффекта наблюдалась при частоте пятого стимула, отстоящей на 0.2 октавы от характеристической частоты нейрона. Сопоставление границ возбудительного рецептивного поля нейрона

и величины его ответа на пятый стимул в серии показало затухание ответа с приближением частоты пятого стимула к границам области возбудительного ответа нейрона.

Очевидно, что продемонстрированный эффект является нейрофизиологической основой выделения организмом новой сенсорной информации из окружающего информационного континуума. Такая стимул-специфическая адаптация нейронов слухового центра среднего мозга играет фундаментальную роль в реакциях на новизну, в том числе в ориентировочных реакциях на звук.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-015-00188) и федERALного бюджета по госзаданию на 2018–2020 годы (№ регистрации темы AAAA-A18-118013090245-6).

Егорова Марина Александровна
E-mail: ema6913@yandex.ru

Особенности восприятия в условиях речевой конкуренции у школьников с различным психоэмоциональным статусом

В. О. Еркудов¹, Е. А. Огородникова², А. П. Пуговкин¹, И. В. Сергеев², С. П. Пак², Т. Н. Сляпцова³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; ²Институт физиологии им. И.П. Паэлова РАН, ³Средняя общеобразовательная школа № 225 Адмиралтейского района Санкт-Петербурга [ЛНМО «Биотоп»]; Санкт-Петербург

Процесс адаптации детей к образовательной среде сопровождается формированием у них тревожных состояний, сочетающихся с изменением регуляции сердечной деятельности [1]. Увеличение тонуса симпатической нервной системы с изменением кардиоритма при развитии психоэмоционального напряжения определяет возможность скринингового анализа параметров вариабельности сердечного ритма (BCP) в качестве маркера данного состояния школьников [2]. Такой анализ применим и к психофизическому тестированию восприятия конкурирующих (одновременное произнесение) речевых сигналов – условной модели ряда учебных ситуаций. Сопоставление характеристик BCP и слухового анализа при выделении и распознавании слов целевого диктора представляется актуальным в связи со статистикой проявления трудностей обучения и дефицита избирательного слухоречевого внимания в условиях растущей визуализации информации с применением цифровых технологий.

В исследовании приняли участие 44 школьника в возрасте 13–16 лет.

На основе анализа фотоплетизмограмм оценивали показатели ВСР и выделяли группы с преобладанием тонуса симпатической (ПТСНС) или парасимпатической (ПТПНС) нервной системы [2]. Для оценки характеристик слухового анализа использовали тест «Речевой коктейль» (ИФ РАН, СПбНИИЛОР) [3], в рамках которого требовалось выделить и распознать слова, произнесенные целевым голосом – женским (1-я серия), мужским (2-я серия). Фиксировались правильные и ошибочные ответы, пропуски и время реакции. Сравнение показателей ВСР и времени реакции на звуковой стимул в независимых выборках (ПТСНС, ПТПНС) проводили с применением U-критерия Манна-Уитни. При анализе совокупности ответов оценивали однородность их распределений в группах сравнения (точный критерий Фишера).

По результатам измерений определено соотношение испытуемых с ПТСНС 0,16 (0,07; 0,31) и ПТПНС 0,84 (0,69; 0,93) в группе обследования. Показано также, что в отношении женского голоса распределение правильных распознаваний, ошибок и пропусков ответа не было однородным и значимо отличалось в группах ПТСНС и ПТПНС. При восприятии мужского голоса распределение было однородным и ответы не зависели от преобладания тонуса вегетативной нервной системы. При этом пол испытуемых значения не имел.

В целом, выявлена связь между психоэмоциональным статусом школьников и результатами их тестирования в условиях речевой конкуренции, подтверждающая важную роль голосовых характеристик в восприятии речи и идентификации диктора. При этом зависимость от преобладания тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы получена только в отношении женского голоса. Это может быть обусловлено рядом факторов – от естественного взаимодействия в период раннего онтогенеза до подавляющего представительства женщин в педагогике. Результаты отражают сложные взаимосвязи процессов биологической и социальной адаптации ребенка к различным условиям среды и образу жизнедеятельности, а также свидетельствуют о целесообразности комплексной оценки психоэмоционального состояния школьников в условиях их обучения.

Литература:

1. Литвиненко Н.В. Школьная тревожность как показатель нарушения адаптации школьников к образовательной среде // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 627.
2. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. 255 с.
3. Огородникова Е.А., Королева И.В., Пак С.П. Способ реабилитации и развития слухоречевой функции у пациентов с кохлеарными имплантами. Патент на изобретение. RUS 2342109 20.06.2007.

*Еркудов Валерий Олегович
E-mail: verkudov@gmail.com*

Последние достижения в биологии сна

Ирина В. Жданова

CEO, *BioChron LLC, Boston, MA, USA*

Феномен сна, включая его роль в нормальных когнитивных функциях, настроении и физической работоспособности, был по достоинству оценен на протяжении тысячелетий. Однако примечательно, что основная функция сна остается загадкой для современной науки. Нам еще предстоит выяснить, почему мы спим. Тем не менее, последние несколько десятилетий привели к значительному росту новых данных о процессе сна как таковом, его регулировании с использованием гомеостатического механизма и циркадных часов. Исследования на млекопитающих позволили лучше понять мозговые механизмы сна, роль отдельных структур и ядер мозга в инициации медленного (NONREM) и быстрого (REM, Rapid Eye Movement) сна, и переходов между этими фазами единого процесса. Появление новых моделей на животных в исследованиях сна, от зебрафиш до дрозофилы и даже *C. elegans*, в настоящее время помогает расшифровать молекулярные механизмы сна. Новый термин «sleep in a dish» отражает новые подходы к изучению сходных со сном процессов в нейронных ансамблях или активных нейронных сетях *in vitro*. Наконец, всплеск математического моделирования процессов сна и их взаимодействия с другими физиологическими процессами вселяет оптимизма, что загадка основной функции сна скоро будет раскрыта.

Ирина В. Жданова
E-mail: irina.zhdanova@bio-chron.com

Характеристика качества сна в конце учебного года у школьников и студентов с разным уровнем тревожности

А. В. Жукова, Л. Р. Кашкá, А. С.-А. Халилова, А. А. Слюсаренко

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь

Студенты младших курсов и школьники старших классов – группа лиц, пребывающая во внешних условиях, характеризующихся высоким уровнем учебного стресса. Установлено, что значительная часть студентов и школьников испытывает временные или постоянные трудности, связанные с нарушением качества ночного сна [1–2]. Мониторинг психофизиологического состояния обучающихся, обеспечение в меру приемлемых усло-

вий учёбы и помошь в гармоничном переходе от школьного образования к вузовскому могут значительно повысить эффективность получаемого образования и выживаемость знаний в будущем.

В конце учебного года тестировали группу учащихся разного уровня обучения: школьников впускного класса ($n=43$, $16,3\pm0,6$ лет) и студентов младших курсов ($n=73$, $19,0\pm1,25$ лет). С помощью опросника Спилбергера-Ханина у респондентов определяли уровень тревожности, личностной (ЛТ) и ситуационной (СТ). Для оценки показателей качества сна использовали Шкалу сонливости Эпвортта и Питтсбургский тест качества сна, хронотип определяли посредством теста Хорна-Остберга. Для оценки влияния уровня тревожности на характеристики сна всех учащихся разделили на две группы. В первую вошли школьники и студенты с умеренным уровнем тревожности ($n=78$; $17,9\pm1,68$ лет), а во вторую – с высоким уровнем тревожности ($n=38$; $18,2\pm1,69$ лет). Для анализа данных применили непараметрические методы статистики (медианы (Ме), перцентили (р25-р75), критерий Манна-Уитни (U), коэффициент Спирмена (г)), программа «Statistica 8.0».

Независимо от уровня тревожности, уровень дневной сонливости всех учащихся находился в пределах высоких значений (Ме=7,0 балла; 5-10). В обеих группах были отмечены серьезные нарушения эффективности сна (Ме=3,0), а индекс качества сна указывал на существенные проблемы в качестве сна (Ме=9,0; 7-11). Результаты корреляционного анализа показали, что во всей группе СТ была взаимосвязана с сонливостью ($r=0,24$; $p=0,03$), а ЛТ – с возрастом ($r=-0,23$; $p=0,04$) и показателем дневной дисфункции сна k7 ($r=0,25$; $p=0,03$).

Межгрупповой анализ по уровню тревожности обнаружил достоверно более высокий уровень сонливости ($p=0,000$) и дневной дисфункции сна ($p=0,05$) у респондентов, с высоким уровнем тревожности. В группе с низким уровнем тревожности ЛТ была прямо взаимосвязана с длительностью засыпания ($r=0,23$; $p=0,04$) и с показателями нарушений сна ($r=0,25$; $p=0,02$). В группе с высоким уровнем тревожности ЛТ была обратно взаимосвязана с показателем хронотипа ($r=-0,35$; $p=0,02$).

Таким образом, вне зависимости от уровня тревожности, у всей группы учащихся разного возраста и уровня обучения имели место выраженные нарушения эффективности сна, что может быть связано с активной подготовкой к экзаменам в конце учебного года. У школьников и студентов с низким уровнем тревожности имела место опосредованность качественных характеристик сна уровнем более устойчивой черты личности – личностной тревожности. У учащихся с высоким уровнем тревожности личностная тревожность была взаимосвязана только с хронотипом. Характер связи предполагает, что индивиды с высоким уровнем личностной тревожности относятся к вечернему хронобиотипу – «сова».

Литература:

1. Залата О.А. Качество сна и тревожность у студентов-медиков в начале и конце учебного года // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7 – № 3. – С. 22–28.
2. Коломейчук С.Н., Теплова Л.И. Качество и параметры сна у школьников // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2017. – № 11(117). – С. 92–96. DOI: 10.17116/jnevro201711711292-96.

Жукова Анна Вячеславовна
E-mail: annataisia@yandex.ru

Неопределенность распознавания мимики человеком и искусственной нейронной сетью

О. В. Жукова¹, Е. Ю. Малахова¹, П. П. Васильев¹, В. А. Фокин², А. В. Соколов²

¹Институт физиологии им И.П. Павлова, ²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; Санкт-Петербург

Цель исследования – провести сравнительный анализ возможностей биологических и искусственных нейронных сетей при распознавании мимики в неопределенных условиях принятия решения.

Методика. В нейрофизиологической серии исследования приняли участие 24 испытуемых (8 мужчин и 16 женщин). Использовали фМРТ-сканирование всего головного мозга на 1.5Т MR-сканере «Symphony, Siemens», с градиентами 40 мТл/м. Процедура стимуляции включала предъявление лиц с неопределенной (фазы 1 и 3) и с очевидной (фазы 2 и 4) мимикой и поворотом головы. В нейротехнологической серии исследования для реализации процесса распознавания эмоций при помощи искусственных нейронных сетей была выбрана сверточная архитектура, имеющая функциональные сходства с центральным зрительным путем – VGG Face. Было проведено переобучение нейронной сети на датасете меньшего размера, включающем в себя изображения виртуальных и реальных лиц с очевидной и неопределенной мимикой, повернутых в разные стороны.

Результаты. Проведен сравнительный анализ возможностей распознавания улыбки человеком и искусственной нейронной сетью в условиях неопределенности. Методом функциональной магнитно-резонансной томографии исследованы основные паттерны мозговой активности. Показано, что зависимость между комбинацией и величиной возбуждения на сетчатке и принятием решения не так однозначна. Перестройка биологических нейронных сетей определяется самой задачей, стимулами –

изображениями, их физическими, геометрическими и семантическими характеристиками, и, наконец, структурами глаза и зрительного мозга. Благодаря тому, что в основу искусственных нейронных сетей заложены некоторые особенности, заимствованные в живых зрительных системах, были получены практически схожие результаты по точности распознавания тестовых изображений. Так, вероятность распознавания улыбки в обычных условиях достаточно высока, но в условиях неопределенности и у человека и у искусственной нейронной сети снижается. Например, распознавание именно улыбки в мимике Джоконды человеком и искусственной нейросетью, происходит с вероятностью 0,69. Предполагаем, что важнейшим принципом работы в обеих сетях является механизм согласованной фильтрации как меры соответствия предъявленного изображения с выученным нейронной сетью шаблоном, в частности, улыбки.

Жукова Ольга Викторовна
E-mail: volgazhukova@gmail.com

Детекция механосенсорных сигналов церкальным аппаратом сверчков: электрофизиологический и этологический подходы

М. И. Жуковская, А. М. Луничкин, Ю. А. Баулин, А. Н. Князев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Церкальный аппарат африканского пещерного сверчка *Phaeophilacris bredoides* Kaltenbach, 1986 представляет собой парные конусовидные выросты, расположенные на конце брюшка, покрытые большим количеством механо- и хемочувствительных сенсилл нескольких типов. Важнейшей функцией церкального аппарата является детекция распространяющихся в среде воздушных потоков и акустических сигналов, их направления и динамики. Однако насекомое имеет механочувствительные сенсиллы и на других частях тела, например, антенных. Метод обратимой инактивации церок глицерином, использовавшийся ранее в поведенческих экспериментах, позволяет выяснить их роль в детекции сигнала, не травмируя животное. Основным условием работы дистантных механочувствительных сенсилл является возможность свободного движения кутикулярного волоска под действием смещения воздуха. Слой желеобразного глицерина, нанесенного на церкальный конус, препятствует свободным или вызванным колебаниям волосков. Значительное уменьшение поведенческих ответов сверчков *Ph. bredoides* на акустическую стимуляцию, а также возвращение чувствительности после груминга церок свидетельствует

об эффективности метода (Луничкин, Князев, 2017). Тем не менее, общий дискомфорт, вызванный процедурой инактивации, может прерывать и/или искажать поведенческую реакцию на центральном уровне, поэтому прямая оценка периферических ответов церки и определение полноты инактивации её сенсорных элементов глицерином необходима для дальнейшего использования этого метода в других сериях экспериментов, например, для исследования субсенсорных влияний на реализацию адекватного поведения насекомых.

Метод регистрации электрической активности от церок – электроцеркограммы (ЭЦГ) разработан нами для изучения периферических ответов. ЭЦГ в ответ на обдув состояла из быстрого негативного колебания потенциала – оп-ответа (пика), медленного – плато, и ответа на выключение – положительного off-ответа. Все величины, измеренные для правых и левых церок, статистически не различались. После инактивации все параметры ответа уменьшались в 2–3 раза. Ответы инактивированной церки на обдув можно было визуально выделить из шума только в 6 из 20 препаратов. Разделение выборки на группы показало, что контрольные параметры ответов для обеих групп находились на одном уровне, т.е. исходная чувствительность церок была одинаковой, однако после нанесения глицерина большая часть церок снижала свои оп- и off-ответы примерно до уровня шума, а меньшая, ответы которых были визуально различимы, снижали ответы, но в меньшей степени. По-видимому, в тех случаях, когда ответ на стимул оставался, часть сенсилл не была покрыта глицерином и продолжала отвечать на стимул. Таким образом, предложенный нами метод отведения ЭЦГ отражает суммарную реакцию церкальных механосенсорных нейронов в ответ на адекватную стимуляцию и позволяет определить эффективность и полноту обратимой инактивации церкальных сенсилл с помощью покрытия церкального конуса глицерином. Эксперименты продемонстрировали, что этот метод адекватен для решения широкого спектра этологических и электрофизиологических задач.

Работа выполнена в рамках государственного бюджета РФ по гос. заданию (тема № АААА-А18-118013090245-6). Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюdenы.

Литература:

Луничкин А. М., Князев А. Н. Участие структур механосенсорного комплекса сверчка *Phaeophilacris bredoides* Kaltenbach (*Orthoptera, Gryllidae*) в запуске двигательных ответов на звук // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2017. – Т. 53. – №. 6. – С. 425–436.

*Жуковская Марианна Исааковна
E-mail: mzhukovskaya@yahoo.com*

Роль пренатальных патологий в патогенезе развития нейродегенеративных заболеваний

И. А. Журавин¹, Д. С. Васильев¹, Н. М. Дубровская¹, Д. И. Козлова¹,
Е. Г. Кочкина¹, Н. Л. Туманова¹, А. Д. Щербицкая¹, Н. Н. Наливаева^{1,2},
Э. Дж. Тернер²

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург; ²Школа биомедицинских наук, Факультет биологических
наук, Университет г. Лидс, Великобритания

В последние годы появляется все большее число экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что предрасположенность к развитию нейродегенеративных заболеваний в большой степени обусловлена условиями пренатального и раннего постнатального развития индивидуумов (Developmental Origins of Health and Disease hypothesis). В основе этой предрасположенности лежит изменение экспрессии целого ряда нейрональных генов под действием неблагоприятных факторов в критические периоды развития мозга. В связи с этим изучение изменений молекулярных основ функционирования мозга, вызванных пре- и перинатальными патологиями, является необходимым условием для создания ранней профилактики развития нейродегенеративных заболеваний. Согласно современным концепциям в основе патогенеза болезни Альцгеймера (БА) лежит накопление в ткани мозга токсичных форм амилоидного пептида (A β) и гиперфосфорилированного тау, приводящее к гибели нервных клеток, а также недостаток клиренса патологически сформированных белков и их агрегатов. В этих процессах принимают участие различные протеолитические ферменты и транспортные белки, поддерживающие физиологически сбалансированный протеостаз в нервной ткани. К ним относятся ферменты, катализирующие белок-предшественник амилоидного пептида (-APP) по не- или амилоидогенному путям (α -, β - и γ -секретазы), амилоид-деградирующие ферменты (АДФ), к числу которых относятся неприлизин (НЕП), инсулин-деградирующий и эндотелин-конвертирующий ферменты, а также транспортные белки – аполипопротеины, транстиретин (TTR) и др. В наших исследованиях на модели пренатальной гипоксии (ПГ) у крыс убедительно показано, что недостаток кислорода в организме матери существенным образом изменяет уровень экспрессии APP, НЕП и TTR, а также холинэстераз в ткани мозга и крови потомства. Инъекции соединений, регулирующих уровень экспрессии НЕП, приводят как к повышению активности НЕП в коре и гиппокампе, так и к улучшению памяти крыс, перенесших ПГ. На морфологическом уровне в первый месяц постнатального онтогенеза потомства, перенесшего пренатальную гипоксию, наблюдается снижение количества пирамидных нейронов в коре, в частности, в энторинальной области, и гиппокампе, связанное с действием гипоксии на пролиферацию и миграцию

нейробластов в эмбриональном мозге, а также изменение двигательных реакций и когнитивных функций. Нарушение когнитивных функций может быть также связано с изменением пластичности нервной сети коры мозга, сокращением количества дендритных шипиков, ухудшением межклеточного взаимодействия и снижением уровня медиации, что влияет на общий уровень возбудимости и работу нейронной сети мозга. Обнаружено также снижение чувствительности к действию различных запахов, что предшествует развитию когнитивного дефицита. Выяснено, что нормализация чрезмерно повышенной активности каспазы-3 в период раннего онтогенеза и эпигенетическая регуляция измененных нейрональных генов приводит к повышению содержания синапс-ассоциированных белков и компенсации когнитивного дефицита. Дальнейшие исследования эпигенетических изменений программы развития мозга, вызванных ПГ или другими патологиями эмбрионального развития (преэклампсия матери, гипергомоцистинемия, разные виды стресса) будут, несомненно, служить важной отправной точкой для разработки способов профилактики и лечения патологий развития и нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (19-015-00232) и госзадания (AAAA-A18-118012290373-7).

Журавин Игорь Александрович
E-mail: i-zhur@mail.ru

Распределение и общий уровень белок-связанного 3-гидроксикинуренина в мозге дрозофил линии *cardinal*

А. В. Журавлев, О. В. Ветровой, Е. В. Савватеева-Попова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Мутанты дрозофилы по кинурениновому пути обмена триптофана могут служить модельными объектами при изучении молекулярных процессов нейродегенерации и сенильной деменции. Так, у мутанта *cardinal* (*cd[1]*) с 3-кратным повышением уровня 3-гидроксикинуренина (ЗГК), индуктора окислительного стресса, наблюдается возраст-зависимое снижение памяти и нарушение структуры брачной песни самца сравнительно с диким типом *Canton-S* (*CS*). Ранее нами было показано, однако, что уровень белок-связанной формы ЗГК (БС-ЗГК) в головах взрослых самцов *cd[1]* в интервале 5–29 суток многократно ниже, чем у *CS*. Это ставит под сомнение традиционную гипотезу, согласно которой накопление ЗГК у *cd[1]* обусловлено дисфункцией фермента его димеризации феноксазинонсинтетазы. Альтернативным механизмом может быть нарушение процессов конъю-

гации ЗГК с белками мозга и/или головных капсул. В настоящем исследовании методом лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (ЦКП «Конфокальная микроскопия», Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН) изучено распределение БС-ЗГК в мозге 5- и 29-суточных самцов CS и *cd[1]*. Методом дот-блота также осуществлена сравнительная оценка уровня БС-ЗГК в мозге и головных капсулах мух соответствующих линий. В мозге CS БС-ЗГК распределен относительно гомогенно. Отмечено его некоторое повышение в структурах нейропиля, таких как каликсы грибовидных тел (ГТ), отвечающих за ольфакторное обучение. В то же время наблюдается заметное снижение БС-ЗГК в педункулюсах ГТ. У *cd[1]* снижение БС-ЗГК в педункулюсах выражено в меньшей степени, возможно, из-за общего падения уровня БС-ЗГК у данной линии. Общее содержание БС-ЗГК в мозговых ганглиях и головных капсулах *cd[1]* существенно ниже, чем у CS. При этом у *cd[1]* уровень БС-ЗГК в мозговых ганглиях многократно ниже, чем в головных капсулах, у CS же существенных различий не наблюдается. Таким образом, снижение БС-ЗГК в головах *cd[1]* в первую очередь обусловлено падением его уровня в мозге. Следствием этого может быть накопление в структурах мозга *cd[1]* свободного ЗГК, инициирующего возраст-зависимое развитие нейропатологических процессов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-34-00761.

Журавлев Александр Владимирович
E-mail: beneor@mail.ru

Электрическая активность сердца человека при интервальных гипоксических воздействиях

Е. В. Заменина¹, Н. И. Пантелеева¹, И. М. Рощевская^{2,3}

¹Отдел сравнительной кардиологии ФИЦ «Коми Научный центр Уральского отделения РАН», ²Сыктывкарский государственный университет им. П.Сорокина, Сыктывкар; ³Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова, Москва

Изучение воздействия гипоксии на организм, механизмов формирования и развития компенсаторных и адаптивных процессов в условиях недостатка кислорода является одним из актуальных направлений в физиологии человека. Неинвазивная многоканальная синхронная запись электрических потенциалов сердца на поверхности торса от множества униполярных отведений (кардиоэлектротопография) является информативным методом для определения функционального состояния сердца [1, 2], позволяет получить больше данных об электрических про-

цессах в миокарде по сравнению со стандартной электрокардиографией. Цель работы – исследовать электрическую активность сердца человека методом кардиоэлектротопографии в период реполяризации желудочков при острой нормобарической гипоксии до и после курса интервальных гипоксических тренировок (ИГТ).

Электрическая активность сердца у 14 практически здоровых мужчин ($19,7 \pm 1,0$ лет, масса тела $74,4 \pm 9,8$ кг, рост $177,2 \pm 6,4$ см) была изучена в период реполяризации желудочков сердца при помощи традиционной электрокардиографии и кардиоэлектротопографии от 64 отведений на поверхности торса при острой нормобарической гипоксии (содержание кислорода в газовой смеси 12,3%) до и после 19-дневных ИГТ.

По сравнению с ЭКГ в стандартных отведениях при помощи кардиоэлектротопографии были обнаружены статистически значимые изменения временных параметров на электрическом поле сердца (до и после интервальных воздействий). При острой нормобарической гипоксии выявлены изменения реполяризации желудочков в отведениях от конечностей ЭКГ: укорочение корригированного интервала QT соответствовало уменьшению длительности интервалов J -Peak_{II} и Tpeak-Tend_{II}, выраженность корреляции изменялась с продолжительностью гипоксического воздействия; время достижения максимальных значений экстремумами было меньше; показаны изменения временной динамики отрицательного экстремума.

При воздействии острой гипоксии до и после курса ИГТ было выявлено уменьшение максимальной амплитуды положительного экстремума, амплитуда минимума после ИГТ значимо уменьшилась после седьмой минуты воздействия по сравнению с исходным уровнем. При гипоксическом воздействии до курса ИГТ максимальные значения положительных и отрицательных экстремумов электрического поля сердца существенно не отличались от таковых в исходном состоянии. После гипоксической тренировки при воздействии острой гипоксии, амплитуды максимума и минимума статистически значимо снижались.

Таким образом, используя метод кардиоэлектротопографии, впервые показаны начальные изменения электрической активности сердца в гипоксических условиях после тренировочного эффекта интервальных воздействий, не выявленные при применении традиционных методов изучения электрофизиологии сердца.

Литература:

1. Рощевская И.М. Кардиоэлектрическое поле теплокровных животных и человека. СПб.: Наука, 2008. 250 с.
2. De Ambroggi L., Corlan A.D. Body Surface Potential Mapping // Comprehensive Electrocardiology. Springer Verlag. London Limited. 2011. Vol. 3. PP. 1375–1415.

Заменина Елена Всеволодовна
E-mail: e.mateva@mail.ru

Изменение экспрессии генов астроцитарных белков после пентилен-тетразоловых судорог

М. В. Захарова, А. А. Коваленко, Т. Ю. Постникова, О. Е. Зубарева, А. В. Зайцев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Эпилепсия – одно из самых распространенных хронических неврологических заболеваний. Сложность ее лечения связана с разнообразием механизмов развития патологии, которые остаются не до конца изученными. В настоящее время обсуждается возможная роль глия–нейрональных взаимодействий в патогенезе эпилепсии и формировании постсудорожных неврологических нарушений. Однако особенности экспрессии генов глиальных белков при развитии этих патологических состояний остаются малоисследованными.

Целью данной работы являлось изучение экспрессии генов астроцитарных белков – рецептора инозитолтрифосфата (*Itpr2*) и глиального фибриллярного кислого белка (*Gfap*) в клетках структур мозга крыс после эпилептического статуса, индуцированного введением пентилентетразола (ПТЗ). GFAP является маркером активации астроцитов. Рецепторы инозитолтрифосфата второго типа опосредуют высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума астроцитов.

Судороги индуцировали у крыс самцов Вистар в возрасте 20–22 дней. Животным вводили ПТЗ (70 мг/кг), который вызывал острый эпилептический статус. Контрольным крысам вместо ПТЗ вводили физиологический раствор. Декапитацию животных производили через 3, 24 часа, 3 и 7 суток после введения препаратов, мозг немедленно замораживали и хранили при температуре -70 °С. Выделение структур мозга – дорзального гиппокампа, миндалины, медиальной префронтальной, височной и энторинальной коры проводили на микротом-криостате. Определение уровня экспрессии *Itpr2* и *Gfap* осуществляли методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Анализ полученных результатов выявил влияние судорог на продукцию мРНК *Itpr2* в дорзальном гиппокампе. Максимальное усиление экспрессии данного гена отмечено через 24 часа после введения ПТЗ. Также в дорзальном гиппокампе было обнаружено усиление экспрессии гена *Gfap* через 3 часа после введения ПТЗ. В медиальной префронтальной коре максимальное увеличение уровня мРНК *Gfap* отмечается через 24 часа после введения конвульсанта. Через 7 суток различия между группами нивелируются.

Таким образом, острый эпилептический статус, вызванный ПТЗ, приводит к усилиению экспрессии генов астроцитарных белков *Itpr2* и *Gfap*, максимально выраженному в течение суток после введений ПТЗ. Полученные результаты позволяют предполагать связь активации астроцитов

и усиления высвобождения Ca^{2+} с формированием постсудорожных неврологических нарушений.

Работа поддержана грантом РФФИ (КОМФИ) N 17-00-00408.

*Захарова Мария Владимировна
E-mail: zaharova-masha@yandex.ru*

Участие центрального ядра миндалевидного комплекса в организации поведения самок крыс

М. В. Захарова, А. Д. Юданова, И. Д. Романова

Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева

Миндалевидный комплекс (МК) мозга вовлечён в механизмы регуляции широкого круга физиологических процессов, от деятельности отдельных органов и систем до целостных поведенческих актов, определяющих адаптацию организма, его половое, пищевое и агрессивно-оборонительное поведение. Успешность формирования поведенческих моделей в высокой степени определяется эмоциогенностью предъявляемых раздражителей. Велика роль миндалины в формировании эмоций, кратковременной и долговременной памяти, обучении [1, 2]. Однако вопрос о роли отдельных структур МК в организации поведения до сих пор остается открытым.

Проведенные исследования на самках крыс, подвергшихся двустороннему электролитическому разрушению центрального ядра МК (СЕ), с использованием тестовых методик «открытое поле», «восьмилучевой радиальный лабиринт» и «лабиринт Барнс» позволили установить роль СЕ в организации исследовательского, пищевого и оборонительного поведения крыс.

Так, в «открытом поле» крысы, подвергшиеся разрушению СЕ, чаще демонстрируют вертикальные стойки и короткий груминг, чем интактные крысы, что свидетельствует о большем уровне их тревожности.

Результаты исследования поведения крыс, троекратно проведенного в teste «восьмилучевой радиальный лабиринт», говорят о нарушении процесса обучения у животных, подвергшихся центральной амигдалэктомии. Самки с разрушенным СЕ проявляли низкий уровень исследовательской активности, что сказывалось на времени поиска пищевой приманки. При этом, обнаружив приманку, животные больше не исследовали пространство лабиринта. При повторных посадках время поиска не уменьшалось, в отличие от животных контрольной группы. Интактные крысы активнее исследовали рукава лабиринта даже после обнаружения приманки.

Наблюдения за поведением самок крыс в «лабиринте Барнс» показали, что крысы с разрушенным СЕ демонстрируют меньшую исследовательскую активность по сравнению с контролем. Экспериментальные животные исследовали меньшее количество «убежищ», пытались прятаться даже в ложных (маленьких) норках и быстрее выбирали пищевую приманку или убежище, чем интактные животные, которые активно перемещались в поле лабиринта даже после обнаружения пищи или «истинного убежища».

Аналогичные результаты получены в условиях свободного выбора между пищевой приманкой и плацебо (мел). Животные с разрушенным СЕ всегда выбирали сыр и не исследовали пространство, не обнюхивали мел. Интактные животные активно исследовали пространство, обнюхивали мел и приманку.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли СЕ в организации исследовательской активности самок крыс и выборе модели поведения в зависимости от ситуации.

Литература:

1. Ильючонок Р.Ю., Гилинский М.А., Ласкутова Л.В. и др, Миндалевидный комплекс (связи, поведение, память). Новосибирск: Наука, 1981. 230 с.
2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007. Т. 5. № 1. С. 2–16.

Захарова Мария Вячеславовна
E-mail: zaharovamv97@gmail.com

Метилирование гистона Н3К4 в формировании памяти у медоносной пчелы

Т. Г. Зачепило, Н. Г. Лопатина

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Известно, что формирование памяти сопровождается активацией экспрессии генов и ремоделированием хроматина. Последнее зависит от эпигенетических модификаций ДНК и гистонов. Метилирование гистона Н3 по лизину 4 (Н3К4me) ассоциировано с активацией транскрипции и локализовано в промоторной части гена. Процесс метилирования осуществляют гистоновые метитрансферазы (HMT). Н3К4me активно исследуется в ЦНС млекопитающих.

Исследование выполнено на медоносной пчеле – уникальном модельном объекте для изучения памяти. Использованы методы: условно-

рефлекторный, иммуногистохимический и ОТ-ПЦР. Пчел обучали, далее извлекали мозг, фиксировали, готовили срезы, окрашивали с антителами к Н3К4me / гомогенизировали, выделяли РНК, проводили ОТ-ПЦР с праймерами к НМТ.

Показано, что у медоносной пчелы в процесс формирования ольфакторной ассоциативной памяти вовлекается Н3К4me в нейронах каликсов грибовидных тел – структур, отвечающих за обучение и память у насекомых. А также повышается экспрессия генов гистоновых метилтрансфераз. Полученные данные вносят вклад в понимание эпигенетических механизмов памяти.

Зачепило Татьяна Геннадьевна
E-mail: zachepilo_t@infran.ruu

Гипоксическое посткондиционирование в моделях постстрессовых расстройств и депрессии у крыс

М. Ю. Зенько, Е. А. Рыбникова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Тревожно-депрессивные заболевания являются обширной группой психических заболеваний, развитие которых у человека и животных, как правило, сопровождается нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортичальной системы (ГГАС). Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР, F43 по МКБ-10) отсрочено развивается после сверхинтенсивных стрессорных воздействий, характеризуется сенситизацией глюкокортикоидной обратной связи и сниженным уровнем глюкокортикоидов в крови. В то время как нарушение торможения ГГАС, сопровождающееся ее гиперфункцией и повышенным уровнем глюкокортикоидных гормонов в крови, наблюдается при депрессивных патологиях. Эффективность существующей фармакотерапии депрессии и ПТСР довольно низка. Одним из новых эффективных способов коррекции поведенческих постстрессорных нарушений является посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией. Механизмы гипоксического посткондиционирования до настоящего времени практически не изучены и представляют собой актуальную проблему для исследований.

Цель работы состояла в оценке эффективности гипоксического посткондиционирования в экспериментальной модели ПТСР «стресс–рестресс» и модели депрессии «выученная беспомощность» у крыс, а также анализе возможных нейроэндокринных механизмов его стресс-протективного действия. Для индукции экспериментального аналога ПТСР у крыс была

использована модель «травматический стресс – умеренный рестресс». Парадигма «стресс–рестресс» воспроизводит патогенную стрессирующую ситуацию, связанную с угрозой жизни, в которой фактор, напоминающий о травматическом стрессе – рестресс, приводит к запуску развития постстрессорного состояния. В экспериментальной модели депрессии «выученная беспомощность» (ВБ) неизбежный стресс создается путем электрокожной стимуляции (1 мА, 1 Гц) в установке с токопроводящим полом (60 стимуляций). С целью коррекции постстрессорных патологий применяли гипоксическое посткондиционирование (ПостК) путем трехкратной экспозиции умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., 2 часа) в барокамере проточного типа с 24-часовым интервалом. Развитие заболеваний и эффективность ПостК оценивали поведенческими методами «приподнятый крестообразный лабиринт» и «открытое поле». При помощи твердофазного иммуноферментного анализа был определен уровень кортикостерона в крови крыс, повышенный и пониженный уровни кортикостерона, при ВБ и ПТСР соответственно.

С использованием ингибитора синтеза глюкокортикоидов – метирапона, (30 мг/кг, «Santa Cruz Biotechnology Inc.»), блокирующего работу 11-бета-гидроксилазы, были выявлены глюкокортикоид-зависимые пути развития данных патологий и их вклад в стресс-протективное действие гипобарического ПостК. Частичная блокада сверхвыброса глюкокортикоидов метирапоном, вводимым за 30 минут до травматического стресса в модели ПТСР, предотвращала развитие посттравматической патологии, но подобное введение метирапона не влияло на развитие депрессивноподобного состояния модели ВБ. Гипоксическое посткондиционирование эффективно предотвращало развитие экспериментальных ПТСР и ВБ, в то время как сочетанное применение метирапона и ПостК таким эффектом не обладало. Эти экспериментальные факты свидетельствуют как о важной патофизиологической роли повышенного выброса глюкокортикоидных гормонов при первичном психотравмирующем стрессорном событии в развитии посттравматического стрессового расстройства, но не депрессии, так и о важности оптимального их уровня для предотвращения развития постстрессорных патологий.

Работа поддержана грантом РФФИ №19-015-00336.

*Зенько Михаил Юрьевич
E-mail: zenkomy@infran.ru*

Взаимодействие TRPV1 с нейрональной и эндотелиальной синтазами оксида азота при регуляции секреции бикарбонатов и кровотока в желудке

В. А. Золотарев

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Увеличение кислотности в просвете пищеварительного канала описывается как сигнал, запускающий в желудке реакции адаптивной гастропротекции. Главным интегрирующим звеном таких реакций являются капсаицин-чувствительные афферентные окончания (КЧН), образующие плотное сплетение в подслизистом слое желудка. От их активности в значительной мере зависит продукция защитных паракринных факторов и, как следствие, секреция бикарбонатов и муцина на поверхность эпителия, а также вазодилатация в подслизистом слое. Главным молекулярным сенсором протонов на мембране КЧН выступают ванилоидные рецепторы переменного потенциала 1-го типа (TRPV1). В то же время экспериментальные исследования не выявили очевидной роли TRPV1 в регуляции желудочной секреции HCO_3^- .

Местные гастропротективные реакции, опосредуемые КЧН, реализуются в основном за счет локального выделения кальцитонин ген-родственного пептида, а также активации эндотелиальной (eNOS) и нейрональной синтазы оксида азота (nNOS). Наши предыдущие исследования *in vivo* показали, что eNOS и nNOS на фоне аппликации экзогенной кислоты на слизистую оболочку желудка (СОЖ) оказывают противоположное действие на секрецию HCO_3^- .

Целью данной работы было выяснить, в какой мере взаимодействие TRPV1 по отдельности с eNOS и nNOS изменяет секрецию HCO_3^- и кровоток при повышении концентрации кислоты в полости желудка.

У наркотизированных крыс концентрация HCO_3^- в полостном перфузате желудка рассчитывалась на основе измеренных значений pH/PCO_2 , а объемный кровоток в стенке органа регистрировался с помощью лазерной допплеровской флюметрии. Ирритация СОЖ подкисленным гипертоническим раствором (1 M NaCl, pH 2.0, 20 мин) значительно усиливала секрецию HCO_3^- .

Химическая деструкция КЧН капсаицином (50 мг/кг подкожно в течение 3-х дней) угнетала базальную секрецию бикарбонатов и полностью подавляла удельную продукцию HCO_3^- в ответ на увеличение полостной кислотности. Впервые показано, что базальная секреция HCO_3^- отчасти сокращалась на фоне инфузии в селезеночную артерию блокатора TRPV1 капсазепина (КПЗП; 0.6 $\text{мг}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, 20 минут). На секрецию, вызванную ирритацией СОЖ, КПЗП не оказал влияния. Инъекция 10 мг/кг внутривенно L-NNA, неселективного блокатора eNOS и nNOS, усиливала базальную продукцию HCO_3^- , а также базальный и стимулированный ирритантами

кровоток. Оба эффекта подавлялись КПЗП. Действие равной дозы 7-NI, селективного *in vivo* блокатора nNOS, заключалось в ослаблении вызванных ирритацией секреции HCO_3^- и локального кровотока в стенке желудка. Эффекты 7-NI не менялись в присутствии КПЗП.

В целом, желудочная секреция бикарбонатов при уменьшении рН в полости органа в значительной мере зависит от локальной реакции капсаицин-чувствительных афферентных волокон и опосредуется nNOS. С активацией nNOS также связано увеличение кровотока в стенке желудка, сопровождающее действие кислоты на СОЖ. Влияние nNOS на продукцию HCO_3^- не зависит от активности ванилоидных рецепторов транзитного потенциала 1-го типа. С другой стороны, взаимодействие TRPV1 с eNOS приводит к усилению базального кровотока в стенке желудка и ограничивает базальную секрецию HCO_3^- .

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014-2020 годы (ГП-14, раздел 64).

Золотарев Василий Авенирович
E-mail: zolotarevva@infran.ru

Механизмы защитного действия инсулина при глобальной ишемии и реперфузии головного мозга

И. И. Зорина, И. О. Захарова, Л. В. Баюнова, А. О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

В последние годы все большее внимание уделяется изучению «неклассических» функций инсулина. Установлено, что инсулин, проникая через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, оказывает плейотропное действие на функции нервных и глиальных клеток, регулирует их метаболизм, рост и пролиферацию, нормализует обменные процессы в условиях неблагоприятных воздействий на мозг, проявляя тем самым нейротрофическое, нейромодуляторное и нейропротекторное действие. Широко изучаются регуляторные эффекты инсулина, вводимого интраназально, при нейродегенеративных заболеваниях, однако не изучено воздействие интраназально вводимого инсулина при ишемическом и реперфузионном повреждениях головного мозга.

Нарушение мозгового кровообращения приводит к развитию комплексного патологического процесса, что сопровождается митохондриальными дисфункциями, окислительным повреждением биомолекул с последую-

щим запуском процессов нейронального апоптоза или некроза. Ишемия и последующая реперфузия головного мозга сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов, что приводит к повышению уровня перекисного окисления липидов. Нами впервые показано, что интраназальное введение крысам инсулина в дозе 0.5 IU/животное приводит к снижению интенсивности перекисного окисления липидов и повышению уровня общего глутатиона в коре головного мозга крыс, перенесших глобальную ишемию и реперфузию. Это согласуется с данными литературы о присущем инсулину антиоксидантном действии и его способности влиять на синтез глутатиона.

Ишемия сопровождается значительным снижением скорости метаболизма и уменьшением энергетических запасов в клетке, что приводит к угнетению энергетически затратных процессов, в том числе биосинтеза белка. С помощью ПЦР в реальном времени нами обнаружено, что интраназальное введение инсулина повышает экспрессию генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, нейрональную изоформу НО-синтазы и антиапоптотический белок Bcl2, сниженную при ишемии-реперфузии головного мозга. Полученные данные свидетельствуют о том, что инсулин при интраназальном введении в условиях ишемии головного мозга оказывает комплексное положительное воздействие на нейрональные и глиальные клетки. Более подробно механизм действия инсулина был изучен при моделировании ишемии-реперфузии *in vitro* путем депривации глюкозы и кислорода с использованием первичной культуры нейронов коры мозга крысы. Показано, что инсулин проявляет дозозависимое нейропротекторное действие в микромолярном диапазоне концентраций (0.5, 1 и 10 мкМ), повышая выживаемость клеток через 24 часа после воздействия. Наши предварительные данные показывают, что в основе защитного действия инсулина при моделировании ишемии-реперфузии *in vitro* лежит активация им Akt-киназы, о чем свидетельствует выявленное с помощью вестерн-блоттинга повышение соотношения фосфо(Ser⁴⁷³)-Akt/общая Akt. Активация Akt-зависимых сигнальных путей способствует повышению выживаемости нейрональных клеток посредством ингибирования апоптоза.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-315-00285) и государственного задания (программа № AAAA-A18-118012290427-7).

Зорина Инна Игоревна
E-mail: zorina.inna.spb@gmail.com

Интегральный электрофизиологический имиджинг и математическое моделирование – фундаментальные основы аритмологии будущего

С. В. Зубарев, Д. С. Лебедев

*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург*

Цель: сопоставить данные электрической диссинхронии, фиброзных изменений миокарда и трехмерной анатомии коронарного синуса в предоперационном периоде.

Материалы и методы: в исследование было включено 11 кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). У всех обследуемых регистрировался синусовый ритм с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Неинвазивное электрофизиологическое картирование (НЭФК) выполнялось на приборе Amycard 01C EP LAB. В основе НЭФК лежит принцип решения обратной задачи ЭКГ в форме потенциалов. На первом этапе регистрировалась многоканальная ЭКГ (до 240). На втором этапе выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (КТ) сердца с контрастированием (Ультравист 370–100 мл). Использовался трехфазный протокол позднего сканирования в венозную фазу. Кроме того, в предоперационном периоде выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием (Гадовист 15 мл). Трехмерная анатомия строения коронарного синуса была реконструирована с помощью комбинации КТ и системы Amycard 01C EP LAB.

Результаты: локализация зоны поздней активации на фоне БЛНПГ была различной. 80% (9/11) больных имели постишемический фиброз, остальные – поствоспалительный. Целевая вена до имплантации была определена как боковая в 64% (7/11) случаях, заднебоковая – 36% (4/11). В 2 случаях целевые боковая и заднебоковая вены имели S-образный изгиб в устье. Расстояние между зоной поздней активации ЛЖ и целевой веной составляло 13(3; 52) мм. Наибольшее измеренное расстояние было определено у пациента, у которого постишемический фиброз совпадал с зоной поздней активации. На основании этого был сделан вывод, что данный обследуемый имеет наибольший шанс быть нереспондером на СРТ.

Заключение: неинвазивное картирование в комбинации с КТ и МРТ в предоперационном периоде позволяет сопоставить зону поздней активации, фиброзные изменения миокарда ЛЖ и целевую вену коронарного синуса. Данный комбинированный подход может выявить потенциального нереспондера и определить стратегию имплантации ЛЖ электрода.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 18-315-00261\19.

Зубарев Степан Владимирович
E-mail: zubarevstepan@gmail.com

«Связанная с развитием» и «двуухдарная» гипотезы формирования психоэмоциональных и когнитивных нарушений, возможные молекулярные механизмы

О. Е. Зубарева¹, В. А. Никитина¹, М. В. Захарова¹, А. А. Коваленко¹, С. Г. Цикунов², Г. В. Безнин², А. П. Шварц¹, А. Н. Трофимов², Д. В. Крицкая², А. А. Карепанов¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, ²Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербург

В последние годы активно обсуждаются «Связанная с развитием» и «Двуухдарная» гипотезы патогенеза шизофрении, большого депрессивного расстройства, аутизма и ряда других тяжелых нервно-психических заболеваний. «Связанная с развитием» гипотеза предполагает, что неблагоприятные факторы среды, действующие в пренатальном и раннем постнатальном периодах, такие как материнский стресс, инфекции, токсины, могут нарушить нормальное развитие мозга и иметь длительные последствия для функционирования центральной нервной системы. «Двуухдарная» гипотеза является развитием этих взглядов. Согласно ей, негативные факторы среды, нарушающие нормальное формирование мозга, являются «первым ударом». «Второй удар» – это тяжелые стрессы либо иные патологические состояния, действующие в подростковом или более позднем возрасте, способствующие манифестиации психического заболевания.

Среди различных негативных факторов, способных влиять на формирование психики в раннем онтогенезе, ключевую роль играют инфекционные заболевания, экспериментальной моделью которых является введение животным бактериального липополисахарида (ЛПС). Опубликованные данные и наши собственные исследования демонстрируют, что у животных, которым ЛПС вводили в первые дни жизни, в подростковом и взрослом возрасте повышена локомоторная активность, изменяется стресс-реактивность, выявляются когнитивные и психоэмоциональные нарушения. Одним из механизмов ЛПС-индуцированных расстройств поведения могут быть нарушения созревания и, как следствие, долговременные изменения активности глутаматергической системы мозга.

Нами проведено изучение особенностей экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-глутаматных рецепторов в клетках мозга взрослых крыс, которым вводили бактериальный ЛПС в раннем постнатальном онтогенезе. Исследование выполнено в обычных условиях и после стресса, связанного с угрозой жизни (контакт с хищником – питоном). В нормальных условиях изменения продукции мРНК субъединиц NMDA и AMPA-рецепторов обнаружены в медиальной префронтальной коре и дорзальном гиппокампе. Различия между экспериментальными и контрольными животными усиливаются после стресса. Выраженность изменений зависит от дозы введенного ЛПС. Результаты проведенных исследований

могут быть использованы при разработке новых методов лечения психо-неврологических нарушений, возникающих вследствие инфекционных заболеваний, перенесенных в раннем возрасте.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-02116.

Зубарева Ольга Евгеньевна
E-mail: zubarevaoe@mail.ru

Полифункциональность гистонов как источник физиологической адаптации к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды

В. П. Иванова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Гистоны относятся к наиболее консервативным ядерным белкам, определяющим структурирование хроматина. Помимо внутриядерной функции гистоны могут проявлять физиологическую активность, находясь во внеклеточном пространстве. Циркулирующие в организме гистоны способствуют формированию токсических и воспалительных реакций.

Как интактные молекулы гистонов, так и их пептидные фрагменты обладают антимикробной активностью в отношении широкого спектра бактериальной, грибковой и вирусной флоры. Некоторые исследователи относят гистоновые антимикробные пептиды к системе врожденного иммунитета у моллюсков, рыб и амфибий. Большинство известных в настоящее время гистоновых антимикробных пептидов представляют собой *N*-концевые фрагменты последовательности гистонов, отвечающие за связывание с молекулами ДНК (Balicki, 2002). В первичной структуре антимикробных пептидов из гистонов можно выделить функционально отличные *C*-концевой и *N*-концевой модули. *C*-концевой модуль обеспечивает проникновение молекулы пептида в клетку, а *N*-концевой модуль выполняет функцию антимикробного агента. При этом *N*-концевой модуль у одних антимикробных пептидов дестабилизирует мембрану, нарушая ее проницаемость (гиппозин), у других пептидов формирует в мембране стабильные каналы (буфорин I и паразин I), у третьих – обеспечивает связывание пептида с нуклеиновыми кислотами после проникновения в клетки-мишени без существенного воздействия на характеристики клеточной мембраны (буфорин II) (Koo, 2008; Cho, 2009; Bustillo, 2014).

Молекулы гистонов могут выступать в качестве предшественников биологически активных пептидных соединений, длина которых может варьировать. Это означает, что в структуре гистонов могут содержаться

олигопептидные последовательности, специфическая регуляторная активность которых может проявляться только после выщепления пептидных фрагментов из гистонов в ходе частичного протеолиза. Например, пентапептидные фрагменты 33–37 гистона H2B и 99–103 гистона H4 проявляют анальгетическую активность (Харченко, 1986, 1988). Тетрапептидные фрагменты 30–34 гистона H4, 96–99 гистона H2B и 6–9 гистона H3 стимулируют фагоцитоз гранулоцитов человека (Kopopinska, 1977), а пентапептид 35–39 гистона H2A стимулирует процесс антителообразования при вторичном иммунном ответе к T -зависимому антигену у мышей (Иванова, 1992). Наконец, С-концевой тетрапептидный фрагмент гистона H3 стимулирует адгезию и распластывание эпителиоподобных клеток на твердом субстрате (Иванова, 2018).

Приведенные данные свидетельствуют, что полифункциональность гистоновых молекул связана 1) с разнообразием имеющихся в аминокислотной последовательности линейных детерминант, физиологическая активность которых проявляется только при выщеплении их из молекулы гистонов протеазами; 2) со специфичностью действия ферментов, вовлеченных в протеолиз гистонов. Однако линейное расположение пептидных фрагментов не означает их последовательного выделения из первичной структуры исходной молекулы. Физико-химические условия микроокружения определяют функциональную активность протеиназ и степень развертывания пространственной структуры гистоновой молекулы, а, значит, и степень доступности определенных участков белковой молекулы ферментам. Многомерность полифункциональности гистонов можно рассматривать в качестве одного из факторов, определяющих способность организма адаптироваться к изменяющимся условиям среды.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (№ гос. регистрации AAAA-A18-118012290371-3).

Иванова Валентина Петровна
E-mail: valef@iephb.ru

Формирование долгосрочной памяти у *D. melanogaster* в условиях нарушения синтеза кинуренинов

П. Н. Иванова^{1,2}, Е. А. Никитина^{1,2}, Е. В. Савватеева-Попова¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена; Санкт-Петербург

Память – способность живых существ воспринимать, отбирать, хранить и использовать информацию для формирования поведенческих

реакций. Память является важной составной частью психической деятельности. Она помогает использовать свой прошлый опыт и приспособливаться к условиям существования. Механизмы формирования и сохранения долгосрочной памяти в настоящее время остаются недостаточно изученными. Одной из наиболее фундаментальных задач современной нейронауки является познание того, как мозг участвует в приобретении, хранении и воспроизведении различных форм памяти (Савватеева-Попова и др., 2015). Процессы обучения и памяти напрямую связаны с регуляцией функционирования в нервной клетке специфических молекулярных систем (Журавлев и др., 2015). Долгосрочная память основывается на длительном удержании временных связей. Основа этих связей на молекулярном уровне – пластические изменения в синапсах нейронов и самих нервных клеток головного мозга. Однако точный механизм этих изменений неизвестен. Также малоизученной остается роль нарушения процессов формирования памяти в развитии нейропатологий. Животные модели, особенно с коротким жизненным циклом, позволяют изучать механизмы функциональных нарушений, лежащих в основе нейропатологий человека, многие из которых являются болезнями старения, и помогают в разработке терапевтических подходов. К таким модельным объектам относится дрозофилы. В связи с этим цель нашего исследования – изучение особенностей формирования долгосрочной памяти у 5- и 13-суточных имаго *D. melanogaster*. Материал исследования – линия дрозофилы *Canton-S* (CS; дикий тип). Для понимания механизмов, лежащих в основе организации и контроля памяти насекомых, проведен сравнительный анализ поведения ухаживания у самцов дрозофилы в возрасте 5 и 13 суток. Период 13 суток характеризуется для дрозофилы началом возрастных изменений. Особенности формирования долгосрочной памяти исследовали с использованием методики условно-рефлекторного подавления ухаживания. Для выработки условно-рефлекторного подавления ухаживания (тренировки) 5- и 13-суточных девственных самцов оставляли на 5 часов с оплодотворенной пятисуточной самкой *Canton-S*. В качестве контроля использовали самцов без опыта полового поведения. Этограмму поведения самца регистрировали в течение 300 секунд. Производили фиксацию времени начала отдельных элементов ухаживания, а также время выполнения элементов, не связанных с ухаживанием. В нашей работе показано, что у линии CS в возрасте 5 суток наблюдается условно-рефлекторное подавление ухаживания. Не выявлено нарушений процессов обучения и формирования памяти. В возрасте же 13 суток прослеживается тенденция к уменьшению интенсивности ухаживания. Также обнаружено снижение способности к обучению и формированию долгосрочной памяти у самцов данной возрастной группы, что, очевидно, связано с началом возрастных изменений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

Литература:

- Савватеева-Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике // Генетика. 2015. Т. 51. № 5. С. 613–624.
2. Журавлев А.В., Никитина Е.А., Савватеева-Попова Е.В. Обучение и память у дрозофилы: физиолого-генетические основы // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 76–92.

*Иванова Полина Николаевна
E-mail: ivanovapolina19@mail.ru*

Клетки крови низших позвоночных – *Lampetra fluviatilis* как модель для изучения адаптационных процессов в условиях естественного метаболического стресса

Т. И. Иванова, А. А. Никифоров, Д. А. Суфиева

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

В настоящее время многое известно о механизмах старения и путях гибели клеток на молекулярно-клеточном уровне. Известно также, что молекулярные механизмы – это последнее звено в развитии процессов, приводящих клетки к гибели. Однако мало изученными остаются процессы и состояния, например, состояние метаболического стресса, которые приводят к исчерпанию адаптационных возможностей и клеток, и организма, и вызывают активацию молекулярных механизмов гибели клеток по необратимому пути. Но, как правило, они изучались на моделях культур модифицированных клеток, не имеющих типичной органной и клеточной принадлежности, что усложняет и удлиняет путь экстраполяции таких данных применительно к типичным клеткам, тканям и организму в целом. Таким образом, становится актуальным вопрос выбора экспериментальной модели, адекватной поставленным целям. Представляется, что клетки крови миноги речной *Lampetra fluviatilis*, могут служить моделью для изучения адаптационных процессов в условиях естественного метаболического стресса на клеточном, тканевом и организменном уровнях. Эти моноциклические развивающиеся с метаморфозом животные на протяжении 8–10 месяцев преднерестового периода не питаются – живут за счёт не возобновляемых метаболических запасов морского нагульного периода, иссякающих по мере приближения нереста. Нарастающий в это время метаболический стресс затрагивает все органы, ткани и клет-

ки животных, в том числе и клетки крови. Учитывая уникальное строение крови как одного из видов тканей внутренней среды (её межклеточное вещество – плазма крови – жидкость, в которой во взвешенном состоянии находятся клетки), кровь можно рассматривать как находящуюся непосредственно в организме, возобновляемую естественным путём, своеобразную культуру клеток. Поэтому кровь миноги, и её клетки могут служить естественной моделью для исследования процессов старения и путей гибели клеток в условиях естественного, не индуцированного искусственными воздействиями, усиливающегося метаболического стресса (он считается одной из причин гибели клеток по пути необратимой аутофагии). После нереста животные погибают. При исследовании периферической крови преднерестовых миног было обнаружено уменьшение количества эритроцитов, имевшее двухволновой характер. Первая волна, как правило, обнаруживалась в январе. Очевидно, это связано с естественной сменой пула «старых» эритроцитов, она сопровождалась увеличением количества фагоцитов. Но снижение Het- и Hb-индексов периферической крови при этом отсутствовало. В конце января и феврале в крови миног обнаруживалось возрастание количества эритроцитов, но оно не достигало исходного осеннего уровня. Начиная с конца марта, в периферической крови снова обнаруживалось уменьшение количества эритроцитов, возрастание внутриклеточного рН (одного из характерных признаков аутофагии), изменение общей формулы крови, снижение Het- и Hb-индексов, и резкое патологическое изменение морфологии эритроцитов, среди которых в основном преобладали незрелые и юные формы. Возрастание в периферическом русле количества клеток ранних сроков созревания свидетельствует об усиленном выбросе из очагов кроветворения последнего пула даже незрелых клеточных форм как адаптационном механизме, с помощью которого животные могут, в частности, осуществить нерест и сохранить популяцию. Эти данные указывают на исчерпание адаптационных возможностей организма миног на последних преднерестовых сроках, вызванных далеко зашедшим метаболическим стрессом. В дальнейшем будут исследованы преднерестовые сроки, на которых происходит включение молекулярных механизмов гибели клеток по необратимому пути.

Иванова Татьяна Ивановна
E-mail: itilampetra_f@mail.ru

Различное модулирующее влияние серотонина на функциональные свойства поврежденных и неповрежденных мотонейронов спинного мозга лягушки

Н. И. Калинина¹, А. В. Зайцев¹, Н. П. Веселкин^{1,2}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет

В настоящее время появляется всё больше сведений о роли серотонина (5-HT) в восстановлении моторных функций при травмах спинного мозга [1, 2]. В здоровом мозге нисходящие серотонинергические волокна из ядер шва устанавливают прямые контакты с мотонейронами. При травмах мозга нарушается доставка 5-HT к моторным ядрам спинного мозга, а также повреждаются дендриты мотонейронов и премоторных интернейронов, на которых находится основная доля синапсов, в модуляции активности которых участвует 5-HT. Повреждение дендритов не обязательно приводит к гибели мотонейрона, однако функциональные свойства поврежденного мотонейрона могут измениться. Эти изменения важно знать и учитывать при разработке рациональных способов терапии травм спинного мозга. В данной работе мы использовали препарат изолированного сегмента спинного мозга взрослой лягушки для сравнения электрофизиологических свойств поврежденных и неповрежденных поясничных мотонейронов и модулирующего влияния на них 5-HT. Благодаря особенностям морфологии мотонейронов, имеющих очень разветвленное дендритное дерево, мы могли надежно получать поврежденные (на поверхности среза) и неповрежденные мотонейроны (в глубине среза). Используя внутриклеточную регистрацию, мы выявили значимые различия между этими группами нейронов по величине мембранных потенциала, входному сопротивлению, свойствам потенциала действия (амплитуде, длительности, быстрой и средней фазам следовой гиперполяризации), частоте спайков. Мы обнаружили, что 5-HT уменьшал амплитуду следовой гиперполяризации и увеличивал частоту спайков у неповрежденных нейронов, тогда как у поврежденных мотонейронов 5-HT увеличивал амплитуду следовой гиперполяризации и не влиял на частоту разрядов. Ослабление активности поврежденных нейронов, возможно, предохраняет их от гибели. Результаты проведенного исследования указывают, что свойства мотонейронов и влияние на них нейромодуляторов, в частности, 5-HT могут коренным образом изменяться после повреждений.

Литература:

1. Schmidt B.J., Jordan L.M. // Brain Res. Bull. 2000. V. 53. № 5. P. 689–710.
2. Murray K.C., Stephens M.J., Ballou E.W. et al. // J. Neurophysiol. 2011. V. 105. P. 731–748.

Калинина Наталья Ивановна
E-mail: nkalinina54@mail.ru

Генетический подход к изучению социального поведения

Н. Г. Камышев, Н. Г. Беседина, Ю. В. Брагина, А. А. Гончарова, Л. В. Даниленкова, Е. А. Камышева, С. А. Федотов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Социальное поведение у дрозофилы представлено, в основном, двумя формами – агрессивными взаимодействиями особей и ухаживанием. Изучению агрессии и поведения ухаживания у дрозофилы посвящено множество работ. Достигнуты значительные успехи в установлении нейронных и генных сетей, реализующих поведение ухаживания. Найден ряд ключевых нейрохимических факторов, модулирующих агрессивность самцов дрозофилы. Гораздо меньшее внимание в литературе уделено физиологическим и поведенческим последствиям социального поведения. В основном достигнутые результаты касаются закрепления статуса победителя при последовательных стычках самцов. Многократно подтверждены данные об усилении интенсивности ухаживания после содержания самцов в изоляции. По аналогии с млекопитающими это всегда интерпретируется как последствие социального (изоляционного) стресса. В настоящем сообщении мы приводим аргументы в пользу того, что взаимодействие самцов в однополых группах является более стрессогенным фактором, чем содержание их в изоляции, и рассматриваем генетические факторы, оказывающие влияние на последствия этого взаимодействия.

Нами выявлено два последствия содержания самцов дрозофилы в однополых группах по сравнению с их содержанием поодиночке. Первое состоит в подавлении двигательной активности, которое сохраняется до 5 суток после изъятия самцов из группы и обнаруживается при её длительной (более 2,5 часов) регистрации после помещения самца в экспериментальную камеру. Второй эффект, который сохраняется у содержавшихся в группе самцов, как минимум, в течение 5 часов после изоляции, проявляется в снижении интенсивности ухаживания самца за самкой. Мы впервые обнаружили, что самцы, имеющие предшествующий социальный опыт пребывания в однополой группе, активно избегают столкновения с самкой. Приводятся результаты собственных исследований, проливающие свет на механизмы возникновения обоих эффектов предварительного содержания самцов в группе. Рассматривается действие мутаций и нокдаунов генов, участвующих в сенсорном восприятии стимулов разных модальностей, в метаболических путях, ответственных за обучение, память и уровень агрессии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 годы (ГП-14, раздел 63).

*Камышев Николай Григорьевич
E-mail: kamyshevng@infran.ru*

Характеристика диуреза при действии глюкагоноподобного пептида-1 и его миметиков

Т.А. Каравашкина

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – инкретин, гормон желудочно-кишечного тракта, вырабатывающийся в ответ на пероральное поступление нутриентов. В клинике миметики ГПП-1 эксенатид (53% гомологии с ГПП-1) и лираглутид (97% гомологии с ГПП-1) используются для лечения сахарного диабета II типа. Показано, что ГПП-1 и его миметики усиливают экскрецию воды и ионов почками при их избыточном поступлении в организм (Наточин и др., 2014). Представляло интерес охарактеризовать изменения диуреза при действии ГПП-1, эксенатида и лираглутида.

Эксперименты выполнены на самках крыс линии Вистар с массой тела 165–250 г. Животные получали гранулированный корм для грызунов (ПК-120, «Лабораторкорм») и воду *ad libitum*. Пробы мочи у крыс собирали в индивидуальных клетках-пеналах с проволочным дном и мерной пробиркой при произвольных мочеиспусканиях в течение 4 часов. ГПП-1 («Bachem», Швейцария) и лираглутид (Виктоза®, Novo Nordisk, Дания) вводили внутрибрюшинно, эксенатид (Баета®, Eli Lilly, США) – внутримышечно. Препараторы инъецировали как в обычных условиях, так и на фоне 2%-й водной нагрузки (2 мл/100 г массы тела через зонд в желудок). Клиренс лития как показатель изменения проксимальной канальцевой реабсорбции веществ в почке исследовали по методике с предварительным введением крысам хлорида лития.

Натрийуретический эффект ГПП-1 и лираглутида проявлялся в одном и том же диапазоне доз (1.5 и 0.5–20 нмоль/100 г массы тела соответственно), а эксенатида – в меньших в несколько раз (0.015–0.5 нмоль/100 г массы тела). Натрийурез после введения миметиков инкретина по длительности и величине превосходил таковой после введения ГПП-1, экскретируемая фракция натрия на пике диуреза достигла 16±2%. Наряду с ростом натрийуреза происходило повышение клиренса лития, экскреции хлоридов, ионов магния и кальция, умеренное увеличение скорости клубочковой фильтрации и выведения ионов калия. На пике натрийуреза соотношение экскреции натрия к калию при действии лираглутида достигало 10.9, что характерно для действия калийсберегающих диуретиков. Экскреция фосфатов достоверно не отличалась от контрольного уровня.

На фоне водной нагрузки инкретин и его миметики усилили водный диурез. ГПП-1 (0.15 нмоль/100 г массы тела) сместил пик водного диуреза с 51±4 мин на 35±2 мин эксперимента. Эксенатид (0.015 нмоль/100 г массы тела) и лираглутид (0.25 нмоль/100 г массы тела) усилили выведение осмотически свободной воды почками в 2,5 раза по сравнению с водной

нагрузкой без введения препаратов.

Таким образом, ГПП-1 и его миметики, действуя на почку, вызывают интенсивный салурез, связанный с угнетением реабсорбции натрия и хлоридов в проксимальном отделе нефрона, что отличает эти пептиды от всех известных диуретических препаратов. На это указывает высокая экскрецируемая фракция натрия, рост экскреции и клиренса лития, увеличение выведения осмотически свободной воды на фоне водной нагрузки, увеличение экскреции двухвалентных катионов под действием инкретиномиметиков. Важными особенностями их диуретического действия являются отсутствие влияния на экскрецию фосфатов и выраженное преобладание экскреции натрия над выведением калия.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-01216.

Литература:

Наточин Ю.В., Марина А.С., Кутина А.В. Роль инкретина как интегратора регуляции баланса натрия и воды // ДАН. 2014. Т. 458. № 2. С. 239-242.

Каравашина Татьяна Анатольевна
E-mail: tanajkan@yandex.ru

Влияние введения бактериального липополисахарида в раннем постнатальном онтогенезе на поведение взрослых крыс

А. А. Карепанов, А. В. Дёмина, И. В. Смоленский, О. Е. Зубарева

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

«Связанная с развитием» гипотеза патогенеза когнитивных и психоэмоциональных дисфункций широко обсуждается в настоящее время. Согласно этой гипотезе, инфекционные заболевания, перенесенные в определенный критический период онтогенеза, являются предпосылкой для развития психопатологии. Основной экспериментальной моделью бактериальных инфекционных заболеваний является введение экспериментальным животным бактериального липополисахарида (ЛПС). При введении ЛПС в раннем постнатальном онтогенезе, фиксируются долговременные нарушения поведения, которые наблюдаются даже у взрослых животных. При этом особенности нарушений поведения, которые могут возникать при введении ЛПС в различные периоды раннего постнатального онтогенеза, остаются малоизученными.

Целью данного исследования являлся анализ поведения взрослых крыс, которым ЛПС вводился в течение 1-ой либо 3-ей недели жизни.

Исследование проводилось на самцах крыс линии Wistar, которым вводили бактериальный ЛПС внутрибрюшинно, в дозе 25 или 50 мкг/кг массы тела троекратно – 1-, 3-, 5-е сутки жизни, либо на 14-, 16-, 18-е сутки жизни. Для контроля использовались интактные животные и крысы, которым в те же сроки вводился апирогенный физиологический раствор. Поведение регистрировали после достижения животными 3-месячного возраста в тестах: «крестообразный приподнятый лабиринт» (ПКЛ), «Y-образный лабиринт», тесте Порсолта и в модели выработки условно-рефлекторной реакции страха (тест fear conditioning).

Результаты. Тестирование в «приподнятом крестообразном лабиринте» показало, что введение ЛПС в течение как 1-й, так и 3-й недели жизни влияет на уровень тревожности экспериментальных крыс. Однако это влияние оказалось разнонаправленным. Животные, которым вводили 50 мкг/кг ЛПС в течение 1-й недели жизни, отличаются повышенным уровнем тревожности, а крысы, которым вводили ту же дозу ЛПС в течение 3-й недели – сниженным уровнем тревожности по тому же показателю. Кроме того, животные, которым вводили ЛПС в дозе 25 мкг/кг в течение 1-й недели жизни, отличаются пониженным уровнем исследовательского поведения.

В teste Порсолта крысы, которым вводили ЛПС в течение 3-й недели, отличались депрессивно-подобным поведением. Животные, которым вводили ЛПС в течение 1-й недели, в данном teste не показали значимых отклонений в поведении.

В Y-образном лабиринте значимых нарушений поведения не выявлено.

В teste «fear conditioning» при помещении в новую среду на 2-й экспериментальный день, животные, которым вводили ЛПС как в течение 1-й, так и 3-й недели жизни, реагировали усилением тревожности – повышенным фризингом. При подаче условного сигнала (звука), который ранее сочетался с электроболевым воздействием, в группе крыс, которым вводили ЛПС в течение 1-й недели в дозе 25, но не 50 мкг/кг время фризинга было ниже, чем в контроле, что свидетельствует о нарушении памяти у этих животных. Сходная тенденция наблюдалась при введении ЛПС в течение 3-й недели жизни, однако различия в данной группе не достигали статистической значимости.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что введение ЛПС крысам в раннем постнатальном периоде влияет на их когнитивные функции и уровня тревожности. Выраженность отдельных нарушений поведения зависит от сроков введения.

Работа поддержана РФФИ, гранты 17-04-02116, 16-04-00998.

*Карепанов Антон Александрович
E-mail: anton.karepanov1@mail.ru*

Гендерные особенности психоэмоционального состояния хирургических пациентов с разными индивидуально-типологическими свойствами личности

Г. Р. Касаева, А. О. Османова, Г. Р. Гизатуллина

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь

Темперамент – это врожденные особенности человека, которые обусловливают динамические характеристики интенсивности и скорости психического реагирования, степень эмоциональной возбудимости и уравновешенности, особенности приспособления к факторам окружающей среды [Столяренко, 2000, с. 287]. Принадлежность к полу также может предопределять психоэмоциональное реагирование, что особенно важно на различных этапах оказания медицинской помощи, в том числе хирургической.

С соблюдением правил биоэтики на основании официального договора с администрацией лечебного учреждения тестировали и анкетировали 60 пациентов хирургического отделения ГБУЗ РК «ЦГБ г. Краснoperекопска». В зависимости от этапа оказания медицинской помощи выделили: группу А – предоперационных пациентов (17 мужчин, 13 женщин, средний возраст – $33,53 \pm 13,76$ года); группу В – пациентов, находящихся в послеоперационном периоде (18 мужчин, 12 женщин, средний возраст – $39,63 \pm 14,2$ лет). Для оценки типологических характеристик личности применили опросник Айзенка (EPI), для определения типа темперамента – методику А. Белова «Формула темперамента». Психоэмоциональное состояние оценивали с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), теста САН, опросника Спилбергера-Ханина (личностная (ЛТ) и ситуационная (СТ) тревожность). Для анализа полученных данных использовали непараметрические метод статистики: медианы (Me) и величины интерквартильного размаха (p25–p75), для межгруппового анализа использовали U-критерий Манна-Уитни, для определения взаимосвязей – корреляционный анализ по Спирмену (r), программа «Statistica 8,0».

В общей группе пациентов мужчины продемонстрировали более низкий уровень ЛТ ($Me=45,0; 38,0 \div 47,0$) и выраженности меланхоличного типа темперамента ($Me=23,0; 18 \div 25$) по сравнению с женщинами (U-критерий; $p \leq 0,05$). У мужчин, в независимости от периода лечения, не было выявлено различий психоэмоционального состояния в связи с доминирующим типом темперамента, $p \geq 0,05$. У женщин-меланхоликов СТ была выше ($Me=49,0$), а у женщин-холериков, в сравнении с пациентками, имеющими другой доминирующий тип темперамента, – ниже ($Me=44,0$; U-критерий; $p \leq 0,05$). Корреляционный анализ выявил у мужчин взаимосвязь ситуативности с активностью ($r=-0,59$), с СТ ($r=0,37$). У женщин – экстраверсия

опосредовала уровень СТ ($r=-0,66$) и выраженность тревожно-депрессивной симптоматики ($r=-0,40$); имела место взаимосвязь активности с выработанностью сангвенистического типа темперамента ($r=-0,42$), ситуативности с самочувствием ($r=-0,52$), $p\leq0,05$. Независимо от пола были выявлены различия психоэмоциональных показателей в зависимости от периода лечения в стационаре: СТ, ЛТ, тревожно-депрессивная симптоматика более выражена в группе А (U-критерий; $p\leq0,05$), а уровень самочувствия, активности и настроения были выше в группе В (U-критерий; $p\leq0,05$).

Литература:

Столяренко Л.Д. Основы психологии. 3-е изд., перераб. и доп. / Л. Д. Столяренко – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 672 с.

Касаева Гульзара Рустемовна
E-mail: gulzara.kasaeva@bk.ru

Состояние тревожности, качество ночного сна и содержание некоторых эссенциальных элементов в волосах у практически здоровых студентов

Л. Р. Кашка, А. В. Жукова, А. М. Богданова, О. А. Залата, Е. В. Евстафьева

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

Важную роль в организации сна играют нейрохимические процессы, в частности, интерес представляют биологическая роль эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов в регуляции секреции нейромедиаторов, участие микроэлементов в активации или блокировании работы модуляторов, мессенджеров, необходимых для развития процессов возбуждения и торможения в нервной системе [1, 2].

Целью исследования было определение взаимосвязи содержания некоторых эссенциальных микроэлементов (Cr, Fe, Co, Zn) и микроэлементов с мало изученной ролью в организме (Ba, Rb, Ag) с характеристиками сна и личности практически здоровых студентов.

С соблюдением правил биоэтики в мае-июне 2017 года выполнили биомониторинговое обследование 74-х студентов-медиков обоего пола ($19,0\pm0,1$ лет). Содержание микроэлементов в волосах определяли при помощи инструментального нейтронно-активационного анализа с облучением тепловыми нейтронами (лаборатория ядерно-геохимических методов исследования кафедры геоэкологии и геохимии Томского политехнического университета). Тестовые методики включали: Питтсбургский

тест индекса качества сна, шкалу сонливости Эпворта, опросник Спилбергера-Ханина. Для описания полученных данных использовали значения медиан (Ме), перцентили (р25-р75), взаимосвязь показателей устанавливали с помощью коэффициента Спирмена (rs), программа «Statistica 8.0».

Тревожность студентов соответствовала умеренному уровню (ЛТ=40,0; СТ=39,0). Дневная сонливость была в пределах высоких значений (Ме=8,0 балла). Интегральный коэффициент качества сна (Ме=9,0) указывал на плохое качество ночного сна студентов. Установили, что у 55% студентов имел место дефицит Fe, у остальной части группы содержание Fe было в норме (Ме=300,00 мкг/г). Содержание Co в волосах респондентов было в границах наиболее часто встречаемых концентраций (Ме=0,31 мгк/г). Концентрации Zn (Ме=0,31 мгк/г) и Cr (Ме=0,82 мгк/г) не выходили за границы референтных значений. Анализ содержания микроэлементов с наибольшой ролью в организме обнаружил превышение условной нормы для Ag (Ме=0,84 мгк/г). С помощью корреляционного анализа установили взаимосвязь времени пробуждения студентов с Co (rs=0,35, p=0,005), с Fe (rs=0,32, p=0,01), с Ba (rs=-0,25, p=0,04), с Ag (rs=0,37, p=0,003). Уровень дневной сонливости коррелировал с содержанием Rb (rs=0,25, p=0,04) и Ba (rs=-0,25, p=0,04). Уровень ЛТ был взаимосвязан с эндогенными концентрациями Fe (rs=0,32, p=0,05) и Co (rs=-0,43, p=0,000). Не обнаружили физиологическую значимость Cr и Zn для характеристик личности и качества сна тестируемых студентов.

У практически здоровых студентов, чьи характеристики ночного сна находились на неудовлетворительном уровне, была выявлена умеренная, но достоверная взаимосвязь между эндогенным содержанием Fe, Co и личностной тревожностью, а также концентрациями Fe, Co, Ba, Rb, Ag и характеристиками сна.

Исследование выполнено при поддержке Программы развития ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» на 2015–2024 годы по проекту «Сеть академической мобильности «Академическая мобильность молодых ученых России» в 2017 году в ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Литература:

1. Lee J.H., Han Y.H., Cho J.W., et al. Evaluation of brain iron content in idiopathic REM sleep behavior disorder using quantitative magnetic resonance imaging // Parkinsonism Relat Disord. 2014. – Vol. 20(7) – P. 776–778.
2. Song C.H., Kim Y.H., Jung K.I. Associations of zinc and copper levels in serum and hair with sleep duration in adult women // Biol. Trace. Ele. Res. 2012. – Vol. 149(1). – P. 16– 21.

*Кашка Лилия Рустемовна
E-mail: lilya.kashka@bk.ru*

Возможна ли эффективная коммуникация без взаимодействия (интеграции) сенсорных систем разных модальностей у насекомых?

А. Н. Князев

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург*

Прежде всего следует определиться с понятием «интеграция». В интернет-энциклопедии «Academic» (2019) дано несколько толкований этого термина. В частности: «Интеграция – этосторонапроцессаразвития, связанная с объединением в целое ранее разнородных частей и элементов. Процессы интеграции могут иметь место как в рамках уже сложившейся системы – в этом случае они ведут к повышению уровня её целостности и организованности, так и при возникновении новой системы из ранее несвязанных элементов. Отдельные части интегрированного целого могут обладать различной степенью автономии. В ходе процессов интеграции в системе увеличивается объём и интенсивность взаимосвязей и взаимодействий между элементами, в частности надстраиваются новые уровни управления». Именно таким образом складываются и развиваются в филогенезе и онтогенезе комплексы сенсорных систем насекомых, например, механорецепторных. В ходе эволюции на морфологической и функциональной основе древних систем развиваются более совершенные новые. Они не теряют межсистемные связи и функционально образуют единый сенсорный комплекс (единое целое), в рамках которого каждая сенсорная система, с одной стороны, является автономной, а с другой – неизбежно испытывает влияние (часто субсенсорное, впервые описанное Г.В. Гершуниной на человеке, 1945) других систем, составляющих единый комплекс (Князев, 2010).

У насекомых (сверчков) описаны четыре основные механорецепторные системы, связанные с процессом коммуникации. Это – тимпанальная, церкальная, джонстонова и субгенуальная. В отношении двух первых удалось установить, что они образуют единый сенсорный комплекс. При сравнении акустического поведения сверчков разного возраста было продемонстрировано, какую функциональную нагрузку несет церкальная система у личинок, лишенных тимпанальных (слуховых) органов, и у взрослых животных в сочетании с работой слуховых органов при акустическом раздражении. Личинки воспринимают и звуки и смещения воздушной среды при помощи церкальной системы и, по-видимому, не пользуются акустической коммуникацией. На этом этапе онтогенеза основная функция церкальной системы – участие в оборонительном поведении. У взрослых насекомых при реализации, например, репродуктивного поведения, работают обе системы – тимпанальная в условиях дальнего, а церкальная – ближнего звукового поля. На дальних расстояниях в процессе ориентации доминирует тимпанальная, а церкальная является мо-

дулятором, работая на субсенсорном уровне, а на ближних – доминирует церкальная и модулятором является тимпанальная система, которая работает на «суперсенсорном» уровне (при очень высокой интенсивности стимула). Обнаружено, что при нарушении работы церкальной системы репродуктивное поведение нарушается и в естественных условиях копуляции не происходит.

Таким образом, эффективная коммуникация без взаимодействия (интеграции) сенсорных систем разных модальностей (ближне- и дальне-полярных) у насекомых затруднена и/или практически невозможна.

Работа выполнена по гос.заданию (тема № АААА-А18-118013090245-6). Все международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Литература:

Academic. Философская энциклопедия; https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_philosophy/ (Редакция 2019).

Гершунин Г.В. Об изучении ощущаемых (сенсорных) и неощущаемых (субсенсорных) реакций при действии внешних раздражений на органы чувств человека // Изв. АН СССР, Отд. биол. наук. 1945. № 2. С. 210–228.

Князев А.Н. Роль экспериментальной энтомологии в решении фундаментальных проблем физиологии и медицины (Л.А. Орбели и экспериментальная энтомология) // Энтомол. обозр., LXXXIX, 1, 2010. С. 13–32.

Князев Александр Николаевич
E-mail: ank50@mail.ru

Влияние глюкагоноподобного пептида-1 на функции почек у крыс при гиперволемии

Т. В. Ковалева

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) – гормон, секретирующийся L -клетками слизистой оболочки тонкой кишки. ГПП-1 выполняет ряд важных регуляторных функций, в первую очередь связанных с обменом углеводов. Он вносит основной вклад в инкретиновый эффект, стимулируя постпрандиальный синтез инсулина, в связи с чем его миметики (эксена-тид, лираглутид и др.) используют в терапии сахарного диабета 2-го типа. ГПП-1 и его миметики оказывают влияние на функции почек, вызывают натрийурез и увеличение мочеотделения. Исследование этих препаратов может быть интересным при состояниях, сопровождающихся увеличением объема жидкостей внутренней среды, гиперволемией.

Цель исследования – оценить и сопоставить влияние ГПП-1 и эксенатида на функции почек крыс при гиперволемии.

Исследование проведено на крысах линии Вистар, которым для развития гиперволемии вводили 0.9%-й раствор NaCl в объеме 5 мл в расчете на 100 г массы тела через резиновый зонд в желудок. В отдельном эксперименте у животных через 30 минут после нагрузочной пробы исследовали кровь. ГПП-1 («Bachem», Швейцария) вводили внутрибрюшинно в дозе 0.15 нмоль на 100 г массы тела; для защиты ГПП-1 от разрушения использовали ингибитор фермента дипептидилпептидазы 4 вилдаглиптин в дозе 0.1 мг на 100 г массы тела внутрибрюшинно за 30 минут до инъекции пептида. Эксенатид (Баета®, Eli Lilly, США) вводили внутримышечно в дозе 0.15 нмоль на 100 г массы тела. Контрольным животным вместо препаратов вводили 0.9%-й раствор NaCl в объеме 0.1 мл на 100 г массы тела. Мочу собирали при произвольных мочеиспусканиях в течение 4 часов и определяли в них концентрацию электролитов и креатинина. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Введение изотонического раствора NaCl у крыс привело к гиперволемии вследствие быстрого всасывания в кровь воды и электролитов из кишки, о чем свидетельствует снижение концентрации общего белка в сыворотке крови с 65 ± 1 до 60 ± 1 г/л через 30 минут от начала эксперимента. Осмоляльность, концентрация ионов натрия, калия, магния и кальция не изменились, повысился уровень хлоридов (в контроле 105.0 ± 0.4 мМ, после нагрузочной пробы – 108.8 ± 0.6 мМ, $p < 0.05$). В ответ на пероральное введение раствора NaCl у животных увеличился диурез, экскреция осмотически активных веществ, а также отдельных ионов. Установлено, что эксенатид и ГПП-1 усиливают и ускоряют этот эффект.

У крыс с гиперволемией при введении эксенатида диурез увеличился в 4 раза, экскреция осмотически активных веществ – в 3 раза, натрия – в 5 раз ($p < 0.05$), экскреция калия, магния, кальция и клиренс осмотически свободной воды не менялись относительно контрольной группы ($p > 0.05$). Пик выведения натрия при действии эксенатида наблюдался в интервале 20–40 минут, продолжительность натрийуреза составила 3 часа. При инъекции ГПП-1 у крыс с гиперволемией диурез возрос в 7 раз, экскреция осмотически активных веществ и натрия увеличились в той же степени, что и при действии эксенатида, выведение калия и магния возросло в 2 раза, кальция – в 5 раз ($p < 0.05$). Клиренс осмотически свободной воды не изменился ($p > 0.05$). Рост выведения натрия после инъекции ГПП-1 отмечался в первые 30 минут эксперимента, т.е. естественный гормон характеризовался более коротким периодом действия, чем его синтетический миметик.

Таким образом, в условиях гиперволемии ГПП-1 и его миметик эксенатид эффективно увеличивают диурез и ускоряют выведение избытка ионов натрия из организма. Полученные данные являются еще одним под-

тврждением участия системы инкретинов в регуляции водно-солевого баланса и открывают возможности использования инкретиномиметиков для коррекции нарушений не только углеводного, но и водно-солевого баланса.

Работа поддержана средствами гранта РФФИ № 18-315-00291 мол_а и программой Президиума РАН № 43.

*Ковалева Таисия Владиславовна
E-mail: tatusya-2000@mail.ru*

Изменения экспрессии генов субъединиц рецепторов и транспортера глутамата в клетках мозга крыс в экспериментальной модели эпилептического статуса

А. А. Коваленко, О. Е. Зубарева, Т. Ю. Постникова, А. В. Зайцев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Эпилепсия – хроническое неврологическое заболевание человека, которое характеризуется повторными припадками и может сопровождаться разнообразными неврологическими проявлениями. Развитие эпилепсии связано с нарушением баланса между тормозными и возбуждающими системами в различных отделах мозга. Предполагается, что одним из механизмов развития постсудорожных нарушений поведения является изменение функциональной активности глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов, связанной с перестройкой их субъединичного состава, и нарушение синтеза транспортеров глутамата, которые обеспечивают захватнейромедиатора из синаптической щели.

Целью данной работы явилось исследование динамики изменений экспрессии генов отдельных субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов и транспортера глутамата EAAT2 в клетках различных областей мозга крыс после пентилентетразол-индуцированных судорог. Введение пентилентетразола (ПТЗ) позволяет моделировать острый эпилептический статус без развития спонтанных рецидивирующих судорог.

Исследование выполнено на 20–22 дневных крысах-самцах Wistar. Эпилептический статус вызывали внутрибрюшинным введением ПТЗ (70 мг/кг). Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор. Анализ экспрессии генов проведен методом ОТ-ПЦР в реальном времени через 3 часа, 1, 3 и 7 дней после введения ПТЗ в дорзальной и вентральной областях гиппокампа, а также медиальной префронтальной, височной и энторинальной коре.

Наиболее выраженные изменения наблюдались в энторинальной коре. В частности, через сутки после введения ПТЗ в энторинальной коре было обнаружено увеличение экспрессии *Grin1* и *Grin2a*, а также снижение экспрессии *Grin2b* субъединиц NMDA-рецепторов. На этом же сроке была усиlena экспрессия гена *Grin2* субъединицы AMPA-рецепторов. Только в данной структуре мозга на 7-е сутки после введения ПТЗ сохраняются изменения продукции мРНК субъединиц NMDA-рецепторов, кроме того наблюдается увеличение отношения продукции мРНК *Grin2a/Grin2b*. Данный показатель рассчитывается для анализа перестроек, происходящих в NMDA-рецепторах, и может отражать изменение их функциональной активности. В дорзальном гиппокампе через 3 часа после введения ПТЗ усиливалась экспрессия *Grin1* и *Grin2a* и увеличивалось соотношение *Grin2a/Grin2b*. Увеличение данного соотношения также наблюдалось в медиальной префронтальной коре через сутки после индукции эпилептического статуса. Изменения продукции мРНК переносчика EAAT2 были обнаружены только в энторинальной коре: через 7 суток после введения ПТЗ снижается экспрессия гена данного переносчика. В височной коре изменений экспрессии исследованных генов не обнаружено.

Таким образом, были выявлены изменения экспрессии генов субъединиц рецепторов и транспортера глутамата, которые могут лежать в основе нарушений функциональной активности глутаматергической системы при развитии постсудорожных нарушений.

Работа поддержана грантом РНФ № 16-15-10202.

Коваленко Анна Андреевна
E-mail: kovalenko_0911@mail.ru

Кортикальная модуляция вегетативных рефлексов

Т. Н. Кокурина¹, Г. И. Рыбакова¹, Е. А. Губаревич^{1,2}, Т. С. Туманова^{1,2},
В. Г. Александров^{1,2}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург

Интеграция автономных функций осуществляется иерархически организованной церебровисцеральной осью, высший уровень которой образован областями так называемой автономной коры. К ним относят, в том числе, инсулярную кору и инфралимбическую кору, расположенные на латеральной и медиальной поверхностях больших полушарий соответственно. Предполагается, что одним из механизмов, реализующим интегративные функции этой оси, является кортикальная модуляция сегментарных

рефлекторных дуг различных висцеральных систем. Эта гипотеза была проверена в острых экспериментах на лабораторных крысах линии Wistar, анестезированных уретаном. Было изучено влияние микроэлектростимуляции указанных областей коры на реализацию рефлекторных реакций трех висцеральных систем: кровообращения, дыхания и желудочно-кишечного тракта. В одних и тех же экспериментальных условиях моделировались инспираторно-тормозящий и экспираторно-облегчающий рефлексы Геринга-Брейера, сердечный барорефлекс и реакция рецепторной релаксации желудка. Силу рефлексов Геринга-Брейера оценивали по эффектам окклюзии верхних дыхательных путей на уровне функциональной остаточной емкости легких (увеличение длительности первого окклюзионного вдоха, «функциональная ваготомия») и на высоте вдоха (увеличение первого окклюзионного выдоха, «вагусное апноэ»). Барорефлекс тестирували путем введения а-адреномиметика фенилэфрина, вызывающего подъем артериального давления. Чувствительность барорефлекса оценивали по углу наклона прямой, аппроксимирующей зависимость между величинами подъема среднего артериального давления и снижения частоты сердечных сокращений. Рецепторную релаксацию желудка моделировали путем электрической стимуляции центрального конца перерезанного блуждающего нерва, оценивая скорость восстановления внутрижелудочного давления. Было установлено, что стимуляция каждой исследованной области висцеральной коры оказывает свое специфическое воздействие на состояние указанных рефлекторных механизмов. Эти результаты, а также данные других авторов подтвердили выдвинутую гипотезу. Они позволяют предполагать возможность интегративного взаимодействия областей автономной коры на разных уровнях церебровисцеральной оси.

Кокурина Татьяна Николаевна
E-mail: kokurina.tatyana@mail.ru

Эндогенное влияние малых концентраций ртути на показатели высших психических функций и вариабельности сердечного ритма у практически здоровых студентов

Ю. М. Кондакова, Д. Н. Глушак, А. М. Богданова, С. Л. Тымченко, О. А. Залата

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

В связи с загрязнением окружающей среды таким глобальным поллютантом 1-го класса опасности, как ртуть, и ее беспороговой моделью

воздействия на биоту и организм человека существует необходимость изучения влияния малых доз этого элемента на функциональное состояние систем, являющихся мишенью ее токсического влияния [1].

Целью настоящей работы было выявить связь высших психических функций (ВПФ), функционального состояния автономной нервной системы (АНС) с содержанием ртути в организме практически здоровых студентов, проживающих в г. Симферополь.

С соблюдением правил биоэтики тестировали 51 студента (18 юношей и 33 девушки; $18,5 \pm 1,2$ лет), обучающихся в Медицинской академии. Для оценки эндогенного содержания ртути определяли ее концентрацию в волосах атомно-абсорбционным методом с использованием анализатора ртути «РА-915М» (НИ ТПУ). Состояние АНС оценивали с помощью регистрации и анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) в состоянии физиологического покоя и при проведении функциональных проб (комплекс «CARDIO УС-01»). Для оценки ВПФ определяли характеристики произвольного внимания (объем, устойчивость, психический темп, работоспособность) с использованием когнитивного теста «таблицы Шульте». Для оценки психоэмоционального состояния применили тест-опросник САН (самочувствие-активность-настроение). Статистический анализ данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики (Statistica 8,0), при описании использовали значения медианы (Ме), 25 и 75 перцентили (р25 и р75).

Содержание ртути в волосах студентов не превышало условной нормы $0,5\text{--}1,0$ $\mu\text{г/г}$ ($\text{Ме} = 0,13$ $\mu\text{г/г}$, $\text{р25}=0,08$ $\mu\text{г/г}$, $\text{р75}=0,22$ $\mu\text{г/г}$), при этом гендерных различий выявлено не было. Установили связь между уровнем активности и содержанием ртути в волосах ($r=-0,35$; $p=0,02$) в общей группе. У юношей были выявлены корреляции уровня активности ($r=-0,58$; $p=0,02$), а также времени, затраченного на заполнение второй таблицы ($r=-0,70$; $p=0,003$) с эндогенным содержанием этого элемента. У девушек имела место связь между временем, затраченным за прохождение пятой таблицы, с содержанием ртути в волосах ($r=0,40$; $p=0,04$).

При соответствии характеристик ВСР возрастным нормативным значениям выявили положительные корреляционные связи между эндогенным содержанием ртути и следующими показателями ВСР: LF в покое ($r=0,34$; $p=0,01$) и при предъявлении статической физической нагрузки ($r=0,32$; $p=0,02$), VLF – при проведении пробы с управляемым дыханием ($r=0,34$; $p=0,02$) и при предъявлении динамической физической нагрузки ($r=0,31$; $p=0,03$). У девушек, кроме связи с показателем LF ($r=0,48$; $p=0,005$), обнаружили связь содержания ртути в волосах с показателем VLF ($r=0,37$; $p=0,03$) при регистрации в покое. Характер выявленных связей свидетельствовал о повышении активности симпатической нервной системы и усилении влияний центрального контура регуляции сердечного ритма как в состоянии покоя, так и при проведении функциональных проб, а так-

же изменениях характеристик произвольного внимания у лиц с более высоким содержанием ртути в организме в обследуемой группе студентов.

Литература:

1. World Health Organization/United Nations Environment Programme (WHO/UNEP). Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. World Health Organization, Geneva, Switzerland: Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. 2008. 167.

Кондакова Юлия Максимовна
E-mail: julkonda@gmail.com

Иммуногистохимический анализ экспрессии меланокортикового рецептора 1-го типа в гипоталамусе и среднем мозге мышей C57BL/6J

Ю. М. Косицын, Е. В. Михайлова, И. В. Романова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Меланокортиковая система состоит из различных компонентов, поэтому анализ ее функционального состояния и оценка спектра физиологических эффектов зависят от многих составляющих. Хорошо известно, что синтез меланокортиковых пептидов (АСТН, α -, β - и γ -MSH) осуществляется из проопиомеланокортина (ПОМК) – общей молекулы-предшественника, а их эффекты реализуются через 5 типов меланокортиковых рецепторов (МКР). Ранее было установлено, что экспрессия МКР – тканеспецифичный процесс, и в мозге млекопитающих и человека осуществляется экспрессия только МКР3 и МКР4, функциональная активность которых зависит от уровня экспрессии agouti-gene related peptide (AgRp) – эндогенного антагониста МКР3 и МКР4. Недавно появились данные о том, что в мозге млекопитающих в области околоводопроводного серого вещества возможна экспрессия и МКР1, а также данные об экспрессии этого типа рецепторов в черной субстанции мозга. Однако в структурах какой эргичности происходит экспрессия МКР1 не известно.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить экспрессию МКР1 в структурах мозга.

Исследование проведено на мышах C57Bl/6J. После внутрибрюшинного наркоза хлоралгидратом (400 мг/кг) мышей подвергали транскардиальной перфузии 0.1 М фосфатным буфером и 4%-ным раствором параформальдегида. После криопротекции в 30%-ном растворе сахараозы, приготовленном на фосфатном буфере, мозг замораживали. Фронтальные срезы мозга (12 мкм) из области гипоталамуса и среднего мозга при-

готавливали с помощью криостата и монтировали на стекла SuperFrost/plus. Анализ двойного флуоресцентного иммуномечения проводили с помощью конфокального микроскопа. Специфичность иммуногистохимических реакций проверяли с помощью негативного контроля (без первых и без вторых антител). Полученные данные демонстрируют широкое распространение MKP1 в серотонинергических нейронах ядер шва (*raphe nucleus*), дофаминергических нейронах черной субстанции и вентральной тегментарной области, а также в нейронах других эргичностей среднего мозга. В гипоталамусе выявлена значительная экспрессия MKP1 в парвентрикулярном и супраоптическом ядрах преимущественно в мелких вазопрессин-негативных структурах. Полученные данные впервые демонстрируют экспрессию MKP1 в гипоталамусе и обсуждаются в связи с участием меланокортиковых пептидов в реализации защитных функций через MKP1-зависимые пути внутриклеточной сигнализации.

Работа поддержанна ФАНО (госзадание № АААА-А18-118012290427-7).

*Косицын Юрий Михайлович
E-mail: ikosicin53@gmail.com*

Особенности памяти отечественных и иностранных студентов

А. Н. Кравченко, С. Л. Тымченко

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

В настоящее время в научной литературе представлено значительное количество публикаций, посвященных оценке психофизиологических особенностей студентов. Однако раздел исследований по комплексному изучению памяти и, в частности, различных её видов по-прежнему представляет интерес. С целью выявления особенностей памяти отечественных и иностранных студентов проведено исследование вербальной и невербальной памяти у 63 практически здоровых молодых людей (38 отечественных и 25 иностранных студентов; 32 девушки и 31 юноша; $19,6 \pm 1,9$ лет). Все студенты были ознакомлены с целью и задачами исследования и подписали лист информационного согласия.

Оценку объема вербальной памяти (кратко- и долговременной) проводили с использованием методики «Заучивание 10 слов» (по А.Р. Лурия). Невербальную память оценивали с помощью теста «Узнавание фигур» с использованием набора заранее заготовленных символов [1]. Для изучения состояния невербальной памяти подсчитывали количество правильно (M) и неправильно (N) узнанных фигур с последующим расчётом

такого показателя как «уровень узнавания» (Е) по формуле: $E = M / (9 + N)$. Методы статистического анализа включали: описательный (медиана) и сравнительный (критерий Колмогорова-Смирнова, Лиллифорс, анализ по Спирмену, Манну-Уитни и Вилкоксону) с использованием программного обеспечения «Statistica 8,0». Результаты рассматривали как достоверные, при значениях $p < 0,05$. Форма кривой запоминания в целом по группе соответствовала норме и не зависела от возраста и пола испытуемых: с каждым воспроизведением количество правильно названных слов достоверно увеличивалось и, достигнув максимума на второй попытке в среднем 7 слов у иностранных студентов сохранялось на данном уровне. У отечественных студентов наблюдалось достоверное увеличение числа правильно воспроизводимых слов с 1 по 3 попытку (максимум $8,1 \pm 0,3$ слов) с последующим снижением в среднем на одно слово ($p < 0,05$). Уровень узнавания также не показал статистически значимых различий среди студентов и составил 0,7 и 0,8 у отечественных и иностранных студентов соответственно. При этом наиболее оптимальный уровень узнавания, равный единице, в данных группах был выявлен в 31,6 и 36,0% случаев соответственно. Количество ошибочных воспроизведений по методике «Заучивание 10 слов» и в тесте «Узнавание фигур» также достоверно не отличалось.

Полученные результаты показали слабое, но значимое, различие особенностей вербальной и невербальной памяти у практически здоровых отечественных и иностранных студентов. Данные изменения можно использовать для разработки и совершенствования подходов к организации образовательного процесса с целью повышения его эффективности.

Литература:

1. Узнавание фигур / Альманах психологических тестов. М., 1995. – С. 86–87.

Кравченко Александра Николаевна
E-mail: unicorn_tomo@mail.ru

Пространственно-временная организация ЭЭГ у подростков от 10 до 17 лет при восприятии текстов на слух

О. В. Кручинина¹, Е. П. Станкова¹, Д. С. Толкачева², Е. И. Гальперина^{1,2}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Одним из важных критических периодов физиологического созревания и когнитивного развития является подростковый возраст. Становле-

ние процессов нейрофизиологического обеспечения различных видов вербальной деятельности в этот период является актуальным вопросом исследования. Недостаточно изучены особенности созревания мозговых механизмов, обеспечивающих понимание устных текстов у мальчиков и девочек.

Целью исследования было изучение пространственной синхронизации биопотенциалов мозга при восприятии предъявляемых на слух текстов детьми и подростками 10–17 лет.

Методы. В исследовании принимали участие 19 детей 10–11 лет (из них 7 мальчиков), 41 подросток 12–14 лет (из них 18 мальчиков), 35 подростков 15–17 лет (из них 17 мальчиков). ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами и при восприятии текста на слух. Тестовый материал соответствовал возрасту испытуемых. После прослушивания текстов испытуемым предлагалось ответить на вопросы по содержанию, процент ошибочных ответов или отсутствия ответа на вопрос не превышал 10%. Для каждой безартефактной эпохи анализа (4 с) вычислялись матрицы коэффициентов кросскорреляции ЭЭГ от всех 20 отведений попарно. По матрицам кросскорреляции ЭЭГ оценивали вклад каждой из зон коры в организацию пространственной синхронизации биопотенциалов (ПСБП) мозга. Для оценки особенностей топической организации ПСБП вычисляли число $V(i)$ для каждого из отведений ЭЭГ (где i – порядковый номер отведения) – «долю объема», приходящуюся на i -й вектор, характеризующую степень отличия i -го процесса от совокупности остальных. Для изучения влияния факторов «Возраст» и «Пол» на параметры ЭЭГ был использован дисперсионный многофакторный анализ (ANOVA).

Результаты и обсуждение. Выявлено значимое влияние фактора «Возраст» на изменение общего уровня пространственной синхронизации биопотенциалов при восприятии текста на слух ($F(2,83)=8.25, p>0,001$). Показаны половые различия в каждой возрастной группе топических особенностей ПСБП при восприятии текста на слух по сравнению со спокойным бодрствованием с закрытыми глазами. У мальчиков по мере возрастного развития уровень ПСБП увеличивается в передне- и средневисочных областях левого полушария (T1, T3), а также в заднефронтальной (F4) и передневисочной (T2) зонах правого полушария коры (особенно в 15–17 лет). Кроме того, наблюдается уменьшение с возрастом уровня ПСБП затылочно-височных областей правого полушария. У девочек прослушивание текста сопровождается увеличением уровня ПСБП височных областей левого полушария по всех возрастных группах, а в 15–17 лет еще и задневисочной области правого полушария (T6).

Выводы. Выявлены половые особенности возрастной динамики процесса становления пространственной синхронизации ЭЭГ у детей и подростков 10–17 лет при восприятии текстов на слух.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-313-00169.

*Кручинина Ольга Вячеславовна
E-mail: kruchinina_ol@mail.ru*

**Молекулярные механизмы кодирования ноцицептивных сигналов:
роль каналов $Na_v1.8$**

Б. В. Крылов, В. А. Пенниайнен, С. А. Подзорова, И. В. Рогачевский,
В.Б. Плахова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Тетродотоксингнечувствительные натриевые каналы ($Na_v1.8$) участвуют в преобразовании градуального по своей природе рецепторного тока в импульсный ответ электровозбудимой мембранны ноцицепторов. Важно отметить, что именно высокочастотная составляющая этого импульсного ответа полимодальных рецепторов несет информацию о болевом воздействии. В том случае, когда ноцицептивный сигнал перестает выполнять свою информационную функцию и боль переходит в хроническую форму, возникает необходимость применения анальгетических лекарственных препаратов, которые должны быть одновременно и эффективными, и безопасными. К сожалению, в арсенале практической медицины отсутствуют анальгетики, которые соответствовали бы этим двум требованиям и могли бы сравниться по своей безопасности и эффективности с опиатами. Новый подход к решению этой проблемы может быть осуществлен благодаря использованию тончайшего механизма модуляции каналов $Na_v1.8$ ноцицепторов. Этот механизм основан на том, что указанные каналы в мембране ноцицептивного нейрона связаны с двумя соседними молекулами: с опиоидоподобным рецептором и с Na_v , К-АТФазой, выполняющей здесь функцию трансдуктора сигнала, точнее, с комплексом Na_v , К-АТФаза/Src [1, 2]. Существование этих молекулярных мишеней заставляет вести поиск агентов эндогенной и экзогенной природы, способных эффективно и безопасно модулировать функциональную активность каналов $Na_v1.8$. Первым агентом, способным по ряду показаний сравниться с опиатами, оказалась коменовая кислота, которая специфически связывается с опиоидоподобным рецептором [1]. Эта субстанция стала основой неопиоидного анальгетика «Аноцептин®», успешно прошедшего первую фазу клинических исследований. Вторую мишень, комплекс К-АТФаза/Src, эффективно активирует низкоинтенсивное инфракрасное излучение среднего диапазона. Разработанный нами новый метод лазеротерапии может с успехом применяться при лечении радикулопатий. Подчеркнем, что ука-

занные методы основаны на одном и том же механизме: эффекторным звеном при воздействии как на первую, так и на вторую мишень служат каналы $Na_v1.8$, точнее, их активационное воротное устройство. В обоих случаях снижение возбудимости ноцицепторов происходит благодаря уменьшению эффективного заряда, переносимого этой частью молекулы при открывании канала.

Важно подчеркнуть, что активация каждой из указанных мишеней приводит к передаче сигнала не только вдоль мембранны в тангенциальном направлении к каналам $Na_v1.8$, но и в радиальном направлении на геном ноцицептивного нейрона. Выяснение особенностей этих внутриклеточных каскадных процессов, запускаемых рецептор- и трансдуктор-опосредованно, является задачей наших дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64), гранта РФФИ N 18-015-00079.

Литература:

1. Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. *Frontiers in pain science. Volume 1. New nonopioid analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantumchemical studies.* Sharjah, U.A.E., BenthamSciencePublishersLtd., 2017. 203 p.
2. Plakhova V.B., Penniyaynen V.A., Yachnev I.L., Rogachevskii I.V., Podzorova S.A., Krylov B.V. Src kinase controls signaling pathways in sensory neuron triggered by low-power infrared radiation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019. P.1-7. Doi: 10.1139/cjpp-2018-0602.

*Крылов Борис Владимирович
E-mail: krylovbv@yandex.ru*

Механизм адаптации пищеварительной системы к высокому уровню повседневной двигательной активности

А. П. Кузнецов, А. С. Московкин, Л. Н. Смелышева

Курганский государственный университет

Исследовались секреторная и моторно-эвакуаторная функции желудочно-кишечного тракта у лиц, не занимающихся спортом, и спортсменов высокой квалификации (мастера спорта и кандидаты в мастера спорта) разной специализации (велоспорт, легкая атлетика, лыжный спорт, борьба). Все спортсмены тренировались шесть дней в неделю по 2,5–3 часа в день. В исследованиях принимали участие лица мужского пола в возрасте 18–24 лет, средний стаж занятий спортом составил $6 \pm 1,2$ лет. Всего под наблюдением находилось 64 человека.

Установлено, что регулярные занятия спортом изменяют реактивность секреторного аппарата желудка и поджелудочной железы. У спортсменов, тренирующихся на выносливость, выявлена самая высокая реактивность секреторного аппарата пищеварительных желез. Низкая реактивность желудочных желез выявлена у лиц, не занимающихся спортом и спортсменов-борцов. Причем такой вариант секреторной реакции выявлен при использовании в качестве стимуляторов субмаксимальных раздражителей (10%-й капустный отвар 200 мл), каковыми является большинство питательных веществ.

При использовании максимальных стимуляторов секреции желудочных и поджелудочных желез (пентагастрин, 6 мкг/кг массы тела) эти различия нивелируются. У лиц с высокой реактивностью пищеварительных желез отмечено усиление тонуса парасимпатических влияний и увеличение продукции инсулина. У этих спортсменов обнаружено повышение количества *G*- и *ECl*-клеток в слизистой оболочке тела желудка.

При блокаде β -адренорецепторов (обзидан, 0,6 мг/кг массы тела) и *M*-холинорецепторов (атропин, 1,5 мг/кг массы тела), особенно при высокой физической нагрузке, выявлено возрастание роли симпатической нервной системы в регуляции пищеварительных желез.

С помощью гамма-камеры установлено замедление половинного опорожнения желудка у спортсменов, тренирующихся со скоростно-силовым уклоном, по сравнению со спортсменами, тренирующимися на выносливость.

Кузнецов Александр Павлович
E-mail: Kuznecovap1947@yandex.ru

Интегративные механизмы функционирования пищеварительной системы рыб

В. В. Кузьмина

Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, Борок, Некоузский р-н, Ярославская обл.

Пищеварение – центральное звено экзотрофии, реализуемое пищеварительными гидролазами под контролем многоканальной системы управления, включающей все известные механизмы нервного и гуморального контроля. Механизмы регуляции и структура сигнальных молекул консервативны, и у рыб, как правило, близки таковым млекопитающих. Однако существуют видовые различия. Так, у костистых безжелудочных рыб описано 6 основных типов эндокринных клеток, у желудочных –

до 10, у хрящевых рыб – до 18 типов эндокриноцитов. У видов, слизистая оболочка кишечника которых иннервируется нервными волокнами, отличающимися высокой концентрацией серотонина, энteroхромафинные клетки, содержащие этот гормон, могут отсутствовать.

В процессах пищеварения рыб участвуют такие гастроинтестинальные гормоны, как секретин, грелин, гастрин/холецистокинин, глюкагон, гастроингибирующий пептид (ГИП), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), серотонин, мотилин и бомбезин. Кроме того, выявлены эффекты гормонов, продуцируемых гепатопанкреасом и такими структурами, как гипоталамус, кора надпочечников, щитовидная железа и гонады. Известно о влиянии на процессы пищеварения у рыб соматостатина, панкреатического полипептида, пептида YY, нейропептида Y, а также тахикининов (субстанция *P*), энкефалина, ангиотензина, гормона роста, пролактина, тироксина, триiodтиронина, простогландинов *E* и интерлейкина-1.

Многие из указанных гормонов полифункциональны. Некоторые из них осуществляют интеграцию различных процессов в пределах пищеварительной системы. Так, гастрин активирует синтез пептидаз, секрецию гистамина, стимулирующего образование HCl, а также перистальтику, возбуждающую механорецепторы желудка. Не менее разнообразны функции холецистокинина, усиливающего секрецию липазы, протеаз, и электролитов, а также активирующего секрецию глюкагона, увеличивающего моторику протоков желчного пузыря и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, опосредуемую через афферентные системы блуждающего нерва. В то же время некоторые гастроинтестинальные гормоны осуществляют интеграцию пищеварительной и других систем организма. Так, грелин, пептид YY, холецистокинин и серотонин не только регулируют пищеварение, но и действуют как аппетит-модулирующие сигналы в мозге. При этом серотонин влияет не только на пищевое поведение рыб, в том числе локомоторную активность, но и на метаболизм, энергетический баланс и терморегуляцию. Влияние этих гормонов как в пределах, так и за пределами пищеварительной системы возможно благодаря наличию соответствующих рецепторов.

Не меньшую роль в интеграции различных систем организма рыб играет полифункциональность пищеварительного тракта и пищеварительных ферментов. Так, структуры пищеварительного тракта способствуют реализации трофической, обменной и защитной функции. Пищеварительные ферменты не только гидролизуют пищевые субстраты до уровня ди- и мономеров, способных преодолевать эпителиальный барьер и участвовать в метаболизме, но и одновременно осуществляют защитную, регуляторную и трансформационную функции. Важно отметить, что именно благодаря трансформационной функции пищеварительных гидролаз рыб и других животных возможен круговорот вещества в различных экосистемах и биосфере в целом.

Таким образом, интегративные механизмы функционирования пищеварительной системы, близкие таковым других позвоночных, могут реализовываться не только на внутрисистемном, межсистемном и организменном, но также на надорганизменных уровнях.

Кузьмина Виктория Вадимовна
E-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru

Нарушения ритма сердца в структуре заболеваемости сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста, жителей Республики Крым. Характеристики сна пациентов с нарушением ритма сердца

Е. А. Курзина*, Т. О. Курзина**, О. А. Залата*

*Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; **Поликлиническое отделение СП «Кардиологический диспансер» ГБУЗ РУ РКБ им. Н.А. Семашко; Симферополь

По данным статистики, в структуре смертности населения Республики Крым (РК) болезни системы кровообращения занимают около 65,7%, что в 3–6 раз выше, чем в странах Европейского Союза. При этом показатель смертности от болезней системы кровообращения имеет тенденцию к снижению и составил в абсолютных цифрах в 2016 г. – 17991, в 2017 г. – 17136, в 2018 г. – 14265 случаев. Доказана тесная связь между нарушениями сна и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1].

Анализировали статистические данные о вкладе в структуру заболеваемости системы кровообращения случаев нарушений ритма сердца у пациентов молодого возраста (18–25 лет,) жителей РК, в 2018 г. Оценка данных велась по учету пациентов этого возраста, посетивших амбулаторный прием в поликлиническом отделении СП «Кардиологический диспансер» ГБУЗ РК РКБ им. Семашко г. Симферополя. Затем, с соблюдением всех биоэтических норм, выполнили процедуру психологического тестирования 15 пациентов (24,3±2,1 лет) с нарушениями ритма сердца, подтвержденных холтеровским мониторированием. Для анализа учитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту желудочковых экстрасистол (ЖЭ). Батарея тестов включала: шкалу сонливости Эпвортта (ESS), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI), тест Хорна-Остберга, госпитальную шкалу «тревога-депрессия» и опросник Спилбергера-Ханина. Взаимосвязь характеристик устанавливали с помощью корреляционного анализа по Спирмену (rs), статистически достоверным принимали уровень различий при $p<0,05$ (программа «Statistica» 8.0).

Всего за 2018 год на амбулаторном приеме в СП КД побывало 2389 жи-

телей РК разного возраста, пола, места проживания с диагнозом «нарушения ритма сердца» (МКБ 144–149). Количество молодых людей от 18 до 25 лет, проживающих в разных районах РК и обратившихся за консультацией с нарушениями сердечного ритма, составило 41 человек (1,71%). Из всех установленных видов аритмий у пациентов молодого возраста 82,9%, по клинической значимости, относились к потенциально опасным. По результатам тестирования установили, что пациенты с нарушениями ритма сердца характеризовались субклинически выраженной тревогой (медиана 8,0), высоким уровнем ситуационной (медиана 51,0) и личностной тревожности (медиана 48,0), умеренным уровнем дневной сонливости (медиана 9,0). Результаты по PSQI свидетельствовали о проблемах с качеством сна (медиана 7,0). Корреляционный анализ между показателем хронотропной функции сердца (ЧСС) и характеристиками сна выявил ряд взаимосвязей с дневной сонливостью, дневной дисфункцией сна, временем отхода ко сну ($0,60 < r < 0,63$; $p < 0,03$). Показатель ЖЭ был обратно взаимосвязан с длительностью засыпания, латентностью сна, индексом качества сна ($-0,55 < r < -0,67$; $0,05 < p < 0,01$).

При лечении пациентов молодого возраста с нарушениями ритма сердца необходимо учитывать и оценивать степень нарушений качества ночного сна.

Литература:

1. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А., Камчатнов П.Р. Нарушения сна при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №3. – С. 30–36.

Курзина Екатерина Александровна
E-mail: agrsor.kate.17@mail.ru

Роль инкретина, глюкагоноподобного пептида-1, в регуляции экскреции ионов почками

А. В. Кутина

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Инкретины – гормоны желудочно-кишечного тракта, роль которых значительно шире их участия в регуляции углеводного обмена. Установлено, что уровень основного инкретина, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), в крови повышается не только после приема пищи, но и в ответ на поступление воды и растворов солей через желудочно-кишечный тракт. Обосновано, что ГПП-1 является важным звеном системы осморегуляции.

гуляции. Механизм его интегрирующего влияния на процессы реабсорбции воды заключается в снижении активности основной транспортной системы в проксимальном канальце нефрона (Na/H-обменник) и усиление притока жидкости в дистальные отделы и собирательные трубы, где транспорт воды регулируется вазопрессином и аутакоидами. Подобный механизм может лежать и в основе повышения эффективности поддержания ионного гомеостаза.

Целью работы стало выяснение роли ГПП-1 в регуляции экскреции ионов почками. Проведены исследования на крысах линии Вистар с введением ГПП-1 или его миметиков (эксенатид, лираглутид) в стандартных условиях и на фоне солевых нагрузочных проб (NaCl, MgCl₂, TrizmaCl). Солевые нагрузки вводили внутрибрюшинно, чтобы избежать секреции ГПП-1 в кишке. Концентрацию ионов в пробах мочи и сыворотки крови измеряли методами пламенной фотометрии (натрий, калий), атомно-абсорбционной спектрофотометрии (магний) или ионоселективного анализа (хлориды).

Дана характеристика диурезу, вызываемому ГПП-1 и инкретиномиметиками. По натрийуретической активности они превосходят все известные проксимальные диуретики (осмотические, ацетазоламид) и усиливают мочеотделение, повышая экскрецию не только натрия, но и хлоридов почками. Таким образом, увеличение мочеотделения при действии миметиков ГПП-1 представляет собой ранее неописанный тип диуреза – салурез за счет угнетения реабсорбции ионов натрия и хлоридов в проксимальном канальце нефрона. Салурез, вызванный введением лираглуттида и эксенатида, у крыс приводит к снижению концентрации хлоридов в крови, сопровождается усилением экскреции ионов магния и кальция пропорционально натрийурезу. Выявлено, что при солевых нагрузках, приводящих к росту концентрации соответствующего иона в крови, ГПП-1 и его миметики селективно ускоряют выведение того или иного электролита. При гипернатриемии происходило ускорение экскреции натрия, при гиперхлоремии – хлорид-ионов, при гипермагниемии – магния. Этот эффект не наблюдался в тех случаях, когда концентрация ионов в крови не менялась после солевой нагрузки. Высказано предположение, что в основе эффекта лежит сочетанное влияние на процессы в нефрона ГПП-1 (или его миметиков) и других физиологически активных веществ, секреция которых меняется при сдвигах водно-солевого баланса. Для реабсорбции NaCl таким регулятором может быть вазопрессин, концентрация которого в крови растет при гипернатриемии. В отдельной серии экспериментов исследовали эффект сочетанного введения ГПП-1 или его миметиков с вазопрессином или агонистами его рецепторов. Показано, что миметики ГПП-1 (эксенатид, лираглутид) потенцируют рост экскреции натрия и хлоридов, вызванный как вазопрессином, так и агонистом его рецепторов V_{1a}-подтипа. Таким образом, ГПП-1 может рассматривать-

ся как интегратор регуляции ионного баланса, обеспечивающий большую эффективность действия гормонов, влияющих на селективный транспорт ионов в почках.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-01216.

*Кутина Анна Вячеславовна
E-mail: kutina_anna@mail.ru*

Исследование регуляции и роли proBDNF в развитии префронтальной коры головного мозга

Д. А. Ланшаков^{1,2}, Е. В. Шабурова^{1,2}, Н. Н. Дыгало^{1,2}

¹ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН Новосибирск; ²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Активность нейронов префронтальной коры играет решающую роль в механизмах устойчивости к депрессивно-подобному поведению. Однако на функционирование адаптивных систем мозга во взрослом возрасте влияют непосредственно предшествующий онтогенез и стрессорные воздействия в его критические периоды. Широко распространённым стрессом в неонатальной медицине является повышенный уровень глюкокортикоидов, применяемых для предотвращения осложнений, связанных с преждевременными родами. Ранее нами было обнаружено, что даже однократное введение синтетического глюкокортикоида дексаметазона на третий день жизни крысы приводит к повышению уровня мРНК нейротрофических факторов: *ntf3* и *bdnf* в первые часы после введения (Булыгина и др., *в печати*), а также к изменению психоэмоционального состояния и поведения во взрослой жизни. Основой этих эффектов гормона могут быть изменения экспрессии про- и зрелой форм BDNF, оказывающих угнетающее и стимулирующее действие, соответственно, на формирование неонатальной префронтальной коры. Для выяснения вклада каждой из этих форм в развитие префронтальной коры были созданы лентивирусные векторы, несущие кДНК: mBDNF зрелого *bdnf* без пропептида, proBDNF – проформы, а также мутантной формы *mutBDNF*, которая не процессируется из-за мутации сайта отщепления пропептида (-127RVRR130- → 127AAAA130-). Эти управляемые TET-ON-системой векторы вводили в префронтальную кору 1-дневных крысят. Специфичность экспрессии в нейронах достигалась за счет использования промотора синапсина в конструкте. Экспрессию различных форм *bdnf* активировали подкожной инъекцией доксициклина с 3-го по 8-й день жизни. Крысят выращивали без доксициклина до 30-дневного возраста и оценивали их

тревожно-подобное поведение в teste тёмной и светлой камеры. Тревожность у месячных крысят, после введения вектора с mBDNF достоверно повышалась и не отличалась от контроля после введения векторов с мутированной формой mutBDNF. Изменению поведения на тридцатый день жизни предшествовало изменение экспрессии на 8-й день жизни, непосредственно после введения лентивирусных частиц и активации ТЕТ-ON-системы. На 8-й день жизни у части животных с введением векторов, кодирующих mBDNF или mutBDNF, уровень мРНК *bdnf* в коре повышался в 2 раза. Вместе с тем при введении вектора, несущего proBDNF, уровень этого транскрипта не увеличивался. Предположительным механизмом, объясняющим отсутствие повышения мРНК после введения векторов с proBDNF, является компенсаторное повышение антисмыловой РНК *bdnf-as*, снижающей экспрессию *bdnf* (Modarresi et al., 2012).

Работа поддержана грантами РФФИ (16-34-60103, 18-315-20028).

Литература:

Булыгина В.В., Калинина Т.С., Ланшаков Д.А., Дыгало Н.Н. Экспрессия нейротрофического фактора 3 в гиппокампе неонатальных крысят при введении дексаметазона // Нейрохимия (в печати).

Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, Fatemi RP, Magistri M, Brothers SP, van der Brug MP, Wahlestedt C. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation.// Nat Biotechnol. 2012. Mar 25; 30(5):453–459.

*Ланшаков Дмитрий Александрович
E-mail: dmitriylanshakov@gmail.com*

Интегративный подход к оценке противоишемического действия нейропротекторных препаратов на примере исследования защитного действия бензилового эфира креатина при фокальной ишемии головного мозга у крыс

М. В. Ленцман, В. О. Муровец

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

По данным ВОЗ (2018), инсульт и его последствия занимают второе место по смертности после ишемической болезни сердца, а вызванные им когнитивные и функциональные нарушения ведут к инвалидизации людей и ложатся тяжелым социальным и экономическим бременем на общество. Многолетние многомиллиардные вложения в поисковые исследования дали несколько десятков веществ, показавших нейропротекторную активность на животных; но ни одно из них не оказалось эффективным

в клинике. Одной из причин такого дисбаланса ведущими исследователями называется факт несоответствия критерииев оценки эффективности в эксперименте (в основном морфологические критерии) и клинике (в основном функциональные критерии).

В настоящей работе при оценке противоишемической активности бензилового эфира креатина (БЭКр) – нового синтетического аналога креатина, обладающего способностью проникать через ГЭБ – нами было применено, наряду с морфологической оценкой степени повреждения мозга, широкое поведенческое и неврологическое тестирование животных в течение 2 недель после ишемии.

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Спрэг-Доули. Модель инсульта – фокальная ишемия мозга (ФИМ) вызывалась путем хронической окклюзии (электроагуляции) средней мозговой артерии. Бензиловый эфир креатина вводился внутрибрюшно трижды за 3, 2 и 1 час до ФИМ при парадигме профилактического применения и через 1, 2 и 3 часа после ФИМ при лечебном применении. Для оценки неврологических нарушений применялись 18-балльная неврологическая шкала Гарсии (Garcia et al., 1995) и модифицированная шкала оценки тяжести неврологических нарушений (OTNH, Chen et al., 2001). Тестирование проводили четыре раза: за день до ишемии, через день, три и семь дней после ФИМ. Для исследования когнитивных нарушений использовалась пространственная версия водного теста Морриса (BTM, Morris, 1981).

Профилактическое введение БЭКр практически полностью защищало крыс от вызванных ФИМ неврологических нарушений. При оценке по обеим неврологическим шкалам после ФИМ на фоне БЭКр неврологический статус животных достоверно не отличался от собственного контрольного уровня (за день до ФИМ). По сравнению с группой контроля у крыс с БЭКр неврологические нарушения во все дни тестирования после ФИМ были статистически достоверно и значительно менее выраженным. Сопоставление крыс с профилактическим БЭКр и ложнооперированного контроля не выявило между этими группами достоверных отличий во все дни тестирования. Введение БЭКр после ФИМ снижало выраженность вызванных ФИМ неврологических нарушений и достоверно ускоряло восстановление неврологического статуса, однако его эффективность при лечебном введении была несколько снижена по сравнению с профилактическим применением.

Исследование в BTM показало, что крысы группы с профилактическим введением БЭКр демонстрировали лучшую сохранность навыков поиска платформы (т.е. лучшую пространственную память); когнитивные процессы пространственного обучения у крыс этой группы протекали быстрее и эффективнее, чем в контрольной группе с ФИМ. Сравнение группы с предварительной инъекцией БЭКр после ФИМ с группой ложнооперированного контроля выявило, что крысы этих двух групп значимо не отличались.

лась по времени поиска ни в один из дней обучения.

Таким образом, бензиловый эфир креатина при профилактическом введении эффективно предупреждает развитие неврологических нарушений и ослабляет когнитивные нарушения, вызванный ФИМ. При лечебном введении БЭКр несколько ослабляет тяжесть неврологических нарушений, ускоряет восстановление неврологических способностей и снижает выраженность когнитивных расстройств.

Ленцман Михаил Валерьевич
E-mail: mlensman@yandex.ru

Транспортная функция лимфатических сосудов при иммуносупрессивной терапии

Г. И. Лобов¹, Ж. В. Непиющих^{1,2}

¹Институт физиологии им. И.П. Паэлова РАН, Санкт-Петербург; ²Технологический институт Джорджии, Атланта, Джорджия, США

Иммуносупрессия является обязательной после трансплантации органов с целью предотвращения отторжения аллотрансплантатов. Длительное время стероиды были основными медикаментами, применяемыми для предотвращения отторжения при трансплантации. Однако в последнее десятилетие применение стероидов пытаются свести к минимуму или исключить их использование с целью уменьшения разнообразных побочных эффектов, наблюдаемых при хроническом лечении стероидами. В настоящее время для иммуносупрессивной терапии применяются циклоспорин и таクロлимус – мощные ингибиторы кальциневрина, которые предотвращают выработку IL-2, основного стимулятора пролиферации антиген-активированных клонов Т-клеток.

В последние годы установлено, что в развитии иммунных реакций, в том числе и при развитии отторжения органов, важную роль играет лимфатическая система с ее активной транспортной функцией [1]. Установлено, что при трансплантации почки блокирование лимфангиогенеза может предотвратить повреждение почечного аллотрансплантата и, таким образом, уменьшить риск его отторжения [2]. В то же время при моделировании трансплантации легких показано прямо противоположное – ингибирование лимфангиогенеза и лимфотока способствуют отторжению аллотрансплантата [3].

Следовательно, транспорт антигенов лимфатической системой имеет решающее значение для инициации всех типов иммунных реакций и управление транспортной функцией лимфатической системы может

влиять на развитие иммунных реакций и отторжение трансплантатов.

Цель нашего исследования – выяснить, как острое и хроническое применение ингибиторов кальциневрина влияет на активную транспортную функцию лимфатических сосудов (ЛС).

Установлено, что иммунодепрессанты, которые действуют через иммунофилины (внутриклеточные рецепторы циклофилина A и FK506-связывающий белок 12 кДа (FKBP12), оказывают дозозависимое влияние на сократительную способность брызговых ЛС крысы и быка. Циклоспорин A в наномолярных концентрациях (от 10^{-10} до 10^{-9} М) способствовал дилатации ЛС, а в более высоких концентрациях ингибировал их фазные сокращения. FK506 (такролимус) в концентрациях от 10^{-10} до 10^{-6} М приводил к повышению тонуса ЛС и увеличивал частоту их сокращений. Применение ингибитора NFAT устранило зависящие от давления изменения диастолического диаметра ЛС и увеличивало амплитуду фазных сокращений.

Наши данные, полученные в этом исследовании, дают первые представления об ответных реакциях ЛС на иммуносупрессивную терапию, которые особенно важны при трансплантации органов и указывают на важность пути кальциневрин / NFAT в изменении сократительной активности ЛС.

Литература:

1. Forster R., Schubel A., Breitfeld D. et al. M. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell.* 1999;99(1):23–33.
2. Palin N.K., Savikko J., Koskinen P.K. Sirolimus inhibits lymphangiogenesis in rat renal allografts, a novel mechanism to prevent chronic kidney allograft injury. *Transpl. Int.* 2013; 26(2):195–205.
3. Cui Y., Liu K., Monzon-Medina M.E. et al. Therapeutic lymphangiogenesis ameliorates established acute lung allograft rejection. *J. Clin. Invest.* 2015;125:4255–4268. *J Clin. Invest.* 2015;125(11):4255–4268.

Лобов Геннадий Иванович
E-mail: LobovGI@infran.ru

Исследование эффектов полиморфизма гена *Tas1r3* на потребление сладкого у межлинейных гибридов мышей

Е. А. Лукина, В. О. Муровец, В. А. Золотарев

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Восприятие сладкого вкуса является важнейшим фактором, определяющим выбор и потребление пищи, в том числе и чрезмерное. Установлено,

что у грызунов и человека наследственные различия в потреблении сладких веществ в значительной мере связаны с полиморфизмом гена *Tas1r3*, кодирующего T1R3-субъединицу рецептора сладкого вкуса. Известные аллельные варианты данного гена, *SacB* и *SacD*, у мышей фенотипически проявляются в разном уровне предпочтения сахарина. Ранее было показано, что делеция гена *Tas1r3*, кодирующего белок T1R3, у мышей линии C57BL/6J с повышенным его предпочтением (*SacB*), снижает потребление сахарозы и этанола [1]. Поскольку потребление сладких веществ имеет сложную генетическую структуру, точное экспериментальное обоснование эффекта полиморфизма по отношению к остальному генотипу остается актуальным.

Задачей работы было исследование эффекта полиморфизма *Tas1r3* у гибридных групп мышей. Реакции вкусового предпочтения сладких веществ сравнивали у гибридов первого поколения (F1), полученных при скрещивании самцов линии 129Sv (носитель рецессивной аллели рецептора сладкого вкуса *SacD*) с самками линии C57BL/6J (доминантная аллель *SacB*), либо линии, нокаутной по данному гену, C57BL/6J-*Tas1r3KO* (*Sac0*). Полученные гибриды *SacD/B* и *SacD/0* при идентичном фоновом генотипе различались только набором аллелей *Sac*. Для контроля эффекта гаплонедостаточности использовались F1-гибриды *SacB/0* от скрещивания самцов B6 с самками *Tas1r3* ген-нокаутов, которых сравнивали с родительской линией C57BL/6J (B6-*SacB/B*) [2].

В тестах краткого доступа (ТКД) и 48-часового произвольного выбора из 2-х растворов (2-БТ) показано, что животные *SacD/B* в сравнении с *SacD/0* демонстрируют повышенное потребление и предпочтение низких концентраций сахарозы (1–4%), средних и высоких концентраций сахарозаменителей (сахарината Na, сукралозы и ацесульфама K). Контроль эффекта гемизиготности показал отсутствие влияния гаплонедостаточности на потребление в тесте краткого доступа и небольшое влияние при длительном потреблении в 2-БТ низких, но не высоких концентраций сахарозы и сахарина. Таким образом, влияние полиморфизма *Sac* на предпочтение сладких веществ обнаруживается в диапазоне низких концентраций сахарозы либо умеренных и высоких концентраций некалорийных сахарозаменителей, что соответствует известным данным о концентрационной зависимости реакций чувствительных и малочувствительных к сладким веществам инbredных линий мышей, а также 129.B6-*Tas1r3* конгенной линии в сравнении с родительской линией 129.

Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00121.

Литература:

1. Муровец В.О., Золотарев В.А., Бачманов А.А. Роль локуса *Sac* в формировании вкусового предпочтения алкоголя у инbredных линий мышей // Докл. Акад. Наук. 2010. т. 432. № 3. С. 420–422.
2. Муровец В.О., Лукина Е.А., Золотарев В.А. Влияние полиморфизма гена *Tas1r3* на предпочтение и потребление сахарозы и низкокалорийных сахарозаменителей // Докл. Акад. Наук. 2012. т. 444. № 3. С. 340–343.

нителей у межлинейных гибридов мышей первого поколения // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2018. Т.54. № 3. С. 194–204.

Лукина Екатерина Алексеевна
E-mail: mourovets@mail.ru

Супраспинальные механизмы селективного контроля висцеральной и соматической ноцицепции в норме и при кишечной патологии

О. А. Любашина^{1,2}, И. Б. Сиваченко¹, И. И. Бусыгина¹, А. Ю. Соколов^{1,2}, С. С. Пантелеев^{1,2}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; ²Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Санкт-Петербург

Экспериментальные данные последних лет свидетельствуют о существенных различиях в нейрофизиологических механизмах висцеральной и соматической боли. При этом достаточно детально изучены их особенности на периферическом и спинальном уровнях, тогда как супраспинальные процессы, обеспечивающие специфику висцеральной и соматической ноцицепции, остаются малоизученными. Между тем, именно супраспинальным механизмам отводят ведущую роль в патогенезе наиболее проблемных для лечения хронических висцеральных и соматических болевых синдромов. В связи с этим целью нашего исследования, проведенного на анестезированных уретаном крысах линии Вистар, являлось выяснение нейрональных механизмов, лежащих в основе селективного контроля висцеральной и соматической ноцицепции на уровне продолговатого мозга, и изучение особенностей их реализации при воспалении толстой кишки. Регистрацию активности бульбарных нейронов осуществляли внеклеточно с помощью вольфрамовых микроэлектродов в лаковой изоляции. Мониторинг нейрональной импульсации производили параллельно с регистрацией системного артериального давления (АД) и частоты дыхания через канюлю в бедренной артерии и трахеостомическую трубку соответственно. Для инициации висцеральной боли использовали ноцицептивное растяжение копоректальной области толстой кишки (КРР) с помощью резинового баллона, раздуваемого воздухом до давления 80 мм рт.ст. В качестве соматического болевого раздражения применяли сильное сдавливание хвоста крысы металлическим зажимом с фиксированным расстоянием между браншами. Все эксперименты проводили на двух группах животных – с исходно интактным кишечником или с 6–8-днев-

ным экспериментальным колитом, вызванным колоректальным введением спиртового раствора пикрилсульфониевой кислоты. У здоровых крыс в вентролатеральной ретикулярной области (ВЛРО) продолговатого мозга были выявлены три популяции нейронов: 1) возбуждающиеся только при КРР (32% зарегистрированных), 2) активирующиеся только в ответ на сдавливание хвоста (44%) и 3) реагирующие возбуждением на оба вида болевого раздражения (24%). При этом КРР в 79% случаев сопровождалось снижением системного АД и уменьшением частоты дыхания, тогда как в 64% опытов со стимуляцией хвоста наблюдалось повышение уровня АД и учащение дыхания. В свою очередь, у животных с колитом в ВЛРО было зарегистрировано меньшее по сравнению с нормой количество нейронов, селективно возбуждающихся только в ответ на стимуляцию кишки (18%) или хвоста (34%), при большем числе клеток, реагирующих на оба раздражения (48%). Параллельно было отмечено существенное усиление нейрональных ответов не только на висцеральное, но и соматическое болевые воздействия, которые в 61 и 57% случаев соответственно сопровождались сходными реакциями повышения системного АД и частоты дыхания. Полученные данные свидетельствуют о существовании на уровне продолговатого мозга дифференцированных нейрональных механизмов для обработки висцеральных и соматических болевых сигналов, которые могут быть вовлечены в реализацию специфичных для разных видов боли кардиоваскулярных и респираторных реакций. Селективность этих механизмов существенно снижается при колоректальном воспалении, сопровождающемся общим усилением реактивности бульбарных нейронов не только к висцеральным, но и соматическим болевым сигналам. Эти вызванные колитом нейрональные перестройки могут способствовать сочетанному развитию висцеральной и соматической гипералгезии и быть причиной неадекватности висцерального сопровождения разных видов ноцицепции при развитии кишечной патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-015-00055).

*Любашина Ольга Анатольевна
E-mail: lyubashinaoa@infran.ru*

Одновременная двунаправленная ходьба децеребрированной кошки

В. А. Ляховецкий^{1,2}, Н. С. Меркульева^{1,2,3}, О. В. Горский^{1,2,3}, П. Е. Мусиенко^{1,2,3,4}

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*, ²*Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова*, ³*Институт трансляционной биомедицины СПбГУ*, ⁴*Клиника детской хирургии и ортопедии МЗ РФ; Санкт-Петербург*

Межконечностная координация четвероногих животных основана на интеграции работы центральных генераторов паттернов (ЦГП) левых и правых конечностей, что может осуществляться через комиссуральные связи и/или популяции нейронов, которые играют роль «часов», регулирующих временные характеристики активности ЦГП. Для исследования билатеральной координации широко используется беговая дорожка с независимыми лентами тредбана для левой и правой лап. Двунаправленная локомоция, в которой одна нога осуществляет ходьбу вперед, а другая назад, прежде исследовалась у людей, однако на интактной животной модели – только в единичных работах. Такой редкий локомоторный паттерн в обычной жизни может быть использован при вынужденных поворотах вокруг своей оси. Оставалось неизвестным, является ли обязательным вовлечение в этот необычный локомоторный паттерн центров переднего мозга, или же эта форма локомоции, также как и ходьба вперед, может осуществляться за счет стволовых и спинальных отделов ЦНС.

Для ответа на этот вопрос проведено исследование двунаправленной и односторонней локомоции на шести кошках, децеребрированных на преколликулярном-постмаммиллярном уровне. Локомоция задних конечностей вызывалась эпидуральной стимуляцией (частота импульсов 5 Гц, длительность 0.5 мс, сила тока 80-300 мкА) одной и той же точки дорсальной поверхности сегментов L6-L7. Направление ходьбы каждой конечности (вперед / назад) менялось исключительно за счет изменения направления движения лент беговой дорожки. С помощью светоотражающих маркеров регистрировалась кинематика движений.

Все шесть животных были способны не только к односторонней ходьбе вперед и назад, но и к согласованной двунаправленной ходьбе, характеризующейся высоким коэффициентом стабильности траекторий и низкой асимметрией длительности шагов. Важно отметить, что переключение с одного режима ходьбы на другой осуществлялось быстро, на протяжении одного-двух шагов, не требуя длительной адаптации к изменению направления движения ленты. При двунаправленной ходьбе лапа, идущая вперед, располагалась более рострально, чем лапа, идущая назад, что совпадало с положением лап при соответствующей односторонней ходьбе. Для односторонней ходьбы вперед и назад траектории движения лап были расположены в противофазе (одна

лапа движется вперед, в то время как другая лапа движется назад), а для двунаправленной ходьбы траектории движения лап были расположены в фазе (обе лапы движутся в одну сторону, но при этом одна находится в фазе опоры, а другая – в фазе переноса). Объем движения в голеностопном и тазобедренном суставах при однонаправленной ходьбе вперед для обеих лап был значимо выше, чем для однонаправленной ходьбы назад. При двунаправленной ходьбе у двух лап значительно различался объем движения в голеностопном и тазобедренном суставах: кинематические характеристики лапы, идущей вперед, были подобны кинематическим характеристикам однонаправленной ходьбы вперед, а кинематические характеристики лапы, идущей назад – кинематическим характеристикам однонаправленной ходьбы назад. Несмотря на эти значительные различия в кинематике, периоды шагов двух лап, идущих в разных направлениях, достоверно не отличались друг от друга.

Полученные данные свидетельствуют, что базовые нейрональные механизмы такого необычного и координационно сложного локомоторного паттерна реализуются на уровне спинного мозга, ствола и мозжечка, которые остаются в модели после децеребрации.

Работа поддержана грантом РФФИ №19-015-00409 А.

*Ляховецкий Всеволод Александрович
E-mail: v_la2002@mail.ru*

Состояние двигательных и когнитивных функций у больных паркинсонизмом при проведении программы коротких микрогравитационных воздействий

А. Ю. Мейгал, Л. И. Герасимова-Мейгал, О. Г. Третьякова, И. В. Саенко
Петрозаводский государственный университет; ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется специфическим набором моторных и не-моторных (когнитивных, автономных, сенсорных) нарушений. Перспективным методом реабилитации больных БП считается «сухая» иммерсия (СИ), которая в наземных условиях моделирует сильный микрогравитационный эффект [1]. Согласно нашей гипотезе, СИ уменьшает мышечную ригидность и трепор за счет эффекта снижения мышечного тонуса. После 45-минутных сеансов СИ у больных БП обнаружено уменьшение трепора [2].

Целью настоящей работы было изучение влияния программы коротких микрогравитационных воздействий СИ (7 сеансов, по 45 минут, в тече-

чение 30 дней) при помощи аппарата искусственной невесомости «МЕД-СИМ» (ИМБП, Москва, Россия) на моторные и не-моторные нарушения у больных (N=26) с разной формой и степенью тяжести БП (H&Y 1–3).

Установлено, что клиническая выраженность ригидности и трепора, по данным шкалы «UPDRS-III» снижается на 16%, выраженность депрессии (HDRS) – на 25%, причем наибольший эффект наблюдался спустя 2 недели после курса СИ [3]. При однократной СИ количество баллов ригидности и всей шкалы «UPDRS-III» снижались больше (до 40%), и это действие продолжалось до 3–4 часов после СИ.

Стабилометрические показатели (длина пути и скорость перемещения центра давления) не изменились после курса, однако при однократной СИ отмечено уменьшение этих параметров как у больных БП, так и здоровых молодых испытуемых (на 20%, $p<0,05$). Показатели TUG-теста (Timed Up and Go), например, скорость вставания со стула, а также количество баллов по шкале «miniBEST» (показатели позных и упреждающих реакций) у больных БП после программы СИ не изменились.

Психофизиологическое исследование показало, что тесты с наибольшим когнитивным компонентом, такие как реакция выбора и тест на помехоустойчивость, в наибольшей степени улучшились после программы СИ, соответственно на 25 и 8% ($p<0,05$). Более простые реакции с моторным компонентом, такие как теппинг-тест и простая зрительно-моторная реакция, практически не изменились после программы СИ.

Таким образом, программа микрогравитационных воздействий в виде СИ улучшила некоторые функции у больных БП. Особенно сильное влияние программа СИ оказала на функции, связанные с большим когнитивным компонентом, тогда как преимущественно моторные функции оказались более устойчивыми к данному виду реабилитации.

Исследование поддержано Министерством образования и науки РФ (проект 17.7302.2017/6.7).

Литература:

1. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D., Rukavishnikov I., Kozlovskaya I. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects. *Front. Physiol.* 2019. 10:284. doi: 10.3389/fphys.2019.00284.
2. Miroshnichenko G.G., Meigal A.Y., Saenko I.V., Gerasimova-Meigal L.I., Chernikova L.A., Subbotina N.S., Rissanen S.M., Karjalainen P.A. Parameters of surface electromyogram suggest that dry immersion relieves motor symptoms in patients with parkinsonism. *Front. Neurosci.* 2018. 12:667. doi: 10.3389/fnins.2018.00667.
3. Meigal A.Y., Gerasimova-Meigal L.I., Subbotina N.S., Saenko I.V. Dry Immersion as a novel physical therapeutic intervention for rehabilitation of Parkinson's disease patients: a feasibility study. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin.* 2018. V. 28, №.5. P. 275–281.

*Мейгал Александр Юрьевич
E-mail: meigal@petrsu.ru*

Экспрессия белков NeuN и парвальбумина разными популяциями нейронов

Н. С. Меркульева, А. А. Михалкин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

ЦНС состоит из множества типов нейронов, различающихся формой и размером сомы, типом дендритного дерева, калибром аксона, используемым нейромедиатором и пр. Многие из них можно избирательно визуализировать с помощью специфических нейроморфологических маркёров. Но в некоторых случаях такая «специфичность» может быть выявлена при использовании, на первый взгляд, неспецифического маркёра. Ярким примером является продукт экспрессии гена *Fox-3* – фактор, отвечающий за альтернативный сплайсинг. В 1992 году из ядер нейронов были синтезированы антитела к этому белку, известные как NeuN (Neuronal Nuclei). Несмотря на то, что NeuN не экспрессируется в достаточно большом наборе типов нейронов, его до сих пор полагают общим нейрональным маркёром. Проведя анализ литературы и собственное исследование распределения белка NeuN в головном мозге, мы пришли к выводу, что по крайней мере большинство иммунонегативных к нему нейронов синтезирует Ca^{2+} -белок парвальбумин, или во взрослом состоянии, или на определённой стадии развития. Парвальбумин преимущественно экспрессируется в популяции интернейронов типа II по классификации Гольджи, и в меньшей степени – проекционных нейронах I типа. Полагаем, что негативное согласование между экспрессией парвальбумина и NeuN не случайно, но свидетельствует о том, что большинство парвальбумин-позитивных нейронов используют особую регуляторную систему. При этом мы обнаружили, что определённые популяции парвальбумин-позитивных нейронов коэкспрессируют NeuN, что позволяет предположить, что популяция парвальбумин-позитивных нейронов гетерогенна.

Меркульева Наталья Сергеевна
E-mail: mer-natalia@yandex.ru

Реадаптация атрофированной постуральной мышцы: сигнальные механизмы

Т. М. Мирзоев

ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Одной из актуальных проблем космической физиологии и реабилитационной медицины является восстановление массы и сократительных

возможностей скелетных мышц, атрофированных вследствие длительной пониженной функциональной активности. В докладе представлены основные результаты работы Лаборатории миологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН, посвящённые как морфофункциональным изменениям, так и состоянию внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих синтез и распад белка в камбаловидной мышце (*m. soleus*) крысы в условиях реадаптации после моделируемой гравитационной разгрузки. Показано, что в первую неделю реадаптации после моделируемой гравитационной разгрузки полного восстановления сухого веса мышцы и диаметра мышечных волокон *m. soleus* не происходит. Также было обнаружено, что 7 суток реадаптации после функциональной разгрузки недостаточны для восстановления сократительных возможностей одиночных мышечных волокон *m. soleus* (максимальное изометрическое напряжение, показатели кальциевой чувствительности). Вызванный 14-суточной гравитационной разгрузкой сдвиг профиля экспрессии тяжёлых цепей миозина в быструю сторону сохранялся после 3 и 7 суток восстановительного периода. Уровень экспрессии ключевых маркеров протеолиза (убиквитин лигаз MURF1 и MAFbx) оставался значительно выше контрольных показателей после 3 суток реадаптации. Концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) в сыворотке крови крыс была несколько снижена после 14-суточной гравитационной разгрузки, но значительно повысилась на 7-й день периода восстановления. Также после 7-суточной реадаптации наблюдалось достоверное увеличение экспрессии мРНК IGF1 в *m. soleus* крысы относительно контрольного уровня. После 3 и 7 суток реадаптации интенсивность общего синтеза белка была выше контрольного уровня, а к 14-м суткам не отличалась от контрольных значений. К 3-м суткам реадаптации наблюдалось резкое увеличение содержания фосфо-p70s6k, фосфо-4E-BP1 и GSK-3 β в *m. soleus* крысы по сравнению с контролем. Применение ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и продукции фосфатидной кислоты на фоне 3-суточного восстановления после функциональной разгрузки показало, что увеличение интенсивности синтеза белка на раннем этапе реадаптации после гравитационной разгрузки может быть обусловлено как активацией комплекса mTORC1 фосфатидной кислотой, так и действием независимого от mTORC1 IGF-I-активируемого пути. Введение ингибитора стретч-активируемых ионных каналов (stretch-activated channels, SAC) – соли гадолиния – во время острого периода восстановления (12 часов) предотвращало повышение интенсивности белкового синтеза, а также фосфорилирование p70s6k, рибосомального белка S6 и 4E-BP1, тем самым оставляя его на контролльном уровне. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что SAC могут быть задействованы в передаче механического сигнала во время восстановления после механической разгрузки скелетной мышцы, участвуя в активации сигнальной системы mTORC1.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что активация белкового синтеза в постуральной мышце млекопитающих на ранних сроках реадаптации (до 3-х суток) может быть реализована посредством активации механочувствительных ионных каналов и действия АКТ-зависимых и АКТ-независимых сигнальных путей, активирующих комплекс mTORC1.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 17-29-01029 и программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Мирзоев Тимур Махмашарифович
E-mail: tmirzoev@yandex.ru

Дипептиды снижают апоптоз в лимфоцитах крови человека при их старении

Е.С. Миронова¹, А.В. Дудков¹, Н.С. Линькова^{1,2}, В.Х. Хавинсон^{1,3,4}

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург; ²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва;

³Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Дипептиды являются физиологическими метаболитами гидролиза белков в различных тканях организма и могут обладать биорегуляторным действием. Пептид EW (лекарственный препарат Тимоген) применяется в медицине как регулятор клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма. Пептид EW стимулирует регенерацию тканей, кроветворения, применяется для восстановления иммунитета у онкологических больных после химио- и лучевой терапии. Пептид KE активирует T-клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма. Цель работы – изучение влияния пептидов EW и KE на апоптоз лимфоцитов крови при старении *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Первичные культуры лимфоцитов крови человека были получены из НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта. Культуры лимфоцитов были разделены на 3 группы: 1 (контроль) – добавление физиологического раствора; 2 – добавление пептида EW (100 нг/мл); 3 – добавление пептида KE (100 нг/мл). Культивирование проводили до 3 пассажа («молодые» культуры) и до 14 пассажа («старые» культуры), после чего проводили иммуноцитохимическое окрашивание с первичными моноклональными антителами к p16, p21, p53, Caspase-8, Caspase-9. Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследо-

вание с использованием микроскопа «Olympus BX40» и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.2» по показателю площади экспрессии. Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась в программе «Statistica 8.0». Также использовались статистические критерии Шапиро-Уилка, Крускала-Уоллиса или U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Площадь экспрессии p16 в контрольной группе «старых» культур лимфоцитов крови человека повышалась в 10,1 раза по сравнению с «молодыми» культурами. Добавление пептидов EW и KE снижало экспрессию p16 в «старых» культурах лимфоцитов в 1,4 и 1,2 раза по сравнению с контролем. Площадь экспрессии p21 в контроле «старых» культур увеличивалась в 7,6 раза по сравнению с «молодыми» культурами. Добавление пептида EW снижало экспрессию p21 в 1,4 раза в «старых» культурах. Площадь экспрессии p53 в «старых» культурах увеличивалась в 7,4 раза по сравнению с «молодыми» культурами. Добавление пептида EW снижало экспрессию p53 в «молодых» и «старых» культурах соответственно в 1,95 и 3,03 раза. Добавление пептида KE снижало экспрессию p53 в «молодых» и в «старых» культурах соответственно в 2,2 и в 1,3 раза. Площадь экспрессии Caspase-8 в «старых» культурах увеличивалась в 4,0 раза по сравнению с «молодыми» культурами. В «старых» культурах под действием пептида EW наблюдалось уменьшение экспрессии Caspase-8 в 1,7 раза. Площадь экспрессии Caspase-9 в «старых» культурах увеличивалась в 3,70 раза по сравнению с «молодыми» культурами. Пептиды EW и KE снижали экспрессию этой каспазы в 3,4 и 1,4 раза в «старых» культурах лимфоцитов.

Вывод. При старении лимфоцитов крови *in vitro* интенсивность рецепторного апоптоза повышается. Пептиды EW и KE снижают уровень апоптоза лимфоцитов крови человека, что выражается в изменении экспрессии маркеров клеточного старения p16, p21, p53 и каспаз 8 и 9. Антиапоптотическое действие дипептидов может являться одним из механизмов физиологической регуляции функций иммунной системы при ее старении.

Миронова Екатерина Сергеевна
E-mail: katrine1994@mail.ru

Исследование морфофункциональных взаимосвязей между меланокортиковой и серотонинергической системами мозга

Е. В. Михайлова, А. Л. Михрина, И. В. Романова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

В мозге нейроны аркуатного ядра (APK) гипоталамуса экспрессируют проопио-меланокортины (POMC), который является общим предшественником для меланокортиковых пептидов (α -, β - и γ -MSH) и β -эндорфина. В организме млекопитающих выявлено пять типов меланокортиковых рецепторов, однако существует мнение о том, что в мозге экспрессируются только меланокортиковые рецепторы 3-го и 4-го типов (MC3 и MC4), через которые реализуется действие меланокортиковых пептидов. В других нейронах APK экспрессируется agouti-gene related peptide (AgRp), активный фрагмент которого (AgRp83-132) является эндогенным антагонистом MC3 и MC4. Серотонин – моноамин, который вовлечен в регуляцию различных функций организма, в частности в регуляцию пищевого поведения и энергетического баланса, т.е. функции мозга, в которых также участвуют и меланокортиковые пептиды. Установление морфофункциональных взаимосвязей между меланокортиковой и серотониновой системами мозга – актуальная задача интегративной физиологии, что может быть направлено на поиск эффективных путей коррекции заболеваний, связанных с нарушением уровня серотонина и меланокортиковых пептидов в мозге.

Результаты двойного флуоресцентного иммуномечения и анализа, проведенного с помощью конфокального микроскопа, демонстрируют экспрессию MC3 и MC4 непосредственно в нейронах ядер шва (*raphe nucleus, RN*) в среднем мозге крысы и мыши, которые, как хорошо известно, являются основным источником серотонина в мозге млекопитающих и человека. Кроме того, нами впервые показана экспрессия меланокортикового рецептора 1-го типа (MC1) в серотонинергических нейронах RN, работу которого не связывают с возможностью блокирующего действия AgRp83-132). Однако не известно, могут ли другие активные фрагменты AgRp (фрагмент 25–51 и 53–82) оказывать блокирующее действие на MC1 рецептор. Полученные данные свидетельствуют о возможности прямого влияния меланокортиковых пептидов на биосинтез серотонина в мозге. В APK двойное флуоресцентное иммуномечение кроме экспрессии 2C-подтипа рецепторов серотонина непосредственно в POMC-нейронах, показанную ранее различными авторами, также демонстрирует и экспрессию рецептора 1B-подтипа, что расширяет представления о путях влияния серотонина на экспрессию POMC и образование его продукта не только через активирующие, но также и через тормозные механизмы.

Полученные нами данные демонстрируют интегративные взаимодействия между меланокортиковыми и серотониновыми нейронами мозга при

метаболических расстройствах у грызунов, что свидетельствует о необходимости комплексного подхода при коррекции таких патологических состояниях организма.

Работа поддержана ФАНО (госзадание № АААА-А18-118012290427-7).

*Михайлова Елена Викторовна
E-mail: drakia87@gmail.com*

Изменение рисунка распределения парвальбумин-позитивных нейронов в зрительном таламусе кошки во время постнатального развития

А. А. Михалкин, Н. С. Меркульева

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Кальций-связывающие белки играют важную роль в процессах синаптической пластичности и регуляции аксональной активности нейрона. В зрительной системе особое значение отводят кальций-связывающему белку парвальбумину, который локализуется, в частности, в корзинчатых клетках и клетках-канделябрах зрительной коры, принимающих участие в пластических перестройках во время критического периода постнатального развития. У кошки критический период длится с 3-ей недели до 4–6 месяцев, при этом пик нейрональной пластичности приходится на пятую неделю, после чего следует её медленное угасание. Если на уровне коры развитие системы парвальбумин-позитивных (ПРВ+) нейронов подробно рассмотрено в ряде работ на грызунах, хищных и приматах, то на уровне зрительного таламуса данная популяция нейронов изучена слабо, а данные по хищным животным практически отсутствуют.

Цель данной работы – восполнить пробел в изучении развития ПРВ+ таламических нейронов у хищников, а также рассмотреть возможную связь между динамикой их появления и этапами постнатального развития зрительной системы. Иммуногистохимическое исследование проведено на фронтальных срезах мозга животных в возрасте от рождения (Р0) до взрослого состояния. Выявлено 2 волны ПРВ+ нейронов.

В первые дни жизни после рождения ПРВ+ нейроны локализуются в перигеникулятном ядре (ПГЯ) – части таламического ретикулярного ядра, а также в интерламинарном пространстве (ИНТ) дорсального ядра наружного коленчатого тела (НКТд). Это крупные клетки преимущественно вытянутой формы, имеющие редкие иммунопозитивные дендриты. Основные слои НКТд в этот период не содержат иммунопозитивных клеток. С возрастом численность ПРВ+ клеток ПГЯ значительно не снижается, а в ИНТ

они практически исчезают, начиная с первого месяца жизни. У животных в возрасте 5 недель отмечено появление второй волны ПРВ+ клеток: мелких округлых клеток, лишённых дендритной метки. Эти нейроны локализуются в основных слоях НКТд, медиальном интрапираминарном ядре, комплексе заднелатеральных ядер и подушки. К 9-ой неделе число этих мелких клеток значительно прирастает во всех вышеперечисленных структурах, а их иммуномечение становится более ярким. Данный тип иммуногистохимической метки остаётся таким вплоть до взрослого состояния. Исчезновение первой волны ПРВ+ нейронов в ИНТ приходится на начало критического периода, а появление второй – на его пик; это позволяет рассматривать ПРВ+ клетки таламуса в качестве своеобразного маркёра пластического состояния зрительной системы. С другой стороны, одновременность появления второй волны мелких ПРВ+ клеток сразу по многим ядрам зрительного таламуса указывает на наличие общих координационных механизмов созревания зрительной системы. Это особенно примечательно ввиду того, что принято выделять несколько иерархических уровней обработки зрительной информации.

Михалкин Александр Александрович
E-mail: mikhalkin@infran.ru

Участие кальцитонина в развитии инсулинерезистентности

С. С. Мойса

ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Пятьдесят семь лет, прошедшие после открытия гормона щитовидной железы – кальцитонина (КТ), принесли много противоречивых фактов и трактовок. Основное действие КТ – снижение концентрации кальция в плазме крови, главным образом за счет отложения кальция в костях и уменьшения резорбции костной ткани. Однако биологическое значение КТ для млекопитающих, включая человека, остается до конца неизвестным. С одной стороны, не подлежит сомнению гипокальциемическое, гипергликемическое и аналгетическое действие КТ, с другой стороны, роль КТ в регуляции обмена глюкозы полностью неясна. Помимо того, нарушения, возникающие в организме при избытке или недостатке зрелого КТ, до сих пор не определены. Факты последних лет о влиянии КТ на углеводный обмен [Мойса, 2011, 2013, 2017] расширяют представления о его физиологической роли, значение которого в организме, по-видимому, значительно больше, нежели представлялось еще совсем недавно. Инсулинерезистентность (ИР) – снижение биологических эффектов (ус-

вование глюкозы) в тканях и органах в ответ на воздействие инсулина на специфические рецепторы клеток. Причинами развития ИР могут быть стрессы, дефицит Mg, гиподинамия, злоупотребление алкоголем и повышение уровня контринсулярных гормонов. Установлено, что КТ является контринсулярным гормоном, снижающим чувствительность тканей к инсулину [Мойса, 2011, 2013]. Результатом его влияния на обмен глюкозы является гипергликемия, ИР и нарушение толерантности к глюкозе. Показано, что КТ участвует в развитии ИР на *пре-рецепторном* уровне – влияет на функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы (прямое действие – тормозит секрецию инсулина, непрямое – повышает уровень тиреоидных гормонов, вызывающих апоптоз β -клеток), стимулирует выработку гормональных (ГР, кортизол, катехоламины) и негормональных (свободные жирные кислоты) антагонистов инсулина, снижая активность инсулиновых рецепторов и функцию β -клеток, на *клеточном* уровне – снижает чувствительность к инсулину мышечной и жировой ткани и препятствует ассимиляции глюкозы посредством нарушения транслокации ГЛЮТ-4 на клеточную мембрану, на уровне *печени* – повышает продукцию глюкозы за счет интенсификации процессов гликогенолиза и глюко-неогенеза. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что блокатор кальциевых каналов изоптин, понижая концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , блокирует тормозящий эффект КТ на стимулируемое инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканью, и тем самым препятствует развитию ИР. Эти данные свидетельствуют о вовлечении Ca^{2+} -механизмов в эти процессы и о том, что блокаторы кальциевых каналов могут способствовать коррекции гипергликемии и ИР тканей. На основании этих данных в последние годы формируется представление о направленном влиянии на Ca^{2+} -механизмы эндокринной системы как возможном способе лекарственной терапии.

Литература:

1. Мойса С.С., Ноздрачев А.Д. Механизмы регуляции обмена кальция и углеводов. LAP LAMBERT. Academic Publishing GmbH &Co. KG. Saarbrucken. 2011. 319 с.
2. Moisa, S.S. (2013) Contra-Insulin Effect of Calcitonin on Glucose Metabolism. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2013, 156, 183-185. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2314-y>
2. Moisa, S.S. Calcitonin Participant in the development of Insulin Resistance. Journal of Biomedical Science and Engineering (USA). 2017, 10, 7, 343-354. DOI: 10.4236/jbise.2017.107026

Мойса Светлана Степановна
E-mail: butalana07@list.ru

Влияние воображаемых и выполняемых двигательных актов ногами на паттерн ЭЭГ у правшей и левшей

К. А. Морёнова, О. А. Ведясова

Самарский национальный исследовательский университет им. акад. Королева

Важнейшим аспектом функциональной межполушарной асимметрии является моторная специализация корковых зон, обуславливающая особенности латерализации движений у лиц с разными профилями моторного доминирования. Это подтверждается динамикой биоэлектрической активности мозга и позволяет использовать анализ ритмов ЭЭГ для оценки интегративных механизмов двигательной системы у лево- и правополушарных лиц.

Цель работы заключалась в изучении межполушарных различий паттерна ЭЭГ у правшей и левшей в процессе воображения и выполнения движений ведущей и неведущей ногами.

Исследование выполнено на студентах обоего пола, в том числе 45 правшах и 27 левшах. ЭЭГ регистрировали на нейровизоре «NVX 36 digital DC EEG» по международной схеме «10–20» в состоянии покоя и при последовательном представлении и выполнении движения правой и левой ногой (сгибание–разгибание в голеностопном суставе). Анализ ЭЭГ осуществляли по значениям спектральной мощности ритмов стандартных частот.

Установлено, что при воображаемых и выполняемых движениях ног межполушарные различия спектральной мощности ритмов ЭЭГ и у правшей, и у левшей более характерны для лобных F7–F8 и центральных C3–C4 отведений. При этом у правшей в F7–F8, а у левшей в C3–C4 асимметрия ЭЭГ отмечалась только при реальных действиях ногами. Характер асимметрии отдельных ритмов ЭЭГ зависел от профиля моторного доминирования испытуемых.

Так, у правшей во время действия ведущей ногой формировались межполушарные различия тета-ритма, спектральная мощность которого в F8 на $2,15 \text{ мкВ}^2$ ($p=0,05$) превышала таковую в F7. При движении неведущей ногой у них устанавливалась асимметрия высокочастотных ритмов в виде преобладания их мощности в левом полушарии. Например, мощность бета1-, бета2- и гамма-волн в F7 была соответственно на $1,29 \text{ мкВ}^2$ ($p=0,02$), $1,60 \text{ мкВ}^2$ ($p=0,05$) и $0,77 \text{ мкВ}^2$ ($p=0,03$) больше, чем в F8. У левшей в лобных отведениях межполушарная асимметрия оказалась характерной для ритмов ЭЭГ всех частотных диапазонов (альфа, бета1, бета2, гамма, дельта, тета) и проявлялась в виде левостороннего доминирования их спектральной мощности ($p<0,05$), однако только при выполнении и воображении движений правой (неведущей) ногой.

В центральных отведениях как у правшей, так и у левшей при выполнении двигательных задач асимметрия наблюдалась только для альфа-

и бета-активности, причем при действиях неведущей ногой. В частности, у правшей левосторонние движения вызывали более выраженный прирост мощности указанных ритмов в доминирующем полушарии, при этом мощность альфа-ритма в С3 была выше чем в С4 как при воображаемых (на 5,29 мкВ²; p=0,053), так и реальных (на 5,42 мкВ²; p=0,014) действиях, тогда как асимметрия мощности бета1-ритма наблюдалась только при реальном движении (в С3 выше, чем в С4 на 5,03 мкВ²; p=0,051). Что касается левшой, то у них асимметрия ЭЭГ отмечалась только при реальном движении неведущей ногой, когда уровень спектральной мощности альфа-, бета1- и бета2-ритмов в С4 превышал таковой в С3 на 6,79 мкВ² (p=0,035), 8,68 мкВ² (p=0,038) и 7,10 мкВ² (p=0,026) соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вклад моторных и соматосенсорных областей правой и левой гемисфер мозга в интегративные механизмы, управляющие мысленными и реальными движениями ведущей и неведущей ноги, различен у правшей и левшой. Обращает внимание более частое формирование асимметрий спектральной мощности ритмов ЭЭГ при использовании неведущей ноги у левшой по сравнению с правшами, что позволяет говорить о более выраженной межполушарной интеграции различных корковых зон в ходе планирования и реализации двигательных программ у левополушарных лиц.

Морёнова Ксения Александровна
E-mail: morenova_ks@mail.ru

Влияние депривации сна беременной самки крысы на формирование двигательной активности ее потомства

И. Ю. Морина, Е. П. Станкова, И. В. Романова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Известно, что стресс, перенесенный во время беременности, может оказать неблагоприятные последствия на развитие потомства и прежде всего развитие мозга. В связи с этим одной из задач современной медицины является поиск путей коррекции последствий пренатального стресса (ПНС). Однако исследования, демонстрирующие естественные компенсаторные возможности организма, которые реализуются при интегративных взаимодействиях различных отделов мозга, являются чрезвычайно актуальными и создают физиологическую основу обоснования необходимости медикаментозных вмешательств. Нарушение сна у беременных женщин

– одно из наиболее часто встречающихся нарушений. В связи с этим нами было проведено исследование влияния стресса, вызванного депривацией сна у крысы Вистар. Самки крысы ($n=6$) с 13-го по 19-й день беременности подвергались депривации сна (по 6 часов в день) методом «малых площадок». С помощью теста «открытое поле» было проведено исследование поведения их потомства на 14-й (ПНС14, $n=27$) и 30-й (ПНС30, $n=22$) день жизни. Контролем послужили крысята соответствующего возраста (К14, $n=22$ и К30, $n=22$), рожденные интактными ($n=6$) самками. Анализ поведения ПНС14-крысят свидетельствует о нарушениях двигательной активности за 3 минуты наблюдений, что выражалось в уменьшении времени локомоторной активности ($p<0.05$), количества пересеченных квадратов ($p<0.05$), увеличении времени движений на месте ($p<0.05$) и др. по сравнению с крысятами К14. У крысят ПНС30 по сравнению с К30 за 5 минут наблюдений не обнаружено достоверных отличий в показателях двигательной активности, однако выявлены увеличение тревожности ($p<0.05$) и пониженная исследовательская активность ($p<0.05$): меньшее количество норковых реакций, меньшее время пребывания в центре открытого поля.

Анализ дорзального стриатума, проведенный с помощью метода Вестерн-блоттинг, демонстрирует у крысят ПНС14 ($n=6$) уменьшение уровня тирозингидроксилазы (ТГ) – ключевого фермента синтеза дофамина на 25% ($p<0.05$) и увеличение фосфорилированной формы ТГ по серину-40 (фТГ-40) – на 64% ($p<0.05$) по сравнению с группой К14 ($n=6$), что свидетельствует о более интенсивном переходе ТГ в активную фосфорилированную форму: соотношение фТГ40/ТГ в группе К14 составляло 1.2, а в группе ПНС14 – 2.4. У крысят ПНС14 выявлено уменьшение уровня глутаматдекарбоксилазы 65 и 67 (GAD65 и GAD67) – ферментов биосинтеза ГАМК соответственно на 68% ($p<0.05$) и 37% ($p<0.05$) по сравнению с К14, а также уменьшение уровня ГАМК-В-рецепторов (субъединица R1 на 51%, $p<0.05$). У крысят ПНС30 ($n=6$) не выявлено достоверных отличий исследованных нейрохимических показателей в стриатуме по сравнению с К30 ($n=6$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у крысят ПНС30 наблюдается компенсация поведенческих и нейрохимических нарушений, отмеченных у крысят ПНС14, и обсуждаются в связи с данными о динамике активности орексинергической и дофаминергической систем гипоталамуса и в связи с морфогенетической функцией орексинов.

Работа поддержана ФАНО (госзадание № АААА-А18-118012290427-7).

*Морина Ирина Юрьевна
E-mail: irinamorina@mail.ru*

Влияние фотопериодических условий Северо-Запада России в сочетании с экзогенным мелатонином на пищеварительную систему сирийских хомячков

А. В. Морозов¹, Е. П. Антонова¹, П. А. Астафьев², Е. С. Брулер²,
А. Д. Володина², Е. С. Обухова², В. А. Илюха¹

¹Институт биологии, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск;

²Петрозаводский государственный университет

Север – особая климатогеографическая зона, где организм испытывает неблагоприятное воздействие совокупности факторов. Животные северных регионов подвергаются смене длительных периодов постоянного света в летний сезон и постоянной темноты зимой, тогда как LD-цикл освещения (12 часов свет : 12 часов темноты) наблюдается только в течение нескольких недель во время весеннего и осеннего равноденствия. Фотопериодическая регуляция большинства физиологических функций у млекопитающих реализуется посредством модификации функционирования нейроэндокринного органа – pineальной железы и ее гормонов, важнейшим из которых является мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптамин). На сегодняшний день существуют лишь фрагментарные сведения о механизмах адаптации пищеварительной системы млекопитающих к влиянию мелатонина и к условиям, учитывающим особенности годовой фотопериодичности районов Севера, что создаёт предпосылки для комплексного исследования в данной области.

В связи с этим целью исследования было изучение влияния фотопериодических условий Северо-Запада России (г. Петрозаводск) в сочетании с экзогенным мелатонином (100 мкг/день/животное) на пищеварительную систему сирийского хомячка. Животные были разделены на 2 группы: контроль (LD: 12/12) и опыт (смоделированное освещение Республики Карелия (NL)). Каждая группа была разделена на 2 подгруппы: хомяки 1-й подгруппы получали мелатонин (LD+mel, NL+mel), 2-й – питьевую воду без мелатонина (LD, NL). Исследование проводили с периода летнего солнцестояния – 25 июня (NL – 19:36/4:24) до периода осеннего равноденствия – 25 сентября (NL – 12:12). Исследовали ферментативный статус поджелудочной железы и тонкой кишки, антиоксидантную защиту печени и тонкой кишки и изменение веса тела, кормо- и водопотребления у самок сирийского хомячка.

В результате проведенного исследования установлено, что содержание самок в NL-режиме приводило к снижению активности амилазы в поджелудочной железе и в тонкой кишке, однако достоверного изменения веса животных не наблюдалось. Активность антиоксидантных ферментов в печени и тонкой кишки у NL-самок на начальном этапе эксперимента была ниже, чем у LD-самок. В целях коррекции физиологического состояния в период смещения сезонных биологических ритмов и для раскрытия ме-

ханизмов участия мелатонина в физиологических адаптациях, животным в ночное время добавляли мелатонин. Показано, что экзогенный мелатонин способствовал увеличению массы тела, кормо- и водопотребления только у самок в NL+mel, противоположный эффект гормона на данные показатели наблюдался в LD+mel. Применение мелатонина в NL+mel приводило к увеличению амилазы в поджелудочной железе и в тонком кишечнике до уровня контрольных значений (LD), а также к снижению уровня перекисного окисления липидов в изучаемых органах. Полученные результаты свидетельствуют о чувствительности пищеварительной системы к фотопериоду и экзогенному мелатонину у самок сирийского хомячка.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0073), а также при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 18-34-00035 мол_а).

Морозов Артем Владимирович
E-mail: artem.morozow@yandex.ru

Исследование влияния хронического стресса и обогащенной среды на образование повреждений в желудочно-кишечном тракте

О. Ю. Морозова, О. П. Комкова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Данные литературы свидетельствуют о том, что содержание животных в обогащенной среде («enriched environment») положительно влияет на пластичность мозга, повышает эмоциональность и способствует снижению депрессивного поведения.

Цель настоящей работы заключалась в исследовании эффектов хронического стресса и «обогащенной» среды на образование эрозий в желудочно-кишечном тракте. Эксперименты проводили на взрослых самцах крыс линии Спрейг-Доули. Для индуцирования эрозий вводили индометацин (35 мг/кг массы тела, подкожно), предварительно голодающим в течение 24 часов крысам. В качестве хронического стресса использовали ежедневную 1-часовую иммобилизацию крыс в пластиковых пеналах в течение 14 дней при комнатной температуре. На 15-й день после первой иммобилизации крысам вводили индометацин. Для исследования влияния обогащенной среды на образование повреждений в желудочно-кишечном тракте крыс (в возрасте 30 дней) помещали на 1 месяц в большую клетку с обогащенной средой, в которой меняли обстановку через день. Через 1 месяц крысам вводили индометацин. Во всех экспериментах крыс де-

капитировали через 4, 48 и 72 часа после введения индометацина. Через 4 часа после введения данного препарата в желудке образовывались эрозии, которые постепенно заживали в течение 24–48 часов. Параллельно с процессом заживления в желудке происходили развитие воспалительного процесса и образование эрозий в тонком кишечнике (после возобновления кормления крыс через 4 часа после введения индометацина). Оценивали состояние желудочно-кишечного тракта, уровень кортикостерона и глюкозы в крови, массу тимусов, надпочечников и селезенки.

Согласно полученным результатам, хронический стресс уменьшал образование эрозий в желудке через 4 часа после введения индометацина. Хронический стресс не влиял на заживление эрозивных повреждений в желудке крыс, а также на образование эрозий и воспалительный процесс в кишечнике через 48 и 72 часа после введения индометацина, но приводил к увеличению массы надпочечников. Обогащенная среда не оказывала достоверно значимого влияния на формирование и заживление эрозий в желудке, образование повреждений в кишечнике, а также на уровень глюкозы в крови, массу тимуса, селезенки и изменение массы тела крыс. Через 48 часов после введения индометацина площадь эрозий в кишечнике у крыс из обогащенной среды достоверно не отличалась от таковой у контрольных крыс, но при этом воспалительный процесс в кишечнике наблюдался только у крыс из обогащенной среды. Через 72 часа после введения индометацина воспаление появлялось также у крыс контрольной группы.

Таким образом, в наших экспериментальных условиях хронический стресс способствовал уменьшению ульцерогенного действия индометацина на желудок через 4 часа после его введения, но не влиял на заживление эрозий желудка и образование их в кишечнике через 48 и 72 часа после введения индометацина. Содержание крыс в «обогащенной» среде не влияло на образование и заживление эрозий в желудочно-кишечном тракте после введения индометацина в ульцерогенной дозе.

Работа поддержана грантом РНФ 19-15-00430.

*Морозова Ольга Юрьевна
E-mail: olga_morozova_68@mail.ru*

Неинвазивная электрическая стимуляция спинного мозга – перспективный метод исследования вегетативных функций человека

Т. Р. Мошонкина¹, Г. И. Лобов¹, А. В. Миняева², Е. Н. Михайлов³, Ю. П. Герасименко¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Тверской государственный университет; ³Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Метод электрической стимуляции спинного мозга – эффективный метод двигательной реабилитации пациентов с травмой спинного мозга, с детским церебральным параличом, с последствиями сосудистых нарушений головного мозга и т.п. Этот метод может применяться для исследований и регуляции вегетативных функций человека, управление которыми связано со спинным мозгом. В докладе будут представлены экспериментальные данные, демонстрирующие, что чрезкожная электрическая стимуляция спинного мозга оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, на поверхностный кровоток, на параметры внешнего дыхания. Будут обсуждаться предполагаемые механизмы обнаруженных явлений и возможность их клинического использования.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 16-29-08277.

Мошонкина Татьяна Ромульевна
E-mail: moshonkina@infran.ru

Висцеральная вкусовая рецепция и ожирение. Роль гена *Tas1r3*

В. О. Муровец

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Мембранный белок T1R3, кодируемый геном *Tas1r3*, входит в состав димерного рецептора к веществам со сладким вкусом, а также рецептора аминокислот. Помимо вкусовых клеток ротовой полости белок T1R3 экспрессируется в энтероэндокринных клетках кишечника, β - и α -клетках поджелудочной железы, а также в адипоцитах, что указывает на его возможную роль как регулятора метаболизма. Ранее нами было показано, что делеция гена *Tas1r3* нарушает *in vivo* толерантность к глюкозе, усиливает резистентность к инсулину, понижает уровень глюкозы крови при голодании, а также способствует накоплению жира и изменяет содержание триглицеридов и глицерола в крови, что предполагает влияние на обмен липидов [1]. У мышей выявлены аллельные варианты *Tas1r3*, при этом ал-

лель Sac^b , встречающаяся у линии C57BL/6 (B6), определяет повышенную чувствительность и предпочтение сладких веществ, а Sac^d , встречающаяся у 129 и DBA линий, пониженную. В недавнем исследовании нами было выявлено влияние полиморфизма **Sac** на вкусовое предпочтение низких концентраций сахарозы, а также умеренных и высоких концентраций некалорийных сахарозаменителей. При этом полиморфизм *Tas1r3* также оказывал влияние на массу тела, толерантность к глюкозе, базальный уровень глюкозы и инсулина, содержание глицерола в крови [2–3].

В данной работе использовались F1-гибриды, полученные от скрещивания инбредных линий мышей: самцов 129P3/J или 129Sv, с самками C57BL/6ByJ или C57BL/6J (*SacD/B* гибриды), либо *Tas1r3* ген-нокаутов C57BL/6J-*Tas1r3^{tm1Rfm}* (*SacD/0* гибриды). Эти гибриды различаются лишь набором аллелей *Sac* при идентичном фоновом генотипе. Для контроля эффекта гаплонедостаточности вследствие перехода гена *Tas1r3* в гемизиготное состояние были получены F1 гибриды *SacB/0* от скрещивания самцов C57BL/6J с самками *Tas1r3* ген-нокаутов, которых сравнили с родительской линией B6 (B6-*SacB/B*).

Результаты показывают, что рецессивная аллель Sac^d обуславливает снижение толерантности к глюкозе, меньшую массу тела, пониженный базальный уровень глюкозы и уровень инсулина при повышенном содержании глицерола в плазме крови. Гемизиготное состояние аллели Sac^b не влияет на толерантность к глюкозе, но приводит к снижению уровня инсулина в крови и увеличению массы висцерального жира и печени. Полученные результаты доказывают тесную связь между наследственными особенностями вкусового восприятия сладких веществ и регуляцией их метаболизма, опосредованную мембранным рецепторным белком T1R3.

Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00121.

Литература:

1. Муровец В. О., Созонтов Е. А., Андреева Ю. В., Хропычева Р. П., Золотарев В. А. Влияние рецепторного белка T1R3 на глюконеогенез и жировой обмен у мышей // Росс. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2016. Т. 102. № 6. С. 668–679.
2. Муровец В.О., Лукина Е.А., Золотарев В.А. Влияние полиморфизма гена *Tas1r3* на предпочтение и потребление сахарозы и низкокалорийных сахарозаменителей у межлинейных гибридов мышей первого поколения // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 2018. – Т.54. – № 3. – С. 194–204. 2018.
3. Муровец В. О., Созонтов Е. А., Андреева Ю. В., Хропычева Р. П., Золотарев В. А. Влияние полиморфизма гена *Tas1r3* на метаболизм глюкозы и липидов у межлинейных гибридов мышей // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2018. Т. 104. №3. – С. 338–350.

*Муровец Владимир Олегович
E-mail: mourovets@mail.ru*

Возрастные изменения когнитивных вызванных потенциалов при решении арифметических задач

Ж. В. Нагорнова, Н. В. Шемякина

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Освоение математических знаний в процессе школьного обучения приводит к изменению стратегии решения математических примеров – от способа пересчета (с опорой на визуальное пространственное мышление) до извлечения математических фактов из памяти (при задействовании вербальной памяти).

Целью работы являлась оценка возрастных изменений вызванных потенциалов (ВП) при решении арифметических примеров учениками общеобразовательной школы – начальной школы (1–3 классы), средней и старшей школы (5–10 классы).

В исследовании приняли участие 23 человека (11 человек в возрасте 8–10 лет и 12 человек в возрасте 12–16 лет). ЭЭГ/ВП регистрировали от 31 Ag/AgCl-электрода (монополярно, референт – объединенный ушной электрод, в полосе 0.5–30 Гц, сетевой фильтр 45–55 и 95–105 Гц, ЧД 500 Гц, электроэнцефалограф «ООО Мицар», СПб) при решении математических примеров: сложение и вычитание однозначных чисел – в младшей группе, одно- и двузначных чисел – в старшей возрастной группе. Экспозиция каждого примера составила 400 мс, через 1000 мс предъявлялся верный/неверный ответ (по 100 проб каждого типа). В случае предъявления правильного ответа – участники нажимали на левую кнопку компьютерной мыши правой рукой. Вызванные потенциалы на безартефактных участках ЭЭГ усреднялись отдельно для каждого человека, каждого электрода и каждого типа проб (предъявление верного/неверного ответа), где участник реагировал верно. Межгрупповые сравнения проводили с использованием «ANOVA» для факторов ГРУППА (младшие/старшие школьники) и ЗОНА (отведения ЭЭГ) – для каждого типа стимулов с учетом поправки Гринхауза-Гейсера.

При решении математических примеров время ответа и количество ошибок было значимо меньше в группе старших школьников. Значимые межгрупповые различия наблюдались и в ВП при предъявлении математических примеров и ответов.

При предъявлении первого стимула (математического примера) амплитуды и латентности ранних компонентов ВП значимо уменьшались в группе старших школьников: различия выявлены во временному интервале 178–282 мс после предъявления: ЗОНАхГРУППА – $F(17,357)=6.9$, $e(G-G)=0.22$, $p<0.001$, и временному интервале 320–368 мс: ГРУППА – $F(1,21)=4.3$, $p<0.05$. В более позднем временному интервале 600–670 мс в младшей группе наблюдалась большая негативность в теменных

областях, а в старшей группе – в лобных областях: ЗОНАхГРУППА – $F(30,630)=7.6$, $e(G-G)=0.14$, $p<0.001$. При предъявлении верного решения в старшей группе по сравнению с младшей проявляется положительный компонент с латентностью различий 290–350 мс: ГРУППА – $F(1,21)=7.4$, $p<0.05$, ЗОНАхГРУППА – $F(17,357)=4.1$, $e(G-G)=0.27$, $p<0.05$, выраженный в лобных областях коры. При предъявлении неверного решения, различия когнитивных компонентов более выражены и наблюдаются в теменных и центральных областях с латентностью 320–410 мс и в лобных областях – с латентностью 448–578 мс, в которых амплитуда когнитивных компонентов выше в группе старших школьников, отражая процесс подавления ответа (нажатия кнопки) при предъявлении неправильного решения. Наблюдаемые различия, по-видимому, отражают процессы созревания системы мониторинга действий и принятия решений, свидетельствуя об изменении стратегии решения математических примеров от младшего к старшему школьному возрасту.

Работа выполнена в рамках гос. задания.

Нагорнова Жанна Владимировна
E-mail: nagornova_zh@mail.ru

Влияние ионов фтора на клетки гиппокампа и активность молекул кальпанин-зависимого каскада формирования памяти

О. В. Надей^{1,2}, Т. И. Иванова², Н. И. Агалакова²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, ²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН; Санкт-Петербург

В последние десятилетия накоплено много данных о том, что избыточное поступление соединений фтора в организм вызывает множество неврологических и когнитивных расстройств, включая снижение способности к обучению и нарушение формирования долговременной памяти. Однако молекулярные механизмы нейротоксичности фторидов изучены слабо. Токсичность ионов фтора может быть связана с нарушением процессов, лежащих в основе одной из форм синаптической пластичности – долговременной потенциации, ранняя фаза которой характеризуется стимуляцией Ca^{2+} -зависимой протеазы кальпанина-1 и его сигнальных молекул, а поздняя фаза – активацией кальпанина-2 и его эффекторов. Кроме того, когнитивные расстройства могут быть следствием гибели нейронов.

Целью данной работы было изучение влияния ионов фтора на клетки гиппокампа и экспрессию некоторых сигнальных молекул кальпанин-

зависимых каскадов формирования памяти в модельных экспериментах на крысах.

Самцы крыс линии Wistar в течение года получали воду *ad libitum* с 5, 20 и 50 мг/л F⁻ (в виде NaF). После этого у животных оценивали способность к пространственному обучению и формированию памяти (тест распознавания нового объекта и водный тест Морриса), морфологические изменения в гиппокампе (окраска срезов методом Нисселя), экспрессию маркеров гибели клеток и сигнальных молекул каскадов кальпайна-1 и кальпайна-2 (вестерн-блоттинг). Наши результаты показали, что потребление избыточных доз F⁻ крысами приводит к снижению эффективности пространственного обучения и формирования долговременной памяти. После воздействия фторида в гиппокампе наблюдаются многочисленные морфологические повреждения, в том числе нарушение упорядоченности расположения нейронов, изменение формы клеток, полярная организация и потеря вещества Нисселя, вакуолизация цитоплазмы и повреждения ядерной мембранны. Гибель нейронов подтверждалась после изучения экспрессии маркеров апоптоза. Под действием NaF снижалось содержание анти-апоптотического белка Bcl-2 на фоне одновременного увеличения экспрессии про-апоптотического белка Bax, а также наблюдалось появление активной формы каспазы-3. Интоксикация NaF привела к уменьшению экспрессии кальпайна-1 и его эффектора ГТФазы RhoA в цитозольной фракции, но увеличению их содержания в мембранный фракции, т.е. активация этих сигнальных молекул сопровождается их транслокацией из цитоплазмы к мембранам. Кроме того, снижалась экспрессия регуляторной фосфатазы PHLPP1, что свидетельствует об её стимуляции после протеолитической деградации, но увеличивалось содержание фосфорилированной формы протеинкиназы ERK1/2. Однако NaF не оказывал достоверного влияния на экспрессию молекул каскада кальпайна-2 (фосфатазы PTEN и киназы mTOR). Причиной этого может быть снижение содержания в тканях гиппокампа нейротропного фактора BDNF, активация которого необходима для фосфорилирования и стимуляции кальпайна-2.

Таким образом, длительное потребление крысами F⁻ приводит к гиперстимуляции сигнальных молекул ранней фазы долговременной потенциации (кальпайна-1 и его эффекторов), но не оказывает влияния на активность молекул, индуцирующих позднюю фазу долговременной потенциации (кальпайна-2 и его посредников). В основе снижения когнитивных способностей животных лежит способность ионов фтора нарушать связь между ранней и поздней фазами долговременной потенциации.

Надей Ольга Владимировна
E-mail: olganadej@gmail.com

Механизмы регуляции Е3-лигаз при функциональной разгрузке мышц

Т. Л. Немировская

ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

При гравитационной разгрузке мышц наблюдается их атрофия, которая происходит как за счёт увеличения протеолиза, так и снижения интенсивности синтеза белка (Haddad et al., 2003; Ikemoto et al., 2001; Chopard et al., 2009; Bodine, 2013). Мы исследовали механизмы увеличения активности убиквитин-протеасомной системы, приводящие к атрофии мышц. До сих пор наиболее часто исследовали возможность фосфорилирования/дефосфорилирования транскрипционного фактора FOXOs для регуляции экспрессии генов Е3 убиквитинлигаз. Ранее мы обнаружили, что в первые сутки разгрузки сигнальный путь mTORC-1/p70S6K повышает свою активность в *m. soleus* (Mirzoev T. M. et al., 2016). Повышенная активность сигнального пути mTORC1/ p70S6k1 сопровождается повышенной экспрессией Е3-лигаз MuRF-1 и MAFbx/atrogin-1 на начальном этапе функциональной разгрузки. Помимо работы IRS-1/AKT/mTORC1/p70S6k1 сигнального пути, мы исследовали и другие сигнальные пути, активирующие транскрипционный фактор FOXO3, а также транскрипционные факторы, регулирующие работу генов специфических мышечных Е3-лигаз MAFbx и MURF-1 при разгрузке мышц. В последнее время стали появляться работы, исследующие возможность NF-каппаВ, гистондеацетилаз (HDACs) и p38MAPK взаимодействовать с различными транскрипционными факторами. Мы исследовали работу этих сигнальных путей на предмет их возможности координировать и регулировать экспрессию генов Е3-лигаз в скелетных мышцах в ответ на функциональную разгрузку. Было обнаружено, что ингибирование различных HDACs (HDAC1, HDAC4/HDAC5) по-разному регулирует экспрессию *atrogen-1* и *MURF-1*. Оказалось также, что редко исследуемая p38MAPK активно регулирует не только экспрессию Е3-лигаз в разгруженной мышце, но её работа влияет на степень атрофии *m. soleus*. В то же время, сигнальный путь NF-каппаВ не имеет отношения к экспрессии Е3-лигаз при функциональной разгрузке мышц.

Работа была поддержана грантами РНФ № 18-15-00062 и РФФИ № 17-04-01838 А.

Немировская Татьяна Леонидовна
E-mail: nemirovskaya@bk.ru

Эффекты маскировки при локализации источника звука

Н. И. Никитин, М. Ю. Агаева

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

В докладе представлены данные о локализации движущегося источника звука в условиях акустической маскировки. Результаты настоящего исследования получены в условиях свободного звукового поля в анэхойдной камере с использованием ряда громкоговорителей, расположенных на полукружной дуге.

В качестве звуковых сигналов использовались отрезки «белого» шума длительностью 1 секунду. Движение источника звука моделировалось плавным переключением динамиков. Маскирующий сигнал предъявлялся от неподвижного источника звука. Временная задержка между маскером и тестовым сигналом варьировалась в пределах 1–120 миллисекунд. Испытуемые оценивали угловое положение движущегося стимула в начальной и конечной точке его движения.

Было установлено, что при коротких задержках между маскером и сигналом (до 20–40 мс) испытуемые не обнаруживали движение целевого сигнала и воспринимали совместное действие сигнала и маскера как слитный неподвижный сигнал, локализующийся в месте расположения маскера. При задержках более 40 мс испытуемые слышали движение сигнала в ограниченном участке пространства, смещенном к концу движения сигнала. С ростом задержки до 200 мс субъективная траектория движения сигнала постепенно возрастала, но оставалась укороченной по сравнению с реальной траекторией движения сигнала.

Местоположение воспринимаемой траектории движения стимула зависит от направления движения источника звука относительно маскера. При удалении сигнала от маскера субъективная траектория движения стимула смещена к концу движения стимула. При движении в направлении маскера субъективная траектория смещается к началу движения сигнала. В условиях локализации неподвижных сигналов влияние маскера на воспринимаемое положение неподвижного источника звука возрастает с уменьшением углового расстояния между маскером и сигналом. Закономерности маскировки движущихся и неподвижных сигналов обнаруживают различия, свидетельствующие о взаимодействии механизмов пространственной и временной маскировок при локализации движущегося сигнала. Обнаружены принципиальные различия маскировки движущегося сигнала при его перемещении в горизонтальной и вертикальной плоскостях. Эффекты маскировки в вертикальной плоскости носят более выраженный характер и зависят не только от взаимного расположения сигнала и маскера, но также от местоположения траектории движения сигнала. Кривые маскировки различаются при предъявлении движущегося сигнала спереди испытуемого, над головой и позади испытуемого.

Обсуждаются слуховые механизмы, лежащие в основе эффектов маскировки при пространственном восприятии движущегося источника звука.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-02180.

*Никитин Николай Иванович
E-mail: nikinit@mail.ru*

Динамика экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов в структурах мозга крыс после психогенного стресса

В. А. Никитина¹, М. В. Захарова¹, А. А. Коваленко¹, А. П. Шварц¹,
Г. В. Беэзин², С. Г. Цикунов², О. Е. Зубарева²

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, ²Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербург

Более чем у 30% лиц, переживших стресс, связанный с угрозой жизни, возникает посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), выражющееся, в частности, в эмоциональном оцепенении, повышенной возбудимости, тревожности и раздражительности. Эти нарушения, как правило, развиваются не сразу, а спустя некоторое время после психотравмирующей ситуации. Лечение ПТСР затруднено в связи с недостаточной изученностью его патогенетических механизмов. Известна роль нейроэндокринных механизмов, норадренергической и серотонинергической систем мозга в формировании постстрессовых психических нарушений. В последние годы активно обсуждается интегративная гипотеза ПТСР, учитываяющая наряду с этими изменениями, нарушения мозговых механизмов нейропластичности, в которой большое внимание уделяется перестройкам, происходящим в глутаматергической системе мозга, в частности, изменению функциональной активности NMDA- и AMPA-рецепторов, функциональная активность которых связана с их субъединичным составом.

Целью данной работы являлось изучение динамики экспрессии генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов в структурах мозга крыс, переживших психогенный стресс, связанный с контактом с хищником (тигровым питоном).

Исследование выполнено на трехмесячных крысах-самцах линии Wistar. Психогенную травму моделировали, помещая в террариум к тигровому питону группы крыс, где одна из них становилась жертвой пищевых потребностей хищника. Затем крыс отделяли от питона прозрачной перфорированной перегородкой и выдерживали 20–25 минут. После эксперимента крыс пересаживали в «домашние» клетки и содержали в стандарт-

ных условиях до проведения биохимических исследований. Декапитацию животных и забор мозга для анализа производили через 6, 24 часа, 3, 9 и 25 суток после стресса. В качестве контроля использовали интактных животных. Определение мРНК субъединиц NMDA (GluN1, GluN2a, GluN2b) и AMPA (GluA1, GluA2) глутаматных рецепторов производили вентральном и дорзальном гиппокампе, медиальной префронтальной коре и миндалине методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Полученные данные для генов интереса, нормировали по среднему геометрическому значений экспрессии четырех генов домашнего хозяйства –B2M, GUSB, GAPDH, CysA.

Статистическую обработку производили в программе «SPSS Statistic 22» с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, критерия Ливиня, однофакторного дисперсионного анализа для групп с равными дисперсиями, либо критерия Уэлча для групп с различными дисперсиями, и, соответственно, критерия Даннетта или *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони в качестве апостериорных тестов. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты. В медиальной префронтальной коре отмечено усиление продукции мРНК GluN2a ($F=3.9$; $p < 0.05$) и GluN2b ($F=3.5$; $p < 0.05$) субъединиц через 6–24 часа после стресса, а также через 9 (GluN2a) и 25 суток (GluN2b). В дорзальном гиппокампе отмечается достоверное изменение продукции GluN2b субъединицы ($F=11.8$; $p < 0.01$), которое носит волновой характер с незначительным усилением через 6–24 часа после стресса и существенным снижением на 9-е и, особенно, на 25-е сутки после стресса ($p < 0.05$), отмечается снижение экспрессии генов GluA1 ($F=4.2$; $p < 0.01$) и GluA2 ($F=7.0$; $p < 0.001$) субъединиц. В вентральном гиппокампе отмечается усиление продукции мРНК GluN2b ($F=2.7$; $p = 0.05$) и уменьшение соотношения GluN2a/2b мРНК ($F=2.8$; $p < 0.05$), усиление продукции мРНК GluA1 ($F=5.8$; $p < 0.001$) и GluA2 ($F=3.4$; $p < 0.05$) на 25-е сутки после стресса. В миндалине наиболее существенные изменения также наблюдаются через 25 суток после стресса, они выражаются в усилении экспрессии гена GluN2a субъединицы ($F=2.7$; $p < 0.05$) и увеличении соотношения GluN2a/2b мРНК ($F=4.7$; $p < 0.01$).

Проведенное исследование показало влияние психогенного стресса, вызванного контактом с хищником, на экспрессию генов субъединиц NMDA- и AMPA-рецепторов. Эти нарушения носят разнонаправленный характер в разных структурах мозга. Наибольшие изменения отмечаются на 25-е сутки после стресса.

Работа поддержана РФФИ, грант 17-04-02116.

Никитина Вероника Александровна
E-mail: v.a.n1kitina@yandex.ru

Роль БТШ70 в реализации когнитивных функций у дрозофилы

Е. А. Никитина^{1,2}, Е. В. Токмачева¹, Е. В. Савватеева-Попова¹, О. Г. Запепина³, М. Б. Евгеньев³

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург; ³Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва

Одной из наиболее фундаментальных задач современной нейронауки является познание того, как мозг участвует в приобретении, хранении и воспроизведении различных форм памяти (Савватеева-Попова и др., 2015). Это крайне важно в свете роста числа различных заболеваний нервной системы, сопровождающихся прогрессирующей потерей памяти. Нарушение памяти является одним из основных диагностических признаков, наблюдаемых при нейродегенеративных заболеваниях, так же, как и образование белковых агрегатов. Нарушения укладки и транспорта белков, в том числе и участвующих в процессах формирования памяти, могут происходить при дефектах синтеза белков теплового шока (БТШ). БТШ индуцируются при действии различных факторов, вызывающих в клетке состояние физиологического стресса. Центральное место в защите клетки в условиях стресса занимают белки семейства БТШ70, относящиеся к молекулярным шаперонам и выполняющие свойственные им функции: участие в сборке вновь синтезированных белков; перенос белков через мембранны органелл; участие в разборке олигомерных белковых структур и протеолитической деградации нестабильных белков; контроль биологической активности регуляторных белков, включая транскрипционные факторы. Универсальные свойства БТШ, обеспечивающие сохранение надлежащей конформации белков, имеют всеобъемлющий характер и могут быть востребованы в самых различных клеточных реакциях, в том числе формировании памяти. Целью работы было исследование способности к обучению и формированию памяти у дрозофилы в условиях нарушения синтеза БТШ70. Эксперименты проводили с привлечением следующих линий дрозофилы: *Canton-S* (CS; дикий тип) и линии с дефектом синтеза БТШ70. Исследование формирования памяти проводили с использованием методики условно-рефлекторного поведения ухаживания, основанной на естественных для полового поведения дрозофилы стимулах. В качестве стрессорного фактора применяли тепловой шок (ТШ). Принципиально новые данные получены при изучении среднесрочной памяти. У линии дикого типа обучение и формирование памяти протекало нормально как в интактных условиях, так и при действии стресса. Однако в условиях отсутствия БТШ70 самцы дрозофилы неспособны к обучению и формированию памяти не только при действии ТШ, но и в нормальных условиях. Это согласуется с полученными ранее данными о нарушении среднесрочной памяти у дрозофилы при дефектах индуцибельного и конститутивного

синтеза БТШ70 (Горохова, Никитина, 2014). Отсутствие БТШ70 изменяет функционирование многих достаточно сложных биохимических каскадов (Мамон и др., 1999), что с необходимостью сказывается на формировании памяти. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости и крайней важности БТШ70 для функционирования нервной системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

Литература:

1. Савватеева–Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике // Генетика. 2015. Т. 51. № 5. С. 613–624.
2. Горохова С.А., Никитина Е.А. БТШ70 как фактор регуляции поведения у *Drosophila melanogaster* // Материалы межвузовской конференции молодых ученых «Герценовские чтения». Выпуск 14. Санкт-Петербург. 2014. С. 34–35.
2. Мамон Л.А., Бондаренко Л.В., Третьякова И.В., Комарова А.В., Никитина Е.А., Пугачева О.М., Голубкова Е.В. Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрозофилы // Вестник СПбГУ. 1999. Сер.3. Вып.4. № 24. С. 94–107.

*Никитина Екатерина Александровна
E-mail: 21074@mail.ru*

Противоопухолевый препарат келикс не оказывает повреждающего действия на митохондрии сердца крыс

Е. Р. Никитина, С. М. Коротков, И. В. Брайловская, А. В. Новожилов, И. А. Добрылко, М. Ф. Баллюзек, А. И. Кривченко

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Келикс представляет собой пегилированную липосомальную форму доксорубицина – антрациклического антибиотика, используемого в химиотерапии при лечении злокачественных новообразований. Сам доксорубицин является токсичным для организма, в частности, по отношению к кардиомиоцитам и митохондриям (1, 2). Но благодаря липосомальной оболочке его токсичность снижается (3); он способен длительно циркулировать в крови и обеспечивать более высокую концентрацию доксорубицина в опухолевой ткани, чем в нормальных тканях. Однако для определения безопасности применения келикса при лечении пациентов с онкогематологическими заболеваниями необходимо дальнейшее исследование препарата.

Нами было исследовано влияние препарата келикс (2 нг/мл) на дыха-

ние изолированных митохондрий сердца крысы (МСК) полярографическим методом с применением закрытого платинового электрода Кларка при 26 °С. Было установлено, что он незначительно активировал базальное дыхание энергизованных глутаматом и малатом МСК. При этом не влиял на дыхание МСК, находящихся в состоянии 3 по Чансу (субстрат и АДФ в среде) или на дыхание органелл, разобщенных ДНФ ($3P_{DNF}$), по сравнению с контролем. Данное предположение подтверждается измерением потенциала митохондрий в присутствии двух субстратов: глутамат+малат и сукцинат+ротенон, поскольку наблюдалось регистрируемое по изменению флуоресценции сафранина лишь незначительное снижение потенциала внутренней мембранны энергизованных МСК. Отсутствие эффекта препарата на дыхание митохондрий в 3 или $3P_{DNF}$ состояниях позволяет говорить не о его токсическом эффекте на МСК, а всего лишь о слабом разобщающем действии на дыхание энергизованных митохондрий.

Работа выполнена в рамках Госзадания AAAA-A18-118012290371-3.

Литература:

1. Forrancs V.J. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiac toxicity. *Canc. Treat. Rep.* 1978; 62: 955-61.
2. Olson RD, Mushlin PS, Brenner DE et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85(10): 3585-9.
3. Harrington K.L., Lewanski C.R., Stewart S.W. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part 2: Clinical development. *Clin. Oncol.* 2000; 12: 16-24.

Никитина Елена Романовна
E-mail: elena.nikitina@bk.ru

Вызванные эпилептоподобные разряды нейронов коры в присутствии блокаторов глутаматных ионотропных рецепторов разных типов

М. В. Николаев, М. С. Комарова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Многие заболевания ЦНС сопровождаются гиперактивацией глутаматных ионотропных рецепторов. Антагонисты глутаматных рецепторов AMPA- и NMDA-типов могут снизить патологический уровень возбуждения и рассматриваются как потенциальные лекарственные средства. Детально изученные на уровне взаимодействия с ионным каналом в условиях *in vitro*, эти вещества вызывают побочные эффекты при попытках использования *in vivo*. Одной из причин ограниченного использования антаго-

нистов в медицине может быть недостаточное понимание их эффектов на более высоком уровне нейронов и нейронных сетей.

Мы исследовали действие блокаторов ионных каналов глутаматных рецепторов на свойства и ответы нейронов пирамидных клеток и интернейронов в срезах коры мозга крысы с помощью метода пэтч-кламп в режиме фиксации тока. В среде, содержащей антагонист ГАМК-А-рецепторов (пикротоксин), на экстраклеточную стимуляцию нейроны отвечали эпилептоподобными разрядами, в генерации которых участвовали как AMPA-, так и NMDA-рецепторы (Николаев 2019). Оценивали площадь, длительность и амплитуду таких ответов в присутствии блокаторов, характеризующихся различными молекулярными механизмами действия (кинетика, особенности взаимодействия с воротным механизмом). Применяемый в медицине блокатор NMDA-рецепторов мемантин (100 мкМ), а также кетамин (100 мкМ), схожие по механизму действия, не влияли на параметры ответов. MK-801 (15 мкМ) – медленный блокатор с высокой степенью ловушки, уменьшал достоверно амплитуду и площадь ответов. Эти данные можно объяснить конкуренцией блокаторов за сайт связывания с магнием внутри канала (Nikolaev et al., 2012). IEM-1925 (100 мкМ), которое равноэффективно в отношении NMDA-рецепторов и кальций-проницаемых AMPA-рецепторов (Bolshakov et al., 2005), проявляло активность в отношении как NMDA, так и AMPA опосредованных компонентов разрядов. В наших экспериментах мы показали, что реальные эффекты антагонистов на ответы нейронов могут отличаться от предсказанных на основе знаний о лиганд-рецепторном взаимодействии. Использованный нами экспериментальный подход оценки действия блокаторов глутаматных рецепторов важен для разработки новых перспективных препаратов для лечения тяжелых расстройств нервной системы.

Работа поддержанна грантом РФФИ №18-34-00355.

Литература:

Николаев М.В. Влияние антагонистов NMDA рецепторов разных типов на вызванные ответы пирамидных нейронов в срезах коры мозга крысы. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. 106(4): 1–10.

Bolshakov K.V., Kim K.H., Potapjeva N.N., Gmiro V.E., Tikhonov D.B., Usherwood P.N., Mellor I.R., Magazanik L.G. Design of antagonists for NMDA and AMPA receptors. // Neuropharmacology. 2005. 49(2): 144–55.

Nikolaev M.V., Magazanik L.G., Tihonov D.B. Influence of external magnesium ions on the NMDA receptor channel block by different types of organic cations. // Neuropharmacology. 2012. 62(5-6): 2078–2085.

*Николаев Максим Владимирович
E-mail: fmedfstud@gmail.com*

Поведение ночного насекомого в течение дневной фазы суточного цикла

Е. С. Новикова, М. И. Жуковская

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

В темновую фазу суточного цикла ночные животные демонстрируют ориентировочно-исследовательское, пищевое и половое поведение, которое интенсивно исследуется для разных видов позвоночных и беспозвоночных. Поведение ночных насекомых в дневное время, когда они неактивны, практически не описано. Показано, что в светлую фазу цикла тараканы демонстрируют сноподобное поведение, во время которого тело и антенны касаются субстрата (Tobler, Neuner-Jehle, 1992), однако опыты проводились с изолированными насекомыми без предоставления убежищ. Известно, что тараканы в начале фотофазы покидают освещенную область и прячутся в затемненном месте до наступления темноты, и целью нашей работы было изучить поведение тараканов в условиях, приближенных к естественным.

Насекомые содержались при фоторежиме 12:12 свет:темнота, постоянно затемненное убежище соединялось с освещаемым вольером. Поведение регистрировали в убежище при инфракрасном освещении в течение 30 минут, начиная с момента включения света в вольере. Вход насекомых в убежище сопровождался слабыми агрессивными взаимодействиями, которые заканчивались равномерным распределением животных по всей площади. Затем наступал период усиления груминга, в котором преобладали длительная чистка брюшка и генитального аппарата, в отличие от наблюдавшейся в ночную фазу цикла преимущественной чистки антенн и ног. Наблюдались периодические вздрогивания (горизонтальная низкочастотная вибрация), которые характерны для состояния повышенного возбуждения (Simon, Barth, 1977). Также мы наблюдали единичные проявления элементов полового поведения, такие как движения назад брюшком с поднятыми крыльями. Горизонтальные повороты брюшка, часто наблюдаваемые нами в начале фотофазы – не описанный ранее элемент поведенческого репертуара этого хорошо изученного насекомого. Состояние полной неподвижности проявлялось у большинства особей и занимало значительную долю времени, что может интерпретироваться как сноподобное состояние. При отсутствии убежищ при внезапном включении света в темновую фазу у самцов усиливается локомоторная активность, повышается уровень агрессии, возникает реакция замирания, когда таракан абсолютно неподвижен, аналогичная сноподобному состоянию во время дня. Такие изменения в поведении могут быть описаны как маскинг-эффект – проявление дневного поведения при освещении в ночное время (Mrosovsky, 1999).

Работа выполнена в рамках государственного бюджета РФ по гос. заданию (тема № АААА-А18-118013090245-6).

Литература:

- Mrosovsky N. Masking: history, definitions, and measurement // Chronobiol. Int. 1999. V. 16. № 4. P. 415–429.
Simon, D., Barth, R. Sexual behavior in the cockroach genera Periplaneta and Blatta. III. Aggression and sexual behavior. // Zeitschrift fur Tierpsychologie, 1977. V. 44. P. 305–322.
Tobler I., Neuner-Jehle M. 24-h variation of vigilance in the cockroach Blaberus giganteus //Journal of sleep research. 1992. Т. 1. №. 4. С. 231–239.

*Новикова Екатерина Сергеевна
E-mail: os_sacrum@list.ru*

Полимодальная инteroцептивная сенсорная система

А. Д. Ноздрачёв

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

*190-летию Отца Российской физиологии
Ивана Михайловича Сеченова посвящается*

«Великие деятели науки велики не только тем, что они сами сделали во время своей жизни, но и тем, что они завещали сделать будущим поколениям. К таким великим людям в науке мы по праву причисляем нашего общего учителя И.М. Сеченова».

Эти замечательные слова, произнесенные ближайшим учеником Ивана Михайловича – А.Ф. Самойловым в год 100-летия столь же значимо звучат и теперь в **190-летие** со дня рождения великого ученого.

В жизнедеятельности человека особая роль принадлежит полимодальной инteroцептивной сенсорной системе (ПИСС). Она воспринимает изменения внутренней среды и поставляет структурам нервной системы необходимую информацию для рефлекторной регуляции работы всех внутренних органов. Роль механо-, хемо-, осмо-, термо- и иных видов инteroцепторов особенно велика в регулировании и поддержании постоянства внутренней среды организма. ПИСС является специальным навигатором поведения висцеральных органов, систем и в конечном счете целого организма. Впервые об этом заговорил И.М. Сеченов, продолжил И.П. Павлов, открыл и детально рассмотрел основные принципы, а также механизмы функционирования В.Н. Черниговский.

Подобно кристаллу, ПИСС состоит из большого числа граней-компонентов, каждая со своей основной чувствительностью. Но есть и много-

валентные грани, наиболее универсальной из которых является **болевая чувствительность**. С другими основными гранями она способна взаимодействовать не только в определенной последовательности, но даже и одновременно с несколькими из них. Возможно, благодаря именно такой конструктивной конвергентно-дивергентной особенности ее можно рассматривать как одну из существенных деталей механизма формирования общетревожного сигнала – своеобразной внутренней пожарной сирены.

В ряду позвоночных чувствительные окончания, лежащие в межклеточном пространстве висцеральных органов, выглядят в виде своеобразной многомерной сети, пронизывающей всю иннервируемую массу. Именно в ячейках этой сети и располагаются мышечные или секреторные клетки. Они не имеют особых специализированных контактных приспособлений. Такой тип иннервации ткани, когда большинство клеток контактирует напрямую с сенсорными терминалами, можно считать *прямой чувствительной иннервацией*. Вся первичная сенсорная функция перекладывается на мембранные вне- и внутриклеточную рецепцию-паттерн-распознавающие toll-like receptors (TLRs) мембранные рецепторы. Впервые выделены у дрозофилы, позднее у млекопитающих, и даже у растений. TLRs представляют собой белковые комплексы из нескольких аминокислот, рассматриваемые как *ключевой компонент врожденного и приобретенного иммунитета* (Нобелевская премия по физиологии или медицине (биологии) 2012 г. B. Bolter, J. Haftman, R. Steinman). Главная биологическая роль этих рецепторов *состоит в защите от инфекций, участии в процессах регенерации и апоптозе*. TLRs экспрессируются с ванилоидными (болевыми) рецепторами той же нервной клетки, что свидетельствует об их взаимодействии уже в механизмах молекулярного уровня.

В проведении воспринятой информации участвуют волокна всех трех частей автономной нервной системы (симпатической, пара- и метасимпатической). В зависимости от характера информации, определяющей уровень поведения висцерального рабочего органа, сенсорная система способна использовать *собственные* (например, желудок-кишка) и *сопряженные* (там же, но уже с дополнительной сосудистой реакцией) рефлексы. Это будет исходный *висцеро-висцеральный* уровень взаимоотношений. По мере нарастания возбуждение овладевает соматическим опорно-двигательным аппаратом, выходя таким образом на более высокий спинальный *висцеро-соматический* уровень, а затем к реакции дополнительно подключающимися функциональные структуры и некоторых экстрасенсорных систем. В результате формируется следующий – *висцеро-сенсорный* уровень, характеризующийся возникновением четких зрительных, вестибулярных и прочих расстройств, чаще всего сопровождающихся болевым синдромом. Такова уровневая поведенческая иерархия организма в целом в зависимости от вида и силы инteroцептивного стимула. Это представление может найти реальное продолжение в целом ряде

прикладных и особенно клинических направлений.

В 1934 г. И.П. Павлов писал: «Да, я рад, что вместе с Иваном Михайловичем и полком моих дорогих сотрудников мы приобрели для могучей власти физиологического исследования вместо половинчатого весь нераздельно животный организм. И это – целиком наша русская неоспоримая заслуга в мировой науке, в общей человеческой мысли».

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-04177.

*Ноздрачёв Александр Данилович
E-mail: a.d.nozdrachev@infran.ru*

Влияние гипоксии на характеристики слухоречевой функции

Е. А. Огородникова¹, Э. И. Столярова¹, С. П. Пак¹, Е. М. Лесова²,
Ю. Н. Королев²

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; Санкт-Петербург*

Изучение гипоксии как фактора воздействия на организм человека является одним из актуальных направлений исследований в области физиологии и медицины [1]. Работа представляет новые данные, полученные в рамках комплексного исследования влияния гипоксии на характеристики слухоречевой функции человека [2]. На разных этапах работы оценивали: пороги слышимости (тональные аудиограммы), психофизические характеристики слухового анализа (обнаружение паузы в звуковом сигнале, различение ритма, выделение целевого слова в условиях «речевого коктейля»), объем рабочей слуховой памяти и показатели межполушарной асимметрии (дихотическое восприятие речи).

Использовали модель нормобарической гипоксической гипоксии - дыхание газовой смесью с пониженным содержанием кислорода (10–11%), полученной с помощью гипоксикатора «Эверест». Эксперименты проводили на кафедре нормальной физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. На 1-м этапе работы гипоксическое воздействие было разовым (15 минут), измерения производились до и во время сеанса гипоксии (пороги слуха) или до и после воздействия (психофизические тесты, оценка слуховой рабочей памяти). На 2-м этапе испытуемые проходили курс интервального гипоксического тренинга (1.5 месяца). До и после курса измеряли пороги слуха и объем памяти. На 3-м этапе условия соответствовали 1-й серии с измерениями до и во время сеанса гипоксии. Оценивали характеристики латерального предпочтения при восприятии речи (дихотический тест), внимания и оперативной памяти (последова-

тельное сложение акустически предъявляемых чисел). Испытуемыми являлись мужчины 18–22 лет (1-я серия: $n=12$; 2-я серия: $n=11$; 3-я серия: $n=15$). Контрольная группа ($n=10$) проходила повторные измерения без воздействия гипоксии.

Результаты показали, что разовое воздействие гипоксии приводит к улучшению характеристик слухового анализа (число ошибок, время реакции) по всему комплексу психофизических тестов, включая показатели индивидуального разброса. Значимые положительные изменения были зафиксированы для времени реакции (до 0.6 с) и для запоминания числовых рядов (на 9%). Это улучшение усиливалось после гипоксического тренинга и достигало, в среднем, 14.3% ($p<0.01$). Для порогов слуха было зафиксировано ухудшение во время гипоксии (серия 1), в большей степени в отношении низких частот и правого уха. После тренинга наблюдалась обратная тенденция к улучшению порогов слышимости по всему диапазону частот, с большими положительными изменениями (до 15 дБ) для высоких частот и правого уха. В условиях гипоксии (серия 3) отмечено усиление этого латерального предпочтения ($p<0.01$) при дихотическом восприятии речевых сигналов (ведущее правое ухо), а также ухудшение характеристик оперативной памяти (ошибки сложения, пропуск ответов). В контрольных опытах выделенные тенденции (серии 1–3) не наблюдались.

Полученные данные подтверждают комплексное влияние гипоксии на характеристики слухоречевой функции человека и возможность их улучшения с применением процедур гипоксического тренинга, что имеет важное практическое значение для развития немедикаментозных способов коррекции сенсорно-когнитивных дисфункций у человека [3].

Литература:

1. Petrassi F., Hodgkinson P., Walters P., Gaydos S. Hypoxic hypoxia at moderate altitudes: review of the state of the science. *Aviat. Space Environ. Med.*, 2012. V.83(10). P.975-84.
2. Огородникова Е.А., Столярова Э.И., Пак С.П., Богомолова Г.М., Королев Ю.Н., Голубев В.Н., Лесова Е.М. Влияние гипоксического воздействия на характеристики слухового восприятия человека. *Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова*, 2015. Т.101. N12. С.1414–1426.
3. Тролль В. Г., Вишняков В. В. Баротерапия и интервальная гипоксическая тренировка в лечении сенсоневральной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*, 2009. N3. С.39–42.

Огородникова Елена Александровна
E-mail: Ogorodnikova EA@infran.ru

Влияние индивидуального опыта агонистического поведения сверчка *Gryllus bimaculatus* на последующие сражения в условиях морфо-физиологической асимметрии

М. Д. Л. Оппедизано², А. М. Луничкин¹, Н. В. Харитонова², А. Н. Князев¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Агонистическое поведение представляет собой сложный комплекс агрессивных и защитных реакций, сопровождающих развитие конфликта между особями одного вида. Такая форма взаимодействия является неотъемлемой частью внутривидовой коммуникации, регулирующей территориальное, половое, пищевое и социальное поведение особей. Оно описано у всех представителей царства животных, в том числе и у человека. Несмотря на активное изучение агонистического поведения как в естественных, так и в лабораторных условиях, в этой области остается много нерешенных вопросов. Один из таких вопросов заключается в следующем: какие факторы определяют успех особи в «столкновении» с представителем своего вида и как эти факторы взаимосвязаны друг с другом (Briffa, Lane, 2017).

Удобным объектом для изучения агонистического поведения являются представители семейства сверчковые (Grylloidea), в частности, двупятнистый сверчок (*Gryllus bimaculatus*). Этот вид является классическим объектом лабораторных исследований, обладает относительно небольшим числом хорошо изученных поведенческих реакций, развитой акустической коммуникацией, сравнительно легко содержится и воспроизводится в лабораторных условиях. Важно отметить, что в лабораторных условиях сохраняются все формы поведения (за исключением миграционного), характерные для природных популяций (Князев, 1985). Ранее было показано, что у сверчков на успех в агонистическом поведении оказывают влияние возраст и масса тела животного, общее состояние, присутствие самки и «обладание» укрытием (эффект резидента), история предыдущих столкновений (эффекты победителя и проигравшего). В большинстве работ, посвященных изучению агонистического поведения сверчковых, рассматривается влияние только одного фактора, влияющего на его успешность (Stevenson, Schildberger, 2013).

В контрольном опыте, в котором изучали агрессию неопытных сверчков разного веса (разница $>5\%$), более тяжелый сверчок побеждал в 90% случаев ($n=10$). В исследовании влияния опыта на агрессию было показано, что самец, обладающий опытом победы в 70% случаев побеждал более тяжелого противника (разница $>5\%$) спустя 15 минут ($n=10$, достоверные отличия от контроля по *U*-критерию Манна-Уитни, $p<0.05$), но всегда проигрывал спустя 60 минут ($n=10$, достоверных отличий от контроля нет,

$p>0.05$). Опытный самец побеждал неопытного, если разница в их массе была меньше 25%. Самец, который обладал опытом проигрыша, всегда проигрывал во втором бою вне зависимости от прошедшего времени ($n=10$, достоверных отличий от контроля нет, $p>0.05$).

Работа выполнена в рамках государственного бюджета РФ по гос.заданию (тема № AAAA-A18-118013090245-6). Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов изучения не проводилось.

Литература:

Князев А.Н. Цикл развития сверчка *Gryllus bimaculatus* Deg. (Orthoptera, Gryllidae) в условиях лабораторного содержания // Энтомол. Обозр., 1985, LXIV, 1. С. 58–73.

Briffa M., Lane S.M. The role of skill in animal contests: a neglected component of fighting ability // Proc. R. Soc. B, 2017, 284: 20171596.

Stevenson P., Schildberger K. Mechanisms of experience dependent control of aggression in crickets // Curr Opin Neurobiol, 2013, 23, pp. 318–323.

Оппедизано Михаил Джузеппе Луиджевич
E-mail: bolverkdc@mail.ru

Молекулярные механизмы зрения: родопсин

М. А. Островский

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва; Кафедра молекулярной физиологии, Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

В докладе будут рассмотрены: организация родопсина в фоторецепторной мембране, первая и последняя стадии его фотопревращения.

Супрамолекулярная организация родопсина в фоторецепторной мембране

Традиционное представление о механизме фототрансдукции у позвоночных основано на свободном перемещении в жидкой фоторецепторной мембране белков: как самого родопсина в мономерной форме, так и белков ферментативного каскада усиления. За последние годы появилась серия работ, выполненных, в основном, методами атомно-силовой и крио-электронной микроскопии, согласно которым родопсин в мембране находится в димерной или олигомерной форме, образуя при этом паракристаллическую структуру. Как показывают результаты нашего мало-углового нейтронного и рентгеновского исследования, молекулы родопсина в фоторецепторной мембране расположены диффузно, с исключительно высокой плотностью и без какой-либо регулярной упаковки [1].

Фотохимия родопсина

Фотохимические свойства родопсина свидетельствуют об эффективном взаимодействии его хромофора – 11-цис-ретиналя с ближайшим белковым окружением. Результатом такого взаимодействия являются уникально высокая скорость (порядка 50 фс) и высокий квантовый выход (0.67) фотоизомеризации 11-цис-ретиналя.

Фотоизомеризация ретиналя фотообратима. Нами в фемтосекундном диапазоне времени зарегистрирован переход родопсина (ретиналь в 11-цис-изомерной форме) в фотородопсин (ретиналь в транс-изомерной форме), и затем, в ответ на поглощение второго кванта света, переход обратно из фотородопсина в родопсин [2]. При этом эффективность прямой реакции существенно выше, чем обратной.

Уникально высокая скорость фотоизомеризации 11-цис-ретиналя позволяет использовать энергию поглощённого кванта света на осуществление именно этой реакции, а не рассеивать её в виде тепла или флуоресценции, квантовый выход которой у родопсина исключительно мал.

Фотолиз родопсина, свободный полностью-транс-ретиналь и бисретиноиды

На последней стадии фотопревращения родопсина происходит вы свобождение свободного полностью-транс-ретиналя. В норме он быстро удаляется из фоторецепторной мембранны. Нарушение системы удаления приводит к образованию бисретиноидов, входящих в состав липофусциновых гранул. Липофусциновые гранулы, как нами было показано, являются источниками образования активных форм кислорода [3], что обуславливает фототоксичность этих гранул. Бисретиноиды также обладают довольно сильной флуоресценцией, на чём основан диагностический метод аутофлуоресценции глазного дна, пути усовершенствования которого будут представлены в докладе [4].

Литература:

1. Feldman et al (2019) Small-angle neutron and X-ray scattering analysis of the supramolecular organization of rhodopsin in photoreceptor membrane. BBA - Biomembranes, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.05.022>.
2. Smitienko et al (2014) Femtosecond laser spectroscopy of the rhodopsin photochromic reaction. Molecules, 19, No 11, 18351–18366 doi:10.3390/molecules191118351.
3. Boulton et al (1993) Lipofuscin is a photoinducible free radical generator. J. Photochem. Photobiol. B: Biol., Vol. 19. P. 201–204.
4. Feldman et al (2018) Spectral analysis of fundus autofluorescence pattern as a tool to detect early stages of degeneration in the retina and retinal pigment epithelium. EYE, 32:1440–1448.

*Островский Михаил Аркадьевич
E-mail: ostrovsky3535@mail.ru*

Объективная оценка нарушения проприоцептивного восприятия движений верхних и нижних конечностей у пациентов с гемипарезом центрального генеза

О. Г. Павлова¹, В. Ю. Рощин^{1,2}, М. В. Сидорова³, Е. А. Николаев⁴, В. А. Селионов⁵, С. Е. Хатькова⁴, Г. Е. Иванова³

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ²ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, ³Федеральный центр цереброваскулярной патологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ⁴Лечебно-реабилитационный центр МЗ РФ, ⁵Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН; Москва

Проприоцептивная чувствительность (ПЧ) играет важную роль в восстановлении движений после инсульта. В проведённом исследовании с помощью предложенного нами оригинального метода оценки ПЧ, основанного на определении точности копирования в отсутствие зрительного контроля серии пассивных односуставных движений тестируемой конечности непосредственно во время их выполнения с помощью активных движений другой конечности, впервые была выполнена объективная комплексная оценка сохранности ПЧ в паретичных конечностях у пациентов с односторонним инсультом.

Ранее показано, что здоровые испытуемые в таком тесте копируют пассивные движения точно и практически одновременно. За критерий нормы ПЧ было принято выполнение качественно правильного копирования (когда активные копирующие движения выполняются в одноименном суставе синхронно с пассивными и не отличаются от них по направлению и количеству повторений) с определёнными требованиями к значениям четырёх пространственно-временных количественных показателей степени схожести активных и пассивных движений.

Обследовано 30 пациентов, из которых у 17 человек очаг повреждения локализовался в правом, у 13 – в левом полушариях. Всего протестировано 155 различных движений руки (сгибание–разгибание в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах, пронация–супинация предплечья, отведение–приведение в плечевом и лучезапястном суставах) и 41 движение ноги (сгибание–разгибание в коленном и голеностопном суставах). Референтное исследование воспроизведения тест-движений с открытыми глазами показало, что 98% движений рук и все движения ног были воспроизведены качественно правильно, а копирование 94% движений рук и 87% движений ног по количественным показателям соответствовало норме по точности. Это означало, что пациенты хорошо понимали двигательную задачу теста и в подавляющем большинстве тестов могли успешно выполнять ее условно здоровой конечностью.

При копировании движений с закрытыми глазами (на основе пропри-

оценции) 37% тестов рук и 24% – ног не соответствовали критерию нормы, причем почти в половине из них копирование выполнялось с грубыми ошибками качественного характера. В паретичной руке наиболее частыми были нарушения копирования движений в наиболее дистальном из тестируемых – лучезапястном суставе. В ноге в голеностопном суставе воспроизведение движений также нарушалось вдвое чаще, чем в коленном.

В итоге на основе анализа значений объективных показателей качества копирования движений проприоцептивный дефицит выявлен у 67% пациентов в руке и у 43% в ноге. Количество односуставных тест-движений, выявивших нарушение ПЧ, у разных пациентов колебалось от 1 до 8 (6 в руке и 2 в ноге). Доля таких тестов у больных с повреждением правого полушария была существенно больше (47%), чем с повреждением левого (18%).

Работа частично поддержана грантами РФФИ 19-015-00264 и 16-29-08181.

*Павлова Ольга Геннадиевна
E-mail: pavlova@mail.ru*

Физиологическое ремоделирование «спортивного сердца» и электрическая активность миокарда у спортсменов разной направленности тренировочного процесса

Н. И. Пантелеева¹, И. М. Рощевская², И. Н. Канева³

¹Отдел сравнительной кардиологии ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН», Сыктывкар; ²Сыктывкарский государственный университет им. П.Сорокина; ³Кардиологический диспансер, Сыктывкар

Направленность тренировочного процесса во многом определяет морфофункциональные изменения сердца спортсмена, тип его физиологического ремоделирования [1]. Изменение электрической активности «спортивного сердца» при его структурных перестройках отражается на электрокардиографической информации, регистрируемой на поверхности торса.

Цель исследования – оценить электрическую активность сердца спортсменов с разным типом ремоделирования миокарда с использованием традиционной ЭКГ и многоканальной кардиоэлектротопографии.

По результатам ультразвукового исследования сердца обследованные спортсмены были разделены на две группы: первая состояла из лыжников-гонщиков с эксцентрическим ремоделированием миокарда адаптивного типа ($n=20$), вторая – из тяжелоатлетов с концентрическим ремоделированием миокарда ($n=11$). У обследованных лыжников-гонщиков

морфометрические показатели сердца составили: ИММЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка) – $123,6 \pm 14,5$ г/м², ИОТСЛЖ (индекс относительной толщины стенки левого желудочка) – $0,35 \pm 0,1$, ИС (индекс сферичности) – $0,60 \pm 0,06$. У тяжелоатлетов: ИММЛЖ – $156,8 \pm 25,8$ г/м² ($p < 0,05$), ИОТСЛЖ – $0,4 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), ИС – $0,61 \pm 0,06$.

Использование традиционной ЭКГ показало, что в состоянии покоя длительности интервалов QRS, PQ, RR, QT и QTc у обследованных лыжников и тяжелоатлетов существенно не различались. Морфология QRS комплекса и Т-волны у всех спортсменов в покое соответствовала нормам здорового нетренированного человека.

Исследование формирования электрического поля сердца от 64 униполярных электродов, равномерно расположенных по поверхности грудной клетки [2], показало, что в состоянии покоя основные закономерности динамики зон и экстремумов положительных и отрицательных кардиоэлектрических потенциалов в периоды де- и реполяризации желудочков сердца у обследованных спортсменов не различались. После проведения стандартной велоэргометрической нагрузки у спортсменов с различным типом ремоделирования миокарда левого желудочка показано разнонаправленное изменение амплитудно-временных и пространственно-временных характеристик электрического поля сердца в период возбуждения и восстановления возбудимости миокарда. У лыжников с эксцентрическим типом ремоделирования миокарда в период реполяризации желудочков сердца на кардиоэлектрическом поле на поверхности торса выявлено увеличение амплитуд экстремумов, у тяжелоатлетов с концентрическим типом ремоделирования – уменьшение времени достижения экстремумами максимальных значений. В период деполяризации желудочков общая длительность и время начала инверсий положительных и отрицательных кардиопотенциалов на поверхности торса у спортсменов с эксцентрическим и концентрическим ремоделированием различались: продолжительность первой инверсии у тяжелоатлетов после физической нагрузки была больше, второй – меньше, чем у лыжников-гонщиков.

Литература:

1. Задворьев С.Ф., Крысюк О.Б., Обрезан А.Г. Показатели перегрузки сердца и его ремоделирования у представителей различных видов спорта // Спортивная медицина: наука и практика. 2017. Т.7. № 2. С.12–18.
2. Рощевская И.М. Кардиоэлектрическое поле теплокровных животных и человека СПб.: Наука, 2008. 250 с.

Пантелейеева Наталья Ивановна
E-mail: bdr13@mail.ru

Интеграция медленного и быстрого сна и её молекулярные механизмы

Ю. Ф. Пастухов, И. В. Екимова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

У человека, млекопитающих и птиц суточный цикл сна состоит из медленного и быстрого сна. Изучение молекулярных механизмов быстрого сна и его интеграции с медленным сном может приблизить нас к ответам на важные вопросы: зачем в процессе эволюции возник «второй» вид сна (быстрый сон) и почему «утро вечера мудренее».

Медленный сон и его глубокая стадия («дельта»-сон) максимально представлены после засыпания, а быстрый сон – перед пробуждением от сна. Установлено, что при увеличении глубокого медленного сна сокращаются энергетические потребности мозга и создаются условия для реализации ключевой биологической функции сна – повышения скорости синтеза белков в мозге. Значение этой функции трудно переоценить – она является основой интеграции разных уровней организации и обеспечивает протеостазис, функционирование нейронов и восстановительные процессы в нервной системе при стрессах и нейропатологиях (Nakanishi et al., 1997; Siegel, 2005; Mackiewicz et al., 2008; Dworak et al., 2010; Пастухов, 2016; и др.). Однако интенсификация синтеза может сопровождаться накоплением белков с нарушенной укладкой (Schubert et al., 2000; и др.), являющихся серьезной угрозой для выживания нейронов и молекулярной основой старения мозга и развития нейродегенеративных заболеваний. Генная экспрессия шаперонов семейства HSP70 (70 kDa Heat Shock Proteins), в том числе индуцильного Hsp70i, противодействует конформационным изменениям белков (Пастухов и др., 2014; Ekimova et al., 2018), но имеет ли она отношение к «обереганию» этой ключевой функции сна, не известно.

Полученные ранее данные (Пастухов и др., 2005–2015) и анализ данных литературы позволили высказать гипотезу (Пастухов, 2016): условия быстрого сна как археободрствования, содержащего элементы эндогенного стресса (Ковальzon, 2011), представляются приемлемыми для экспрессии стресс-шаперона Hsp70i, необходимого для «исправления» дефектных белков, синтезированных в предшествующем глубоком медленном сне. Для проверки гипотезы созданы 6 экспериментальных моделей у взрослых и старых крыс Вистар, результаты изучения двух из них приведены ниже. В модели естественного циркадианного изменения сна впервые установлено, что в условиях максимальной представленности быстрого сна во 2-й половине неактивной фазы суток его общее время в 6 раз выше, а уровень экспрессии гена *hspa1*, кодирующего Hsp70i, в *nucleus reticularis pontis oralis* (NRPO), вовлеченного в механизмы моду-

ляции быстрого сна, в 3 раза выше по сравнению с этими показателями в период наименьшей представленности быстрого сна (Пастухов, Симонова, 2018). Полученные данные позволяют предполагать, что экспрессия гена *hspa1* является одной из важнейших новых функций быстрого сна; интеграция молекулярных механизмов медленного и быстрого сна необходима, видимо, для реализации ключевой функции сна. Для оценки влияния интеграции медленного и быстрого сна использована модель селективной депривации быстрого сна, в которой он во время феномена «отдачи» повышается до такой же величины, как и в циркадианной модели. Но при этом не выявлено опережающего максимального повышения глубокого МВС, во время которого установлено ускорение синтеза белков в мозге. Повышение уровня экспрессии гена *hspa1* и содержания белка Hsp70i в коре мозга, гипоталамусе и NRPO не происходит (Симонова и др., 2018; Пастухов и др., 2019), что может быть связано с нарушением интеграции медленного и быстрого сна и её молекулярных механизмов.

Полученные новые данные могут быть использованы в фундаментальной медицине, на что указывают данные о высокой терапевтической эффективности рекомбинантного Hsp70i и его индуктора U-133, полученные в моделях эпилепсии и болезни Паркинсона у крыс (Ekimova et al., 2010, 2018; Пастухов, 2013; Пастухов и др., 2014, 2018).

Работа поддержана грантом РФФИ №16-04-01537 и Гос. заданием ФАНО России (тема № АААА-А18-118012290427-7).

Пастухов Юрий Федотович
E-mail: pastukh36@mail.ru

Уровень тревоги у пациентов с фибрилляцией предсердий

Д. А. Певзнер, С. Л. Тымченко, Д. И. Митрушкин

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Одним из главных факторов, способствующих развитию данной группы заболеваний, является психосоматический фактор. В частности, повышенный уровень тревоги, избыточная утомляемость, постоянное чувство подавленности и развитие депрессии рассматриваются как независимый фактор риска развития ССЗ. Как следствие, данные факторы могут не только спровоцировать развитие соматической патологии, но и явиться причиной ухудшения таких заболеваний, как инсульт, инфаркт и другие. С целью

оценки уровня тревожности при соблюдении правил биоэтики тестировали 55 пациентов в возрасте от 43 до 68 лет (15 мужчин и 40 женщин) с нарушением ритма в виде пароксизмальной или постоянной форм фибрилляции предсердий (ФП). Признаки сердечной недостаточности имели 20 пациентов, из них 13 (65,0%) – II функционального класса, и 7 (35,0%) – III функционального класса.

Уровень личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ) оценивали с помощью опросника Спилбергера-Ханина. Для анализа данных применяли методы описательной статистики. Взаимосвязь показателей оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену, межгрупповое сравнение – с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$, программа «Statistica 8,0».

Анализ состояния тревожности у пациентов разного пола по шкале Спилбергера-Ханина показал, что уровень СТ соответствовал высокому ($46,3 \pm 3,7$), а уровень ЛТ – умеренному ($43,8 \pm 2,9$). Показатели СТ и ЛТ у женщин были умеренными и достоверно более низкими, чем у мужчин ($38,9 \pm 2,4$ и $38,3 \pm 3,1$, $p=0,01$). Наиболее существенное влияние среди исследуемых факторов на состояние тревожности пациентов оказывали возраст и функциональный класс хронической сердечной недостаточности, которая диагностирована у 20 пациентов (36,4%). У 19 пациентов (34,5%) с постоянной формой ФП на фоне повышенного артериального давления уровень ситуационной тревожности был достоверно выше ($p \leq 0,001$).

Таким образом, у 18,3% пациентов с наличием пароксизмальной и у 15,4% – с постоянной формами ФП имеет место повышение уровня ситуационной тревожности на 5,8% по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений сердечного ритма, что является неблагоприятным прогностическим фактором у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На фоне эпизодов повышения артериального давления также имеет место повышение уровня ситуационной тревожности, что сопровождается высоким внутренним напряжением и способствует усилию кардионевротических расстройств.

Певзнер Диана А.

Специализация и интеграция в нейронных ансамблях при решении слуховых задач

Е. А. Петропавловская, Л. Б. Шестопалова, В. В. Семенова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Фокус внимания интегративной нейрофизиологии в настоящее время смещается с анализа активности отдельных областей мозга к исследованию архитектуры нейронных ансамблей в сложных сенсомоторных контекстах. В качестве нейронных ансамблей рассматриваются как локальные, так и распределенные сети нейронов, между которыми возникают динамические взаимные связи. Показателем связи между структурами мозга является синхронизация колебательной активности.

Переход к исследованию динамики нейронных ансамблей показан при помощи анимированных топограмм амплитуды суммарных ответов мозга. В эксперименте регистрировались связанные с событиями колебания, лежащие в основе реакции на начало движения (motion onset response), вызываемой звуками, движущимися с разной скоростью, при активном и пассивном прослушивании. Для анализа колебательной активности, лежащей в основе суммарного ответа, использовали частотно-временное представление ЭЭГ с помощью разложения по вейвлетным функциям. На его основе вычисляли связанные с событиями изменения спектральной мощности (event related spectral perturbation) и фазовую ко-герентность (inter-trial coherence). Эти показатели характеризуют динамическую реорганизацию локальных нейронных сетей в процессе анализа пространственных признаков звуковых стимулов.

Взаимодействие между пространственно разнесенными областями коры (large-scale networks) может быть исследовано при помощи анализа ко-герентности колебаний, регистрируемых в разных отведениях. В нашем исследовании сети, активируемые движением звуковых стимулов во время активного и пассивного прослушивания, оценивались по функциональной связности (functional connectivity). Данный подход позволяет выявить нейронные ансамбли, согласованно работающие на определенном временном интервале в процессе выполнения различных когнитивных задач.

*Петропавловская Екатерина Алексеевна
E-mail: petekat@yandex.ru*

Роль донора молекул NO в регуляции ответов ноцицептивного нейрона

В. Б. Плахова, В. А. Пенниайнен, А. Д. Калинина, С. Г. Терехин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Медленные натриевые каналы ($Na_v1.8$) мембранны сенсорных нейронов играют ключевую роль в процессе кодирования ноцицептивной информации. Снижение потенциалочувствительности их активационного воротного устройства при воздействии ряда эндогенных и экзогенных факторов приводит к уменьшению частоты повторных ответов мембранны ноцицепторов и, как следствие, к антиноцицептивной реакции на организменном уровне [1]. Поэтому исследование механизмов действия тех субстанций, которые снижают функциональную активность каналов $Na_v1.8$, может найти свое практическое применение при разработке новых анальгетиков.

NO-ergicальная система является универсальным регулятором физиологических функций организма. NO-доноры и эндогенно продуцируемые молекулы NO участвуют во многих физиологических процессах, включая релаксацию гладких мышц, пролиферацию и дифференцировку клеток различных тканей, а также являются сигнальными молекулами, выполняющими регуляторную функцию в нервной системе млекопитающих [2]. Взаимосвязь NO-ergicальной и ноцицептивной систем организма остается малоизученной. В последние годы появились данные, указывающие на то, что NO может оказывать и негативное цитотоксическое и проапоптотическое действие. В связи с этим возникла необходимость исследовать не только антиноцицептивный эффект активатора NO-ergicальной системы (нитропруссида натрия, SNP), но и оценить величину его действующей концентрации, поскольку при ее увеличении возможно негативное побочное влияние указанного агента на рост и развитие нервной ткани.

Методами локальной фиксации потенциала и органотипической культуры нервной ткани были исследованы эффекты донора молекул NO нитропруссида натрия на первичные сенсорные нейроны. Было получено, что SNP (10^{-2} моль/л) достоверно снижает потенциалочувствительность каналов $Na_v1.8$. Методом органотипической культуры было установлено, что данный агент ингибирует рост нейритов при концентрациях, превышающих 10^{-4} моль/л. Полученные результаты позволяют заключить, что антиноцицептивный эффект SNP, основанный на снижении потенциалочувствительности каналов $Na_v1.8$, сопряжен с его негативным ингибирующим действием на развитие эмбриональной нервной ткани теплокровных животных. На уровне первичного сенсорного нейрона модулирующее действие NO-ergicальной системы на ноцицептивную систему представляется маловероятным.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64), гранта РФФИ N 18-015-00071.

Литература:

1. Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. Frontiers in pain science. Volume 1. New nonopiod analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantumchemical studies. Sharjah, U.A.E., BenthamSciencePublishersLtd., 2017. 203 p.
2. Park A.R., Lee H.I., Semjid D., Kim D.K., Chun S.W. Dual effect of exogenous nitric oxide on neuronal excitability in rat substantia gelatinosa neurons. Neural Plast. 2014. V. 2014. P628531.

*Плахова Вера Борисовна
E-mail: verapl@mail.ru*

Роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в гастропротекции у крыс с десенситизацией и сенситизацией капсаицин-чувствительных нейронов

Т. Т. Подвигина, О. Ю. Морозова, Л. П. Филаретова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Ранее нами обнаружено, что усугубляющий эффект десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов (КЧН) на образование индометацин-индуцированных эрозий слизистой оболочки желудка значительно усиливается при дефиците глюкокортикоидных гормонов у адреналэктомированных крыс. В противоположность эффекту десенситизации показано, что сенситизация КЧН, вызванная однократным введением малых доз капсаицина, оказывает дозозависимое гастропротективное влияние. Одной из задач настоящей работы явилось изучение роли кортикостерона в язвообразовании при сенситизации и десенситизации КЧН путем кратковременного ингибирования синтеза кортикостерона метирапоном. Исходя из наших данных о гастропротективном эффекте КРФ при действии ульцерогенных факторов, была поставлена вторая задача: изучение роли КРФ в гастропротекции при десенситизации КЧН.

Эффекты сенситизации и десенситизации КЧН на слизистую оболочку желудка крыс изучали при действии двух ульцерогенных стимулов: введение индометацина (35 мг/кг) или иммобилизация при холода (3 часа при $t=10$ $^{\circ}$ C), которые применялись после 24-часового голодания животных. Сенситизацию КЧН вызывали введением капсаицина в дозе 10 мг/кг за час до ульцерогенного стимула. Для десенситизации КЧН капсаицин вводили в нейротоксической дозе 100 мг/кг за 2 недели до ульцерогенного

стимула. Метирапон (30 мг/кг), ингибитор синтеза кортикостерона, вводили за 30 минут до введения капсацина в опытах с сенситизацией КЧН или за 30 минут до введения индометацина в опытах с десенситизацией КЧН. У десенситизированных крыс было изучено влияние КРФ (2.5 мкг/кг) на образование эрозий, вызванных введением индометацина.

Однократное введение капсацина в дозе 10 мг/кг оказывало гастропротективный эффект, особенно ярко выраженный в стрессорной модели ульцерогенеза. Параллельно наблюдалось увеличение уровня кортикостерона и глюкозы в крови. Десенситизация КЧН оказывала проульцерогенный эффект в индометациновой модели. Иммобилизация при холодах вызывала такое значительное увеличение площади эрозий у контрольных крыс (с введением растворителя капсацина), что десенситизация КЧН не приводила к дальнейшему усугублению ульцерогенного эффекта. При кратковременном подавлении синтеза кортикостерона метирапоном не наблюдалось изменений как в гастропротективном эффекте сенситизации КЧН в обеих моделях ульцерогенеза, так и в ульцерогенном эффекте десенситизации при действии индометацина. Однако у крыс с десенситизацией КЧН введение КРФ при индометациновой модели ульцерогенеза оказалось гастропротективный эффект. Таким образом, кратковременное подавление синтеза кортикостерона не приводило к устранению гастропротективного эффекта сенситизации КЧН в обеих моделях ульцерогенеза и не усугубило далее ульцерогенный эффект десенситизации при действии индометацина. Гастропротективный эффект КРФ проявлялся и с десенситизацией КЧН.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-015-00514.

Подвигина Татьяна Трофимовна
E-mail: tpodvigina@yandex.ru

И. П. Павлов и квантовая механика

М. А. Попов

OMCAN Mathematical Institute University of Oxford Andrew Wiles Building Radcliffe Observatory Quarter, Woodstock Rd OX2 6GG, Oxford, UK

Сенсационное участие И.П. Павлова в VI Скандинавском неврологическом конгрессе в Копенгагене в 1932 г., по всей видимости, не прошло бесследно. В 1932–1934 гг. два знаменитых физика, лауреаты Нобелевский премии, основатели новой квантовой физики, датчанин Нильс Бор (Нобелевская премия 1922 г.) и австриец Эрвин Шрёдингер (Нобелевская премия 1933 г.) всерьёз заинтересовались квантовыми приложени-

ями в нейробиологии. Бор выступил с докладом «Свет и жизнь» в 1932 г. на Международном конгрессе световой терапии, а Шрёдингер в 1934 г. в Оксфорде попробовал поставить мысленные эксперименты с котами, помещенными в квантовое состояние суперпозиции или entanglement («коты Шрёдингера») [1] Как известно, Шредингеровы мысленные эксперименты закончились созданием квантовой биологии в 1944 г.. Таким образом, встреча Нобелевских лауреатов в Колтушах не могла быть совершенно случайной и должна пониматься как важный момент истории квантовой биологии.

4 мая 1934 г. Бор приезжает на конференцию по теоретической физике в СССР, и в конце мая происходит его встреча с И.П. Павловым в Колтушах. Согласно единственной академической публикации на эту тему Н.Н. Лузина (1943) [2], на которую также ссылается В.В. Иванов, утверждается, что встреча Павлова и Бора в Колтушах была взаимно продуктивной. Лузин отмечает готовность собеседников предоставить свои аргументы в пользу существования «квантовых процессов человеческого мозга». Однако все мои попытки найти технические подробности диалога Бора–Павлова в архивах (в частности, Wellcome Collection в Лондоне), западных частных коллекциях и в опубликованных воспоминаниях, к сожалению, ни к чему не привели. Допуская, что потерянное знание самовосстанавливается самим развитием науки, можно констатировать, что Павловская идея квантового мозга и связанная с этим гипотеза эпигенетики условных рефлексов не могут пониматься как случайные идеи. Они действительно были вновь переоткрыты так называемой «квантовой революцией» 1980–1990-х годов и сегодня, в 2017–2018 годах получили неожиданное развитие в исследованиях квантового искусственного интеллекта и квантовой орбитальной эпигенетики.

Квантовый Мозг. Современные американский (Brain Initiative) и европейский (Human Brain Project) мегапроекты мозга во многом похожи на модель математического мозга – машины идеалиста Декарта, развиваемого ранее И.П. Павловым. Все они имеют один и тот же computational (вычислительный) недостаток – они рассматривают мозг как классическую детерминированную машину, которая способна производить неконтролируемое число неустранимых бесконечностей или NP complete проблем. Модель же квантового мозга основывается на недетерминизме и неклассичности квантовой машины Тьюринга, допускающей существование «естественного программируемого языка мышления» типа Фодора–Пилишина, и может содержать системы свободных монойдов, описываемых новой математикой квантовых категорий. Павлов–Бор–Шредингер в начальную эпоху квантовой биологии оставили множество утонченных наблюдений, которые вполне могли бы сработать в новейших исследованиях Квантового ИИ.

Квантовая орбитальная эпигенетика. Современная эпигенетика представляет новейшую попытку 21-го века исследовать негенетическую расширенную наследственность (nongenetic extended inheritance), включая эпигенетические факторы, цитоплазмические и соматические факторы, влияние паразитов и симбионтов, ambient сред, поведения и культуры. Эпигенетика также включает исследования структурной наследственности (например, «tooth» multilations in *Diffugia corona*, и cortical multilations in *Paramecium*) и случаи (18 типов) мембранный наследственности (membrane inheritance). Вполне возможно, что Павловская эпигенетика условных рефлексов представляет некий частный случай «расширенной квантовой эпигенетики», которая может включать квантовые уточнения теоретиков математических катастроф (Ваддингтон, Тома, КАМ – теоретики) для описания влияния внешних факторов негенетической наследственности. Например, сегодня можно вполне серьезно говорить об орбитальной эпигенетике, которая подразумевает изучение эффектов квантовых частиц и квантового времени на наследственность организмов в условиях космического полета.[3].

Рассматриваются также такие темы, как квантовые часы и нейросинхронность, квантовая нейрокриптография.

Литература:

1. Попов М.А. (2003) В защиту Квантового Идеализма – Успехи Физических наук, 173, no.12, 1381–1384. DOI :10.3367/UFNr 0173.200312j.1382.
2. Лузин Н.Н. (1943) Ньютона теория пределов – Исаак Ньютон: сб. статей к трехсотлетию со дня рождения И.Ньютона под редакцией академика С.И. Вавилова. М–Л: Издательство АН СССР, стр 53–74.
3. Popov M.A. (2017) Time, Orbital Epigenetics and Cancer – www.oxford.academia.edu/MichaelPopov

*Попов Михаил Алексеевич
E-mail: michael282.eps@gmail.com*

Исследование орексинергической системы гипоталамуса у крыс с различными формами эпилептической активности

С. Г. Порошин, И. Ю. Морина, Е. В. Михайлова, И. В. Романова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Известно, что орексины (A и B) – пептиды, образующиеся из общей молекулы-предшественника препро-орексина. В мозге экспрессия препро-орексина отмечается преимущественно в нейронах перифорнимальной

области гипоталамуса. Функциональное значение орексинов в основном связывают с регуляцией пищевого поведения и энергетического баланса. Данные морфологического анализа свидетельствуют о том, что орексин-иммунопозитивные отростки выявляются в самых различных областях мозга, что может свидетельствовать о более широком спектре функционального значения орексинов.

Проекции орексин-иммунопозитивных нейронов в частности выявлены в отделах мозга, вовлеченных в патогенез эпилепсии (височная и пириформной кора больших полушарий, бугры четверохолмия, гиппокамп), поэтому в литературе в настоящее время обсуждается вопрос о функциональной роли орексинов при эпилепсии. Этиология этого неврологического заболевания чрезвычайно разнообразна. Общепризнанным подходом при исследовании эпилепсии является изучение нейрохимических и физиологических характеристик у модельных животных, генетически предрасположенных к эпилептической активности. Настоящее исследование проведено с целью оценить морфофункциональное состояние орексинергической системы гипоталамуса у крыс, генетически предрасположенных к различным формам эпилепсии: у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии, и крыс WAG/RIJ, генетически предрасположенных к абсанской эпилепсии.

Исследование проведено на 4.5-месячных самцах крысы КМ и 6–7-месячных самцах крысы WAG/RIJ, которых предварительно тестировали на наличие судорожной активности. Контролем служили крысы Вистар соответствующего возраста. В работе был использован анализ экспрессии генов препро-орексина (*pOx*), рецепторов орексина 1 и 2 типов (*Ox1r* и *Orx2r*) методом ПЦР в реальном времени, а также иммуногистохимический метод немеченых антител. Иммуногистохимические реакции проводили на фронтальных срезах фиксированного мозга, содержащих перифорниковую область гипоталамуса, с использованием антител к орексину-А.

В гипоталамусе крыс КМ ($n=11$) анализ экспрессии генов демонстрирует увеличение активности *pOx* в 2 раза ($p<0.05$), при этом не выявлено достоверных изменений активности гена *Ox1r* и *Orx2r* по сравнению с крысами Вистар ($n=10$). Иммуногистохимический анализ демонстрирует увеличение у крыс КМ ($n=5$) оптической плотности орексина-А в нейронах перифорниковальной области гипоталамуса ($M=0.52$, 0.37-0.54 и $M=0.56$, 0.47-0.66; $p<0.05$) по сравнению с крысами Вистар ($n=5$). В гипоталамусе крыс WAG/RIJ ($n=6$) выявлено увеличение активности *pOx* в 1.5 раза ($p<0.05$), *Ox1r* в 1.4 ($p>0.05$) и *Orx2r* в 2.7 раза ($p<0.05$) по сравнению с крысами Вистар ($n=6$). У крыс WAG/RIJ ($n=5$) отмечено повышение оптической плотности орексина-А в нейронах на 50% ($M=0.60$, 0.55-0.69 и $M=0.43$, 0.41-0.44, $p<0.05$) по сравнению с крысами Вистар ($n=5$).

Полученные нами данные демонстрируют активацию орексинергиче-

ской системы у крыс с различными генетическими формами эпилепсии, что может свидетельствовать об участии орексинергической системы гипоталамуса в компенсаторных и защитных механизмы мозга, которые проявляются при эпилепсии.

Работа поддержанна ФАНО (госзадание № АААА-А18-118012290427-7).

*Порошин Сергей Георгиевич
E-mail: ps9911@rambler.ru*

Нейронная организация спинного мозга в постнатальном онтогенезе

В. В. Порсева, П. М. Маслюков, А. Д. Ноздрачёв*

*Ярославский государственный медицинский университет, *Санкт-Петербургский государственный университет*

В постнатальном онтогенезе ядерная организация серого вещества спинного мозга выявляется в 3-дневном возрасте крысы, но достигает взрослого топографического соответствия гетерохронно: в 20-дневном возрасте крысы – дорсальное ядро, в 30-дневном возрасте – симпатические ядра, в 60-дневном возрасте – промежуточно-медиальное ядро. Окончательное расположение ядер во втором грудном сегменте крысы обусловлено их центральным смещением.

В пластинках и ядрах серого вещества спинного мозга плотность расположения клеток уменьшается, а размер их увеличивается в дорсовентральном направлении. Форма клеточных тел и направленность проксимальных частей отростков в сером веществе меняются от преимущественно дорсовентральной ориентации овальных и веретеновидных клеток в пластинках I, II, III, IV до различных клеточных форм и ориентаций в пластинках, располагающихся центральнее, включая поле X и ядра серого вещества спинного мозга. Стабильность показателей клеточной плотности и размеров нейронов в пластинках и ядрах серого вещества достигается в различные временные периоды постнатального онтогенеза крысы.

На поперечном срезе в сером веществе спинного мозга определяются четыре структурных типа нейронов на основании их форм клеточных тел: овальные, веретеновидные, треугольные и многоугольные. Серое вещество спинного мозга у взрослой крысы имеет одинаковый набор морфологических форм нейронов, но различную их гистотопографию соответственно его пластинчатой и ядерной организации, что обусловлено разнотипностью выполняемых функций.

В течение всего постнатального развития в сером веществе спинно-

го мозга самые малые размеры имеют популяции нейронов, содержащих кальбиндин 28 кДа, крупнее нейроны с НАДФ-диафоразой, еще крупнее с nNOS, затем с XAT и самыми крупными являются нейроны с белком нейрофиламентов 200 кДа. Увеличение размеров популяций нейронов в постнатальном развитии крысы характеризуется гетерохронностью: наиболее быстро растут и достигают размеров взрослых нейронов популяции, экспрессирующие: белок нейрофиламентов 200 кДа и кальбиндин 28 кДа (10-дневный возраст); XAT, nNOS и НАДФ-диафоразу (20-дневный возраст); и более длительно мотонейроны, содержащие XAT, белок нейрофиламентов (30-дневный возраст) и кальбиндин-иммунореактивные интэрнейроны пластинки VIII (90-дневный возраст). С 3-дневного возраста крысы популяции нейронов, определяемые по их нейрохимическим характеристикам, сохраняют свою структурную организацию.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 17-04-00349-а.

Порсева Валентина Вячеславовна

Молекулярные детерминанты и адаптивная регуляция эндоцитоза белка в почке позвоночных

Н. П. Пруцкова, Е. В. Селивёрстова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Выяснение фундаментальных закономерностей и молекулярных механизмов реабсорбции белка и его внутриклеточного транспорта в эпителии проксимальных канальцев (ПК) находится в русле актуальных проблем физиологии и патологии почки. В ПК всасываются профильтровавшиеся в почечных клубочках низкомолекулярные белки, белок-витаминные комплексы и основной белок крови – альбумин, молекулярная масса которого считается предельной для нормальной пропускной способности гломерулярного фильтрационного барьера. В процессе реабсорбции белков участвуют специальные мембранные рецепторы эндоцитоза (мегалин, кубилин, белок amnionless), дефицит которых вследствие недостаточной экспрессии соответствующих генов, их нокаута у экспериментальных животных или мутаций у человека приводит к устойчивой протеинурии и выраженным формам патологии почек с тяжёлыми последствиями для всего организма. Несмотря на структурно-функциональные изменения в почке позвоночных в процессе эволюции, имеются основания полагать, что функции ПК наиболее консервативны. Данные литературы указыва-

ют на сходство в распределении функциональных доменов, ответственных за эпителиальный транспорт в пронефросе амфибий и метанефросе млекопитающих, и наличие в пронефросе эмбрионов рода *Xenopus* генов рецепторов эндоцитоза, аналогичных таковым у млекопитающих. Установлена экспрессия мегалина и кубилина в проксимальном отделе пронефроса у головастика *Xenopus*, а также личинки *Danio rerio*, выявлены негативные последствия протеинурии и нефротоксического действия альбумина у аксолотлей.

В проведённых нами исследованиях впервые показано вовлечение мегалина, кубилина и клатрина в рецептор-опосредованный эндоцитоз и внутриклеточный транспорт различных белков в эпителии ПК почки лягушек. Использованы методы иммуногисто- и иммуноцитохимии, иммуноблоттинга, микроскопическая техника, анализ изображений. Проанализировано распределение в цитоплазме эпителиоцитов различных белков (YFP, лизоцима, альбумина), а также мегалина, кубилина, клатрина, маркера эндосом рециклинга (Rab11) и лизосом (Lamp1) в различные сроки после инъекций. Получены свидетельства интернализации белка вместе с рецептором, последующей диссоциации белок-рецепторного комплекса, рециклинга рецептора и перемещения белка в компартмент поздних эндосом. Одновременно с морфологическими коррелятами эндоцитоза белка установлено присутствие в апикальной цитоплазме хлоридного и водного каналов (CLCN5 и аквапорина-1). Показана способность ПК к восстановлению абсорбционной ёмкости, сниженной ежедневной белковой нагрузкой. Усиление реабсорбции после перерыва в нагрузке коррелировало с увеличением экспрессии мегалина и кубилина и процессом утилизации нагрузочного белка. Маркирование эпителия ПК по мегалину позволило подтвердить эффект аргинин-вазотоцина как системного модулятора реабсорбции белка у амфибий, действующего на уровне прегломеруллярных сосудов. При наличии в ПК паразитарной инфекции отмечена дезинтеграция механизмов реабсорбции, обусловленная отсутствием экспрессии рецепторов эндоцитоза без существенных изменений других молекулярных детерминант этого процесса. Установлена зависимость функционирования рецепторов эндоцитоза, в том числе уровня конститтивных рецепторов, от сезона года и условий питания. Результаты свидетельствуют об эффективности использования амфибий в качестве экспериментальной модели для изучения молекулярных механизмов и адаптивной регуляции эндоцитоза белка в почке позвоночных при различных физиологических условиях или развитии патологических процессов.

Исследования выполнены в рамках государственного задания № 075-00776-19 (регистр. № ААА-А18-11-8012290371-3) с использованием ресурсов ЦКП ИЭФБ РАН.

Пруцкова Наталья Павловна
E-mail: natprut@yandex.ru

Влияние оксида азота на серотониновую нейротрансмиссию в префронтальной коре

М. А. Пузанова, Н. А. Трофимова, Н. Б. Саульская

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Оксид азота (NO) и серотонин (5-HT) играют важную роль в функционировании медиальной префронтальной коры (мПК), регулируя нейронную возбудимость, импульсную активность и нейропластичность. Источником серотонинергической иннервации мПК являются 5-HT-продуцирующие нейроны ядер шва. NO вырабатывают интернейроны мПК, иннервируемые волокнами, приходящими из центрального гиппокампа. Обе эти нейромодуляторные системы вовлекаются в регуляцию ряда важных функций мПК. В частности, они усиливают свою активность во время выработки реакции страха, контролируя формирование генерализованного страха [1, 2]. Вместе с тем в литературе нет сведений о взаимодействии этих систем в мПК. Цель данной работы заключалась в изучении влияния NO на серотониновую нейротрансмиссию в этой корковой области, оцениваемую по изменениям уровня внеклеточного 5-HT (функциональный пул 5-HT). Для этого исследовали, как локальная блокада синтеза NO скажется на активации серотониновой системы мПК, запускаемой введениями в мПК флуоксетина (FLU), селективного ингибитора обратного захвата 5-HT. Работа выполнена на крысах-самцах линии Спраг-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа. Животным имплантировали диализные канюли в мПК, как ранее описано [2]. Части крыс (группа «FLU») после сбора фоновых порций диализата в мПК вводили флуоксетин (10 мкМ, «Sigma», США). Животным группы «NA+FLU») после сбора фоновых порций диализата сначала вводили ингибитор NO-синтазы N-омега-нитро-L-аргинин (NA, «ICN Biomedicals», США, 0.5 мМ), а затем смесь 0.5 мМ NA и 10 мкМ FLU. Введение осуществляли методом диализной инфузии. Диализат собирали в течение всего периода экспериментов (каждые 15 минут) и анализировали на содержание 5-HT методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией («Shimadzu LC-20AD», Германия). Статистическую обработку проводили методом однофакторного и двухфакторного дисперсионного анализа (SigmaStat 3.0). Показано, что введение 10 мкМ FLU в мПК животным группы «FLU» вызывает подъём уровня внеклеточного 5-HT в мПК ($F_{(9,72)}=12,3$; $p<0,001$) относительно фонового уровня, который наступает через 30 минут после начала введения ($147,8\pm12,2\%$) и длится в течение всего периода введения препарата. Введение 10 мкМ FLU на фоне введения 0.5 мМ NA в мПК животным группы «NA+FLU» также сопровождалось ростом уровня внеклеточного 5-HT в мПК относительно собственного фонового уровня ($F_{(9,45)}=5,26$; $p<0,001$). Однако эффект был менее выраженным (максимум $126,5\pm3,5\%$) и наступал через 45 минут после на-

чала введения FLU. Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил, что животные группы «NA+FLU» характеризуются меньшим по амплитуде и позднее возникающим подъемом уровня 5-НТ, вызываемым введением FLU, по сравнению с крысами группы «FLU» ($F_{(9,130)}=3,33; p<0,001$). Полученные данные впервые свидетельствуют, что активность серотониновой системы мПК, оцениваемая по выбросу 5-НТ, находится под контролем нитрергической системы этой области коры. Эти результаты вносят вклад в понимание закономерностей функционирования мПК.

Литература:

1. Саульская Н.Б., Марчук О.Э. Торможение обратного захвата серотонина в медиальной префронтальной коре во время выработки условнорефлекторной реакции страха способствует формированию генерализованного страха. *Журн. высш. нервн. деят.* 2019. 69 (3): 342–352.
2. Саульская Н.Б., Судоргина П.В. Активность нитрергической системы медиальной префронтальной коры крыс с высокой и низкой генерализацией условнорефлекторной реакции страха. *Журн. высш. нервн. деят.* 2015. 65 (3): 372–381.

Пузанова Мария Андреевна
E-mail: saulskayanb@infran.ru

Влияние «принудительного бега» в тредбане на формирование эрозий в желудке крыс, вызванных ульцерогенным действием стрессора

Ю. М. Пунин, Д. К. Брызгалов, Н. И. Ярушкина

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Стрессорное прекондиционирование оказывает гастропротективное действие. Одним из естественных стрессоров является физическая активность, в частности, бег. Ранее нами было показано, что «принудительный» бег в тредбане уменьшает поражение слизистой оболочки желудка, вызванное ульцерогенным действием индометацина.

Цель работы заключалась в изучении влияния «принудительного» бега в тредбане на формирование эрозий в желудке, вызванных ульцерогенным действием стрессора, и разработке на основании полученных данных экспериментальных моделей для изучения механизмов действия бега в тредбане. Эксперименты проводили на крысах линии Sprague-Dawley массой 240–250 г. Ульцерогенный стимул, в качестве которого использовали 3-часовую иммобилизацию в сочетании с холодом (6 или 10 °C), предъявляли через 1 час после бега в тредбане крысам, предварительно голодавшим 24 часа. Параметры бега: скорость движения беговой дорожки, время нахождения крысы на ней и режим бега варьировали. Продолжительность

бега (в случае однократного забега) составляла 15 или 30 минут, скорость дорожки, которая была установлена горизонтально, составляла 15 см/с (9 м/мин) или 22-25 см/с (15 м/мин). Наряду с однократным воздействием бега в тредбане, исследовали эффект его многократного применения. В этом случае крысы бегали ежедневно в течение 3 или 4 последовательных дней, скорость дорожки составляла 15 см/с; время экспозиции на беговой дорожке – 10 или 15 минут. Контрольные животные не бегали (находились в покое), но также подвергались действию ульцерогенного стимула. После иммобилизации в течение 3 часов на холоде крыс декапитировали, извлекали желудок, вскрывали его и с помощью программы «ImageJ» измеряли площадь эрозий, вызванных стрессором, а также брали пробы крови для тестирования уровня кортикостерона в плазме методом иммуноферментного анализа.

Однократный бег в тредбане в течение 15 минут при скорости дорожки 25 см/с не влиял на формирование эрозий в желудке, вызванных действием стрессора. Увеличение времени экспозиции (30 минут) на беговой дорожке уменьшало поражение слизистой оболочки желудка, вызванное иммобилизацией в течение 3-х часов при $t=6^{\circ}\text{C}$. Ежедневный бег в тредбане на протяжении 3-х дней (скорость дорожки 15 см/с, время экспозиции 10 минут) не влиял на чувствительность слизистой оболочки желудка к действию ульцерогенного стимула (3-часовая иммобилизация при $t=10^{\circ}\text{C}$), тогда как увеличение времени экспозиции на беговой дорожке до 15 минут и длительности тренировки до 4-х дней приводило к гастропротективному эффекту. Была исследована также зависимость между степенью выраженности гастропротективного эффекта бега и уровнем кортикостерона после действия ульцерогенного стимула.

Таким образом, «принудительный» бег в тредбане может оказывать гастропротективный эффект, который проявляется в условиях более интенсивного и продолжительного (для данных экспериментальных условий) однократного бега или менее интенсивного и продолжительного, но применяемого в режиме тренировки, многократного бега.

Исследование поддержано грантом РНФ № 19-15-00430.

*Пунин Юрий Михайлович
E-mail: puniny@infran.ru*

Эффект воздействия неинвазивной электростимуляции спинного мозга на координационные способности человека

А. М. Пухов, П. В. Иванов

Великолукская государственная академия физической культуры и спорта

Многие виды жизнедеятельности человека связаны с проявлением координационных способностей, в том числе и спортивная деятельность. Для развития и совершенствования координационных способностей применяют не только педагогические подходы, но и различные инструментальные методики. Чреспокожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ) проводилась у пациентов с травмами и патологиями нервно-мышечного аппарата и показала свою эффективность при восстановлении их двигательных функций. В связи с этим представляется логичным использование ЧЭССМ у спортсменов для совершенствования координационных способностей.

Исследование состояло из нескольких частей. Первая заключалась в выявлении эффектов однократной электростимуляции шейного утолщения спинного мозга (С3–С4) на вертикальную устойчивость спортсменов, занимающихся футболом ($n=8$) и стрельбой из лука ($n=6$). Вторая часть предусматривала 10-дневный курс стимуляции поясничного утолщения спинного мозга на уровне Т11–Т12 позвонков спортсменов-футболистов ($n=6$).

В результате исследований было выявлено, что частота стимуляции 1 и 50 Гц сопровождались ухудшением показателей, отражающих качество вертикальной устойчивости испытуемых. Электрическая стимуляция шейного утолщения с частотой 5 Гц способствовала повышению качества вертикальной устойчивости футболистов в пробе со зрительным контролем, а стимуляция с частотой 15 и 30 Гц в большей степени влияла на способность поддержания вертикальной позы с произвольной её регуляцией в условиях биологической обратной связи. У спортсменов-лучников более выраженный эффект ЧЭССМ зарегистрирован при частоте стимуляции 30 Гц по сравнению со стимуляцией 5 Гц.

Десятидневный курс чреспокожной электрической стимуляции поясничного утолщения спинного мозга футболистов сопровождался повышением их координационных способностей и уровня технической подготовленности по сравнению со спортсменами, не подвергавшимися стимуляции.

Таким образом, результаты исследования показали, что чреспокожная электрическая стимуляция шейного и поясничного утолщения спинного мозга сопровождается повышением координационных способностей здорового человека и может выступать в качестве дополнительного метода для их совершенствования.

*Пухов Александр Михайлович
E-mail: alexander-m-p@yandex.ru*

Связь успешности воображения движений правой и левой руки, тревожности и концентрации внимания при обучении работе с интерфейсом «мозг–компьютер»

В. В. Решетникова¹, Е. В. Боброва¹, Е. А. Вершинина¹, А. А. Гришин¹, А. А. Фролов^{2,3}, Ю. П. Герасименко¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. Санкт-Петербург; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ³Институт трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Для различения состояний мозга, которые служат в системах «интерфейс мозг–компьютер» (ИМК) для управления внешними устройствами (ортезы, экзоскелеты, инвалидные кресла и т.п.), используются классификаторы, основанные на математической обработке сигналов ЭЭГ. Высокая точность классификации сигналов мозга обеспечивает надежность работы ИМК и определяется способностями пользователя к концентрации внимания. В данной работе изучали, как точность классификации сигналов мозга при воображении движений правой и левой руки изменяется при обучении и как это зависит от личностных характеристик пользователя ИМК. Для улучшения концентрации внимания был разработан специальный тренинг, включающий плавное движение поочередно левой и правой руками, представление этих движений, а также спокойное сидение. До и после тренинга испытуемые управляли ИМК, воображая движения правой или левой руки. Испытуемые были протестированы с помощью личностных опросников Кеттелла и Айзенка, тестов Спилбергера-Ханина на тревожность, а также тестом Струпа, который характеризует уровень концентрации внимания.

До начала тренинга точность классификации состояния мозга при воображении движений правой руки по сравнению с состоянием покоя (ПР-покой) демонстрирует значимую положительную корреляцию с ситуативной тревожностью и отрицательную – с показателями по тесту Струпа (время выполнения, латентный период, количество ошибок). Корреляции величины изменения точности классификации ПР-покой после тренинга характеризуются противоположными знаками. Это означает, что воображение движений правой руки вначале успешнее осуществляется более тревожными и лучше концентрирующими внимание испытуемыми, однако обучение у таких испытуемых проходит менее успешно.

Анализ точности классификации состояния мозга при воображении движений левой руки по сравнению с состоянием покоя (ЛР-покой) до тренинга не выявляет значимых корреляций с показателями по тесту Струпа и тенденцию ($p=0,065$) положительной корреляции с эмоциональной стабильностью. Изменения точности классификации ЛР-покой в результате тренинга демонстрируют изменение знака корреляции с эмоциональной

стабильностью, и отрицательную корреляцию с латентным периодом ответов при прохождении теста Струпа. Это свидетельствует о том, что обучение воображению движениям левой руки более успешно у эмоционально нестабильных испытуемых, которые хуже концентрируют внимание.

Таким образом, тренировка по-разному влияет на успешность воображения движений правой и левой руки у пользователей ИМК с различным уровнем тревожности, эмоциональной стабильности и способности к концентрации внимания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63), Программы ПРАН П.43 «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций» № 0134-2018-0005 и гранта РФФИ 16-29-08247 офи-м.

*Решетникова Варвара Викторовна
E-mail: 3069@bk.ru*

Перспективы транскраниальной электрической стимуляции эндорфинергических и серотонинергических структур мозга в регуляции артериального давления при вторичных артериальных гипертензиях

Н. В. Рогова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр

Именно фундаментальные исследования патофизиологических механизмов развития и прогрессирования нарушений регуляции уровня артериального давления (АД) позволяют находить новые пути в лечении вторичных артериальных гипертензий (ВАГ). Однако большой объем фармакотерапии влечет за собой и рост рисков нежелательных межлекарственных взаимодействий. Экспериментальные исследования группы ученых под руководством лауреата Государственной премии СССР В.П. Лебедева показали наличие у транскраниальной электрической стимуляции головного мозга (ТЭС-терапии) модулирующего влияния на вегетативный и гормональный статус [1], что позволило предположить возможную эффективность включения немедикаментозного метода – ТЭС-терапии в лечение ВАГ.

В исследование включено 234 пациента. Контрольная группа – 26 пациентов с гипертонической болезнью. Группа пациентов с ВАГ, а именно с диабетической макроangiопатией – 130 человек и группа пациентов с ВАГ как компонентом метаболического синдрома – 78 человек. Все па-

циенты по характеру проводимой им терапии и с учетом группы исследования в результате были рандомизированы в 9 подгрупп. Виды терапии: монотерапия ТЭС; комбинация глибенкламида и эналаприла; комбинация метформина и эналаприла; комбинация ТЭС-терапии и метформина; комбинация диетотерапии, физических нагрузок и эналаприла. Методика проведения ТЭС-терапии соответствовала инструкции по медицинскому применению аппарата электростимулятора транскраниального импульсного «Трансаир-03» ТУ 9444-005-44333151-2005 (ВМЕА.941514.005 И). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли по стандартной методике [2] с помощью неинвазивной портативной системы «Omron» (США). СМАД проводили всем пациентам исходно (после отмычного периода) и после 3 месяцев терапии.

В контрольной группе на фоне ТЭС-терапии количество «найт-пикеров» уменьшилось на 15%, «дипперов» увеличилось на 54%, «нон-дипперов» уменьшилось на 38%. В группе пациентов с диабетической макроангиопатией комбинированное лечение с участием ТЭС-терапии в среднем было сравнимо с эффективностью терапии эналаприлом, но превосходило его по действию в дневные часы и на систолическое АД от 7 до 11%. В группе пациентов с метаболическим синдромом эффективность ТЭС-терапии в коррекции АД по всем показателям была выше в среднем на 15,7%.

Результаты проведенного исследования позволяют считать, что антигипертензивные эффекты транскраниальной электрической стимуляции эндорфинергических и серотонинергических структур головного мозга могут использоваться в терапии вторичных артериальных гипертензий и по эффективности коррекции уровня артериального давления они сравнимы с фармакологическими эффектами эналаприла.

Литература:

- [1] Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования: Сб. статей. – СПб, 2003. – Т. 2. – 528 с.
- [2] Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинкин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое применение. – М.: Медицина. – 1997. – 32 с.

Рогова Наталья Вячеславовна
E-mail: corfnv1709@hotmail.com

Динамика интегральных характеристик многоканальной ЭЭГ в оценке индивидуальной устойчивости человека в экстремальных условиях среды

В. П. Рожков, М. И. Трифонов, С. И. Сороко

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Важное прикладное значение приобретают исследования, связанные с разработкой критериев непрерывного контроля и прогнозирования динамики функционального состояния человека в экстремальных условиях внешней среды. Низкое содержание кислорода в воздухе обуславливает развитие гипоксии и приводит к расстройствам когнитивных процессов, нарушениям деятельности. ЭЭГ как маркер функционального состояния мозга может обеспечить выявление ранних признаков когнитивных расстройств, обусловленных нарастающей гипоксемией. Практический опыт показывает, что время возникновения и тяжесть проявления симптомов гипоксии сугубо индивидуальны даже при одинаковых условиях среды. Целью данной работы являлось изучение динамики интегральных параметров многоканальной ЭЭГ у лиц с различной устойчивостью к состоянию острой гипоксии и выявление ЭЭГ-маркеров критического уровня гипоксии для прогноза развития нарушений в системной деятельности мозга. Состояние острой гипоксии моделировали при использовании для дыхания обедненной кислородом дыхательной смеси (8%O₂ + 92% N₂). В исследованиях участвовали 36 мужчин от 19 до 45 лет. Оценкой функционального состояния служили интегральные параметры (ИП) биоэлектрической активности мозга, рассчитываемые на основе структурной функции 16-канальной ЭЭГ и характеризующие меру временной и пространственной (корреляционной) связности колебаний биопотенциалов, при этом временной ИП рассматривали как показатель уровня физиологической лабильности ЦНС. Величины ИП изменялись по мере углубления гипоксии, демонстрируя фазность и высокую индивидуальную вариабельность изменений. Динамика пространственного ИП выявляла тенденцию к снижению уровня статистической пространственной взаимосвязи ЭЭГ в различных отведениях. Динамика временного ИП свидетельствовала об увеличении временной связности и инерционности в ЭЭГ, что характеризовало снижение физиологической лабильности и функционального состояния мозга по мере углубления гипоксии. Предложенные ИП позволяют рассмотреть интегральный ЭЭГ-образ в пространстве двух переменных, одна из которых характеризует пространственную, а другая – обобщенную временнюю организацию ЭЭГ. Важной особенностью представления ЭЭГ с помощью нормированных ИП является то, что с их помощью можно провести классификацию испытуемых по степени их устойчивости к воздействию экстремальных условий среды, в частности, к гипоксии.

При углублении гипоксического состояния у устойчивых к гипоксии лиц облако точек ИП, рассчитанных по 4-секундным эпохам анализа, minimally изменяет свое положение. У менее устойчивых лиц в этих условиях образуется обособленный кластер точек, что отражает формирование нового функционального состояния, которое характеризуются отчетливым смещением величин временного ИП. У лиц с низкой устойчивостью к гипоксии в ходе ее воздействия отмечается значительное вытягивание облака точек как по пространственному, так и по временному ИП, отражая повышение внутренней детерминированности, инерционности, ригидности системы со снижением физиологической лабильности и функционального состояния ЦНС. В отдельных случаях развития коллаптоидной реакции на фоне гипоксии использование нормированных ИП давало возможность предсказать достижение критического уровня гипоксемии. Динамика ИП ЭЭГ позволяет следить за снижением уровня физиологической лабильности ЦНС в условиях гипоксемии, обеспечивая оценку функционального состояния мозга в целом, при этом достижение определенных численных значений ИП может быть маркером нарушений деятельности мозга с расстройством когнитивных функций и работоспособности.

Исследование выполнено при поддержке Программы Президиума РАН I.427 (AAAA-A18-118013190226-4).

Рожков Владимир Павлович
E-mail: vlrzkhov@mail.ru

Оксид азота как модулятор афферентного синапса вестибулярного аппарата лягушки

И. В. Рыжова, Т. В. Тобиас, А. Д. Ноздрачёв

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Сенсорным элементом вестибулярного эпителия являются механочувствительные волосковые клетки – вторичночувствующие рецепторы внутреннего уха, контактирующие с афферентными волокнами посредством аминокислотного синапса, пластичность которого обеспечивается взаимодействием ионотропных (iGluR) и метаботропных (mGluR) глутаматных рецепторов и модуляторов синаптической передачи. Одним из локальных модуляторов является оксид азота (NO) – газообразный мессенджер, синтезирующийся в вестибулярном эпителии в нормальных и патологических условиях при активации фермента синтазы азота (NOS).

Целью работы явилось исследование модулирующей роли оксида азота в глутаматергической синаптической передаче в полукружных ка-

налах лягушки с помощью метода электрофизиологической регистрации импульсной активности целого нерва и внешней аппликации веществ. Регистрировали изменения ответов на аппликацию *L*-глутамата (*L*-Glu), агонистов iGluR NMDA и AMPA, агонистов mGluR ACPD и DHPG под действием ингибитора NOS *L*-NAME и доноров NO SNAP и SIN. Ингибитор NOS *L*-NAME понижал уровень фоновой активности, но увеличивал амплитуду ответов глутамата, агонистов iGluR AMPA и NMDA, а также агониста mGluR I и II типа ACPD.

Доноры NO SNAP (0,05–100 мкМ) и SIN (0,01–100 мкМ) вызывали зависимое от концентрации позитивно-негативное изменение уровня фоновой активности.

Модулирующее влияние NO на импульсные реакции, вызванные действием агонистов iGluR NMDA и AMPA, зависело от концентрации SNAP и времени воздействия донора NO. Кратковременное воздействие SNAP прямо пропорционально увеличивало ответы NMDA и AMPA. Длительная аппликация донора приводила к уменьшению амплитуды ответов агонистов глутамата.

Кратковременная перфузия синаптической области SNAP и SIN в низких концентрациях приводила к уменьшению амплитуды ответов агонистов mGluR ACPD и DHPG. Ингибирующее влияние донора NO устранилось в условиях блокады растворимой гуанилатциклазы (sGC) специфическим ингибитором ODQ.

Длительная аппликация NO не вызывала статистически значимого изменения амплитуды ответа ACPD. Однако SNAP в концентрациях 10 и 100 мкМ увеличивал амплитуду ответов агониста mGluR через 30 и 15 минут соответственно после окончания воздействия донора NO.

Учитывая тот факт, что iGluR связаны с активацией ионных каналов плазматической мембраны, а mGluR – с активацией инозитол трифосфатных и рианодиновых рецепторов эндоплазматического ретикулума, можно предположить, что NO может оказывать сложное модулирующее влияние на динамику внутриклеточного Ca^{2+} и влиять на возбудимость вестибулярного эпителия в норме и при патологии.

Полученные данные демонстрируют динамичную и разнонаправленную модуляцию афферентного потока оксидом азота посредством модуляции функции iGluR и mGluR.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64). Поддержана грантами РФФИ № 10-04-00242 и № 14-04-00409.

Рыжова Ирина Викторовна
E-mail: ireneryzhova@mail.ru

Сезонные и временные особенности метеочувствительности психоэмоциональных характеристик личности практически здоровых студентов (по данным метеомониторинга в Крымском регионе)

Э. И. Ряпова, Л. Д. Узбекова, О. А. Залата

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

С 2017-го года на базе лаборатории медико-экологического мониторинга с оценкой риска ЦНИЛ Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ведутся мониторинговые наблюдения за состоянием высших психических функций у студентов-медиков в условиях сезонных климатических изменений метеоданных на территории Республики Крым [1].

Целью настоящей работы было выявить сезонные и временные особенности метеочувствительности психоэмоциональных характеристик личности практически здоровых студентов, испытывающих стресс напряжения в процессе учебной деятельности.

С соблюдением принципов биоэтики с 16.10.18 г. по 28.12.2018 г. обследовали группу практически здоровых студентов ($n=30$; $18,70 \pm 0,18$ лет). Дважды в неделю проводили оценку психоэмоционального состояния личности с помощью опросников Спилбергера-Ханина и САН (самочувствие-активность-настроение). Физические метеопараметры в дни и часы обследования фиксировались по метеосводкам интернет ресурса (<https://gr5.ru>). Анализировали динамику атмосферного давления на уровне моря (Ро), температуру воздуха в течение дня (Т), ее минимальные и максимальные значения (T_{max}, T_{min}), влажность воздуха (U), скорость ветра (Ff), облачность (N). Для анализа использовали непараметрические методы статистики (программа «Statistica 8,0»).

По данным метеомониторинга в дни и часы оценки психоэмоционального состояния студентов значения температуры воздуха были выше климатической нормы для Крымского полуострова. Остальные погодные факторы отличались от осенне-зимнего сезона оптимума несущественно. Установили, что характеристики психоэмоционального состояния (самочувствие-активность-настроение) респондентов были на удовлетворительном уровне. Уровень ситуационной тревожности (СТ) студентов в целом был умеренным, но при оценке в утренние часы имел тенденцию к повышению от регистрации в первую неделю мониторинга (медиана 34,0) к последней неделе (медиана 38,0), $p \leq 0,05$. С помощью корреляционного анализа обнаружили, что метеочувствительность характеристик психоэмоционального состояния была более существенной в дни утреннего мониторинга, чем при их регистрации в вечерние часы. Установили взаимосвязь всех психоэмоциональных характеристик (самочувствие, активность, настроение, СТ) со значениями температуры (6 корреляций), с уровнем влажности воздуха (3 корреляции), со скоростью ветра и уров-

нем атмосферного давления (по 2 корреляции). Все взаимосвязи характеристик психоэмоционального состояния с погодными показателями были средними ($0,38 < r < 0,50$), но достоверными ($0,01 < p < 0,004$).

Таким образом, установили особенности метеочувствительности характеристик психоэмоционального состояния у практически здоровых студентов 18–20 лет в осенне-зимнем периоде наблюдения. Среди регистрируемых метеофакторов наибольшее влияние на самочувствие, активность, настроение, ситуационную тревожность оказывали утренние значения температуры атмосферного воздуха.

Работа выполнена в рамках кафедральной НИР «Разработка рекомендаций по адаптации населения различных возрастных групп к воздействию температурных волн жары», поддержанной Программой фундаментальных исследований Президиума РАН РФ.

Литература:

1. Залата О.А., Тымченко С.Л., Глушак Д.Н., Кондакова Ю.М. Зависимость характеристик произвольного внимания и психоэмоциональных характеристик личности студентов от метеофакторов в разные сезоны года // Материалы VIII международной конференции по Когнитивной науке 18-21 октября 2018. – Светлогорск, 2018. – С.395–397.

*Ряпова Эльвина Игоревна
E-mail: elvina.ryapova@bk.ru*

Представление трехмерной структуры эпителиев как регулярных клеточных сетей, образуемых функциональными взаимосвязями клеток

Г. А. Савостьянов

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург*

Современная гистология является плоскостной и не отражает морфологические и функциональные взаимосвязи клеток внутри пластов. Это – следствие того, что основным методом исследования служит изучение тонких тканевых срезов. Несмотря на появление новых методов микроскопии, компьютерных технологий обработки изображений, а также цифровой гистологии, знания о пространственной организации тканей практически отсутствуют, и конечным результатом исследования до сих пор является фотография (а прежде – рисунок) того, что видно в микроскоп.

Для изучения вариантов взаимосвязей клеток внутри пласта необходимо новое рассмотрение тканевой структуры. Поскольку ткань представ-

ляет собой совокупность взаимодействующих клеток, ее можно рассматривать как клеточную сеть или решетку. Изучением состава и структуры таких сетей занимается математическая морфология (Смоляников, 1980). Однако пока она предлагает ограниченный набор моделей тканевой структуры и поэтому слабо влияет на практическую гистологию.

В докладе предлагается новый подход к расширению семейства моделей и изучению на их основе клеточных сетей различных тканей. Этот подход основан на представлениях о том, что клеточная сеть состоит не из клеток как таковых, а из клеточных групп (гистионов), возникающих в результате разделения функций между клетками. Такое представление позволяет строить расширенные семейства топологических и геометрических моделей клеточных сетей и проводить их экспериментальную верификацию. Предлагаются также два варианта компьютерного представления моделей: в виде полиэдров и в виде клеточных решеток. Важной особенностью этих моделей является регулярность их структуры как следствие гистионного строения ткани. На основе полученного семейства моделей предлагается новый подход к реконструкции трехмерного строения ткани, который сводится к сравнению тканевых срезов с сечениями моделей и выбору той из них, которая соответствует реальности (Савостьянов, 2012).

В качестве результата применения этого подхода даются образцы реконструкции трехмерной организации покровных и сенсорных тканей (на примере эктодерма зародыша лягушки и слухового эпителия улитки птиц). Впервые описываются топология и геометрия клеточных сетей и дается их компьютерная реализация. Показаны также примеры трансформации таких сетей в нормальном развитии и патологии. Кроме того, проведена оценка информативности тканевых срезов, сделанных в различных направлениях. Эксперименты с компьютерными моделями показали, как разнообразно и порой обманчиво может выглядеть ткань на различных срезах в зависимости от их ориентации. Опираясь на такие сечения, трудно судить о пространственной организации пласта. В итоге показано, что наиболее информативными являются тангенциальные или слегка склоненные сечения, а менее информативными – сечения в базально-апикальном направлении. Предлагается также комплекс новых информативных признаков для описания строения клеточных сетей.

Предлагаемый подход радикально улучшает результаты реконструкции пространственной организации тканей и строения их клеточных сетей, а также создает морфологическую основу для суждения о характере интеграции клеток внутри пласта.

Литература:

Смоляников В.В. Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980. 368 с.

Савостьянов Г.А. Возникновение элементарных единиц многоклеточности и формирование пространственной организации клеточных пластов // Известия РАН, сер. Биол., 2012, вып.2, С. 164–174.

Савостьянов Геннадий Александрович
E-mail: genasav38@mail.ru

Влияние хронической иммобилизации крыс при пониженной температуре на всасывание глюкозы в тонкой кишке

Е. В. Савочкина, Н. М. Грефнер*, А. А. Груздков, Ю. В. Дмитриева, А. С. Алексеева, Л. В. Громова

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, *Институт цитологии РАН; Санкт-Петербург*

Хронический стресс, как известно, существенно отражается на функционировании многих систем организма, включая его пищеварительную систему. Однако реакция всасывания глюкозы в тонкой кишке на стресс не вполне ясна как в отношении характера ответа, так и в отношении относительной роли основных транспортёров глюкозы SGLT1 и GLUT2.

Цель. В опытах на крысах оценить влияние умеренного хронического стресса, вызванного иммобилизацией животных при пониженной температуре, на всасывание глюкозы в тонкой кишке и содержание транспортёров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов.

Материалы и методы. Крысы (Вистар, самцы) ежедневно в течение трёх часов подвергались умеренной иммобилизации при пониженной температуре (+5–6 °C). Через 3, 10 и 16 дней опытов у животных оценивалось всасывание глюкозы в тонкой кишке по скорости свободного потребления голодавшими крысами раствора глюкозы (200 г/л). Кроме того, при каждом сроке у части животных после их декапитации из тощей кишки отбирались пробы ткани для определения в них содержания транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов с использованием иммуногистохимии и конфокальной микроскопии.

Результаты. Через 3, 10 и 16 дней стрессорного воздействия у крыс наблюдался повышенный (в 2–3 раза) уровень кортикостерона в крови. Иммобилизация крыс при +5–6 °C вызывала повышение скорости всасывания глюкозы на 28 % ($P<0.05$) после трехдневного воздействия, сохранявшееся на том же уровне через 10 и 16 дней. При этом в апикальной мембране энтероцитов тощей кишки повышалось содержание транспортёра SGLT1 (на 16 и 28%, $P<0.05$) через 10 и 16 дней воздействия

по сравнению с контрольными животными. Наблюдалась также тенденция к увеличению содержания транспортёра GLUT2 в апикальной мембране энteroцитов.

Выводы. На крысах как экспериментальной модели показано, что умеренный хронический стресс, вызванный иммобилизацией животных при пониженной температуре, приводит к повышению всасывания глюкозы в тонкой кишке. Оно обеспечивается преимущественно увеличением содержания транспортёра SGLT1 и, частично, транспортёра GLUT2 в апикальной мембране энteroцитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64).

Савочкина Елизавета Васильевна
E-mail: lisasav108@gmail.com

Анализ экспрессии тирозингидроксилазы 2 в гипоталамусе и среднем мозге у мышей с различными формами ожирения

Д. Л. Свиридова, Е. В. Михайлова, И. В. Романова

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН,
Санкт-Петербург*

Серотонин – один из важнейших нейромедиаторов, который в мозге млекопитающих и человека вовлечен в регуляцию большого спектра функций. Показано, что в мозге основным ферментом биосинтеза серотонина является триптофангидроксилаза 2 (TPГ2). Экспрессия ТРГ2 осуществляется в основном в среднем мозге в нейронах ядер шва (*raphe nucleus* – RN). Но в значительно меньшей мере экспрессия этого фермента выявлена и в других отделах мозга (в гиппокампе, префронтальной коре,ентральном тегментуме, амигдале), однако эргичность нейронов, экспрессирующих ТРГ2 не была определена. Ранее с помощью двойного иммуномечения у мышей C57BL/6J (a/a) и мышей *Agouti yellow* (Ay/a – генетически предрасположенных к меланокортическому ожирению) было показано, что дофаминергические нейроны среднего мозга способны к экспрессии ТРГ2, уровень которой меняется при метаболических расстройствах.

У мышей a/a в нейронах RN, которые, как известно, являются источником серотонинергической иннервации структур гипоталамуса, на фоне ожирения, индуцированного высококалорийной диетой (ДИО), выявлено

значительное уменьшение оптической плотности ТРГ2, при этом с помощью Вестерн-блоттинга в гипоталамусе не обнаружено достоверных изменений ТРГ2. У мышей Ay/a на фоне развитого меланокортинового ожирения в нейронах RN не выявлено изменения оптической плотности ТРГ2, при этом в гипоталамусе с помощью Вестерн-блоттинга показано увеличение уровня ТРГ2, а результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии демонстрируют увеличение уровня серотонина. В связи с этим нами был поставлен вопрос о существовании в гипоталамусе дополнительных источников экспрессии ТРГ2.

На срезах мозга проведено двойное иммуномечение и анализ с помощью конфокального микроскопа. У контрольных мышей в гипоталамусе выявлена очень незначительная экспрессия ТРГ2 в отдельных вазопрессинергических нейронах паравентрикулярного и супраптического ядер, в орексинергических нейронах перифорнимальной области, дофаминергических и проопиомеланокортин-продуцирующих нейронах аркуатного ядра. У мышей при ДИО и Ay/a экспрессия ТРГ2 в нейронах исследованных структур гипоталамуса была значительно повышена. Полученные нами данные демонстрируют, что структуры гипоталамуса, нуждающиеся в серотонинергической регуляции, сами начинают экспрессировать фермент ТРГ2, что, очевидно, является проявлением компенсаторной реакции организма в условиях нарушения биосинтеза серотонина в мозге и направлено на усиление интеграции различных отделов мозга при метаболических расстройствах.

Работа поддержана ФАНО (госзадание № АААА-А18-118012290427-7).

Свиридова Дарья Львовна
E-mail: dasha_sv@inbox.ru

Морфологическая основа сенсорной интеграции на уровне сегментарных ганглиев таракана *Periplaneta americana*

И. Ю. Северина, И. Л. Исаевина, А. Н. Князев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург

Насекомые, демонстрирующие сложную направленную двигательную активность, обладают относительно простой, по сравнению с позвоночными, нервной системой, состоящей из ограниченного числа нейронов. Это позволяет использовать насекомых в качестве модельных объектов для решения проблем двигательной координации.

Ясно, что поведение насекомых в норме определяется согласованной работой нейронов, относящихся к разным уровням сенсомоторной интеграции. Интернейроны – генераторы ритма, запускающие двигательные реакции (ходьбу, полет и др.), расположены в сегментарных ганглиях брюшной нервной цепочки. В постоянно меняющихся условиях внешней среды работа этих нейронов корректируется с помощью сенсорной информации от экстероцептивных и проприоцептивных входов. Более высокий уровень интеграции находится в надглоточном ганглии. Сигналы различных сенсорных модальностей (фото-, механо-, хеморецепторные и др.) обрабатываются в надглоточном и подглоточном ганглиях и передаются на сегментарный уровень через популяцию нисходящих нейронов к двигательным нейропилиям сегментарных ганглиев. Формирование моторных команд на уровне грудных ганглиев непосредственно предшествует поведенческому акту и представляет собой последний этап интеграции мультисенсорной информации, посредством которой двигательные реакции соотносятся с меняющимися внешними факторами и реализуются в виде адекватной условиям среды формы поведения.

Задачей нашей работы было выявление нейронов в грудных ганглиях таракана, которые участвуют в интеграции сенсорных потоков. Для этого с помощью двойного окрашивания хлористым никелем и хлористым кобальтом выявляли интерсегментальные нейроны, связывающие торакальные ганглии и отростки сенсорных нейронов, приходящие в торакальные ганглии. Среди интерсегментарных нейронов были выявлены единицы со сходными морфологическими особенностями: крупный размер клеточного тела и основного отростка, с расположением нисходящего аксона контроллерально по отношению к клеточному телу. Были изучены зоны ветвления их дендритов в разных областях ганглия: в области центрального нейропиля, где они получают входы от гигантских восходящих интернейронов, в области сенсорного нейропиля, где находятся проекции механорецепторов конечностей и в области дорсально-медиального нейропиля, где ветвятся аксоны нейронов, нисходящие из надглоточного ганглия. Уникальная архитектура этих нейронов, по сравнению с другими клетками торакальных ганглиев, и особенно характер их ветвления позволяют предположить, что на уровне торакальных ганглиев совокупность этих нейронов функционирует как интегративный центр, который обрабатывает сигналы от сенсорных входов и передает интегрированный сигнал («результатирующую сенсорного входа») моторным нейронам.

Мы полагаем, что эти нейроны в свою очередь являются терминальным звеном системы «быстрого реагирования» в регуляции двигательного поведения таракана, особенно при реакции избегания, которая может запускаться обдуванием церок (дистантная механическая стимуляция – приближение хищной птицы), касанием антенн и/или конечностей (контактная

механическая стимуляция) и на запуск (и интенсивность) которой также могут оказывать влияние зрительные, звуковые и химические сигналы. Это предположение, безусловно, требует дальнейших структурных, электрофизиологических и этологических исследований.

Работа выполнена в рамках государственного бюджета РФ по гос.заданию (тема № АААА-А18-118013090245-6). Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов изучения не проводилось.

Северина Ирина Юрьевна
E-mail: severinair@mail.ru

Молекулярные механизмы реабсорбции белков в почке холоднокровных тетрапод

Е. В. Селивёрстова, Н. П. Пруткова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Интерес к изучению почки амфибий обусловлен ключевой позицией этих животных в эволюции наземных позвоночных и важнейшей ролью почек в гомеостатической регуляции водно-солевого обмена.

Цель настоящей работы состояла в морфофизиологическом исследовании реабсорбции белков в мезонефросе – наименее изученной стороны метаболической функции почки в восходящем ряду позвоночных.

Использованы методы иммуногисто- и иммуноцитохимии, Вестерн-блот анализа, световой, электронной, конфокальной микроскопии, а также статистического анализа морфологических коррелятов изучаемых процессов. С помощью специфических маркеров эндоцитоза изучены молекулярные механизмы захвата различных белков (лизоцима и альбумина) и динамика их внутриклеточного транспорта в эпителии проксимальных канальцев у представителей холоднокровных тетрапод (тритонов, лягушек, черепах).

Установлено, что реабсорбция белков у всех исследованных видов животных происходит путём рецептор-опосредованного клатрин-зависимого эндоцитоза, как и у млекопитающих, в то же время выявлен ряд особенностей лиганд-рецепторного взаимодействия и везикулярного трафика лигандов. Продемонстрировано достоверное усиление конститутивной экспрессии рецепторов эндоцитоза (мегалина и кубилина) в эпителии

оцитах проксимальных канальцев в ответ на парентеральное введение белков. Охарактеризован паттерн распределения рецепторов эндоцитоза в клетках канальцевого эпителия на разных этапах интернализации белков, свидетельствующий о преимущественном участии мегалина в транспорте белков в составе эндосом. Впервые показаны различия в распределении мегалина и кубилина, а также введённых белков в восходящих отделах канальцев у лягушек, что может указывать на избирательное участие рецепторов в абсорбции белков с разными молекулярными характеристиками. Результаты двойного маркирования свидетельствуют о большем вовлечении мегалина в интернализацию лизоцима, тогда как для захвата альбумина более значим кубилин. Эти соответствует ряду данных литературы о селективном взаимодействии рецепторов с некоторыми лигандами, а также наличии проксимодистальной специализации транспортных процессов в нефроне амфибий. Особенностью эндоцитоза у лягушек по сравнению с млекопитающими являлось замедление везикулярного транспорта интернализованного белка к лизосомам и его дальнейшей деградации. Установлена более высокая скорость фильтрации и реабсорбции белка у представителей хвостатых амфибий (тритонов) по сравнению с бесхвостыми (травяными и озёрными лягушками), которая была выше для лизоцима, чем для альбумина. В то же время морфологические корреляты всасывания альбумина у обеих групп амфибий свидетельствовали о большей проницаемости фильтрационного барьера для макромолекул в почке низших позвоночных по сравнению с млекопитающими. Особенности строения и функционирования гломерулярного фильтрационного барьера у амфибий и рептилий не противоречат принципиальному сходству его организации у всех таксономических групп позвоночных. Выявление кубилина в структурах клубочков (подоцитах и клетках эндотелия) у изученных видов подтверждает важную роль процесса эндоцитоза в функционировании гломерулярного фильтра у низших позвоночных.

Полученные результаты являются новым вкладом в разработку фундаментальных механизмов всасывания белка в более примитивной почке земноводных и пресмыкающихся по сравнению с метанефросом млекопитающих и открывают перспективы для дальнейших сравнительных, экологических и биомедицинских исследований функционирования висцеральных систем.

Исследования выполнены в рамках государственного задания № 075-00776-19 (регистрация № AAAA-A18-11-8012290371-3) с использованием ресурсов ЦКП ИЭФБ РАН.

*Селивёрстова Елена Валентиновна
E-mail: elena306@yandex.ru*

Влияние Sand-art терапевтического сеанса на поверхностную ЭМГ

В. А. Семилетова, В. А. Миронова, А. С. Халеева

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Электронейромиография (ЭНМГ) – это комплекс методов оценки функционального состояния нервно-мышечной системы, основанный на регистрации и анализе биоэлектрической активности мышц и периферических нервов.

В настоящее время в связи с возрастающей информационной стресс-сортной нагрузкой на зрительную, слуховую и другие системы человека, а также со снижающейся двигательной активностью у молодого поколения людей все чаще выявляются патологические и дононозологические изменения в опорно-двигательном аппарате, которые не поддаются эффективной коррекции увеличением физической активности. Поэтому становится актуальным поиск простых эффективных немедикаментозных методов коррекции функционального состояния человека, отражающегося на состоянии мышечной и нервной системы [1].

Цель работы – изучение изменений параметров поверхностной ЭМГ *Musculus sternocleidomastoides* под влиянием сеанса Sand-art-терапии.

В исследовании приняли участие студенты-добровольцы 2-го курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (15 человек, ведущая рука – правая). Запись поверхностной ЭМГ *Musculus sternocleidomastoides* проводилась с помощью нейромиоанализатора-4-01 «Нейромиан» фирмы «Медиком» (Таганрог), до и после сеанса Sand-art-терапии (рисование песком на столе с цветовой подсветкой).

Регистрация поверхностной ЭМГ проведена до и после сеанса Sand-art-терапии в четырех функциональных состояниях: состояние покоя, состояние напряжения, состояние «растяжения», рефлекс. Анализ поверхностной ЭМГ включал расчет и анализ следующих параметров справа и слева: Амп – размах ЭМГ сигнала; Чтур – количество турнов. Под турном («поворотом») понимается точка кривой, в которой происходит смена знака изменения амплитуды сигнала. Порог турна задается в настройках теста (по умолчанию – 100 мкВ); Атур – средняя амплитуда турнов рассчитывается как средняя амплитуда участков кривой, заключенных между турнами; Част – число основных колебаний рассчитывается как число значимых пересечений базовой линии, приведенное к односекундному интервалу. Пересечение является значимым, если размах сигнала между 2 точками пересечений превышает заданный порог основного колебания, который задается в настройках теста (по умолчанию – 10 мкВ).

По результатам рисунков на песочном столе выявлено положительное влияние песочной арт-терапии на психологическое состояние человека: начальные рисунки были сдержанными и простыми, часто с преобладанием острых углов, а в процессе рисования формы становились округлыми,

рисунок приобретал осмысленность с прослеживанием мотивационных аспектов.

Анализ поверхностной ЭМГ *Musculus sternocleidomastoideus* показал соответствие норме состояние мышцы в покое. Изменения параметров поверхностной ЭМГ наблюдались преимущественно в состоянии напряжения. Состояние *Musculus sternocleidomastoideus* изменилось в сторону улучшения после работы с песочным столом, преимущественно с левой стороны.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Sand-art-терапию как метод немедикаментозной коррекции психологического состояния человека и профилактики дозонологических изменений мышечной системы.

Литература:

Семилетова В.А., Калашник Г.А. Изменения биоэлектрических и психофизиологических параметров человека под влиянием Sand-art терапии // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П.Павлова с международным участием. Воронеж. 2017. – С. 1074–1075.

Семилетова Вера Алексеевна
E-mail: vera2307@mail.ru

Состояние микробиоты и активность пищеварительных ферментов у поросят в период отъёма после применения пробиотических энтекококков

А. Л. Сепп^{1,2}, Л. В. Громова¹, М. П. Котылева³, Е. И. Ермоленко³, С. А. Добровольский⁴, А. В. Яшин²

¹Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины; ³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург; ⁴Витебская государственная академия ветеринарной медицины, Беларусь

Желудочно-кишечный тракт поросят в период отъёма еще не адаптирован к новому (диффинитивному) типу питания. В это время в кишечнике создаётся благоприятная среда для развития различных микроорганизмов, в том числе патогенных, что задерживает формирование в нём характерного для нормы ферментного спектра. Одним из способов решения данной проблемы является использование пробиотиков, способных корректировать у поросят в период отъёма состав кишечной микробиоты.

Цель исследования состоит в сравнении состава микробиоты и активности ряда кишечных пищеварительных ферментов в крови и фекалиях у поросят в период отъёма в случае применения пробиотического штамма

Enterococcus faecium L3 и в отсутствие пробиотика (контроль).

Методы. Эксперименты проводились на поросятах в возрасте 27 дней в период отъема. Пробиотический штамм *Enterococcus faecium* L3 вводили в дозе 5×10^9 КОЕ в расчете на животное в течение 14 дней. Животным контрольной группы пробиотик не вводился. Активность кишечных ферментов в фекалиях определяли биохимически, а микробиоту анализировали бактериологическими методами и методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. По окончании экспериментов животные, получавшие пробиотик, имели более высокий по сравнению с контролем прирост массы тела. У них в кишечной микробиоте было повышенным по сравнению с контролем содержание лактобацилл и энтерококков и сниженным содержание оппортунистических бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter spp.*). При этом активность мальтазы и аминопептидазы N в фекалиях была повышенной по сравнению с контролем через 7 дней после введения пробиотиков, а α -амилазы – через 7 и 14 дней. Наблюдалась тенденция к снижению по сравнению с контролем активности щелочной фосфатазы в фекалиях и сыворотке крови, а также уровня холестерина в сыворотке крови после 7 дней введения пробиотика.

Выходы. Введение пробиотика на основе штамма *Enterococcus faecium* L3 поросятам в период их отёма улучшает состав кишечной микробиоты и уровень ряда биохимических показателей крови, а также стимулирует активность ключевых кишечных пищеварительных ферментов (мальтазы, α -амилазы, аминопептидазы N), что ускоряет адаптацию этих ферментов к новому типу питания.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64) и гранта РНФ № 16-15-10085.

Сепп Анастасия Леонидовна
E-mail: anastasiya.sepp@bk.ru

Исследование интегративной деятельности нейрона Ретциуса пиявки в электрофизиологическом эксперименте

С. С. Сергеева

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

На основании литературных и собственных экспериментальных данных, анализируется интегративная деятельность нейросекреторного нейрона Ретциуса медицинской пиявки. Рассмотрены постсинаптические механизмы формирования конвергирующих к нейрону возбуждений.

В электрофизиологических экспериментах применялась синаптическая активация нейрона, аналогичная частотам, зарегистрированным при механосенсорном раздражении рецепторов кожи. Электрофизиологические реакции, формируемые возбудимой мембраной нейрона Ретциуса, позволяют клетке регулировать не только импульсную активность вставочных и моторных клеток в ганглии, но и секреторную активность. Для формирования синаптического или соматического экзоцитоза серотонина нейроном Ретциуса определяющее значение имеет частота синаптического раздражения. Низкочастотное раздражение вызывает активацию синаптического экзоцитоза серотонина. В этом случае клетка Ретциуса выполняет функцию классического нейрона, где серотонин является нейротрансмиттером. Высокочастотное раздражение приводит к соматическому экзоцитозу серотонина, клетка выполняет секреторную функцию. Установлено, что серотонинергическая клетка Ретциуса обладает, по крайней мере, четырьмя секреторными функциями. Нейроэндокринной – эндогенный серотонин, выделяемый в межклеточное пространство ганглия, влияет на разные типы 5-СН-рецепторов соседних нейронов, возбуждая или тормозя их. Паракринной – эндогенный серотонин поглощается глиальной клеткой. Эндокринной – эндогенный серотонин секretируется в кровь животного, оказывая воздействие на весь организм в целом. Особое внимание в обзоре уделено синаптическому раздражению НР, при котором выявлена еще одна функция соматического серотонина – реакция аутоторможения. В этом случае соматический серотонин, выделяемый нейроном, взаимодействуя с рецепторами на своей мембране, блокирует электрическую активность по механизму отрицательной обратной связи (автоингибирования).

Исследования проведены на нейронах Ретциуса медицинских пиявок, специальным образом выращенных в ООО «КНМ Биофабрика».

Сергеева Светлана Сергеевна
E-mail: sergeevass@infran.ru

Индивидуальная минута как отражение адаптационных возможностей организма студентов-аритмиков разного возраста и пола

Е. В. Середа

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

Постоянно влияющие на организм человека природные и социальные факторы вызывают изменение интенсивности, ритма, характера протека-

ющих в нем процессов. Целью таких изменений является поддержание в рамках нормы многих гомеостатических показателей работы органов и систем, включая высшие психические функции. Последние крайне актуальны в процессе обучения человека и требуют достаточных адаптационных способностей. Биоритмотип человека является частью процесса адаптации, а результаты оценки адаптационных возможностей организма можно рассматривать как один из критериев здоровья [1].

С соблюдением правил биоэтики тестировали студентов-медиков разного возраста и пола: юношей 2-го курса ($n=31$; $19,5\pm0,3$ лет), девушек 1-го ($n=19$; $17,5\pm0,2$ лет) и 3-го ($n=23$; $20,4\pm0,3$ лет) курсов. Длительность индивидуальной минуты (ИМ) определили при помощи метода Франца Халлберга. Состояние тревоги оценивали с использованием «Шкалы тревоги» по Тейлору, а уровень личностной (ЛТ) и ситуационной (СТ) тревожности посредством опросника Спилбергера-Ханина. Анализировали значения медиан (Ме) и величин интерквартильного размаха (р25-р75). Межгрупповой анализ выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь характеристик устанавливали с помощью корреляционного анализа по Спирмену (rs), статистически достоверным принимали уровень различий при $p<0,05$ (программа «Statistica 8.0»).

По методике Хорна-Остберга выделили студентов, которые соответствовали наиболее распространенному среди жителей городов биоритмотипу – «голубь», или аритмик. Установили, что у юношей данного биоритмотипа медиана длительности ИМ была достоверно короче (53,27 с; $p=0,002$), чем у девушек 1-го (56,78 с) и 3-го (56,92 с) курсов. При этом медианы длительности ИМ между группами студенток разного возраста достоверно не отличались. Анализ состояния тревожности у студентов-аритмиков разного пола и возраста по шкале Спилбергера-Ханина показал, что уровень СТ был высоким у девушек (1 курс – СТ=47,0; 3 курс – СТ=48,0), а уровень ЛТ был высоким только у студенток, обучающихся на 3-м курсе (ЛТ=46,0). Значения СТ и ЛТ у юношей были умеренными и достоверно более низкими, чем у девушек (U-критерий, $p=0,000$). Состояние тревоги по Тейлору во всех подгруппах соответствовало среднему уровню с тенденцией к высокому. У девушек уровень тревоги был достоверно выше, чем у студентов мужского пола (U-критерий, $p=0,01$). Результаты корреляционного анализа обнаружили различия во влиянии уровня тревожности и тревоги студентов-аритмиков разного пола и возраста на их способность ко внутреннему счёту времени. У студенток 1-го курса ИМ была взаимосвязана с ЛТ, СТ и с уровнем тревоги по Тейлору, все связи были обратными, тесными и достоверными ($-0,45 < r < -0,72$; $0,01 < p < 0,0004$). У студенток 3-го курса установили только одну взаимосвязь между ИМ и уровнем ЛТ ($r=-0,42$; $p=0,04$). Взаимосвязь ИМ с уровнем тревожности и тревоги в группе юношей не выявили.

Таким образом, независимо от пола и возраста, длительность индиви-

дуальной минуты протестированных студентов-аритмиков свидетельствовала об их низкой реактивности на учебный стресс. К более старшему курсу обучения только личностная тревожность влияла на степень реактивности к стрессу у лиц женского пола. У студенток младшего возраста с высоким уровнем тревоги и тревожности имело место более выраженное напряжение адаптационных процессов, чем у девушек старшего возраста.

Литература:

1. Апарин И.В. Особенности функциональной асимметрии мозга у студентов с различными хронотипами // СтРИЖ. – 2015. – Т.2, №2. – С. 1-3.

Середа Елизавета Владимировна
E-mail: liza.sereda.98@mail.ru

Возрастные изменения дыхательного поведения и электрических характеристик дофаминергических нейронов моллюска *Lymnaea stagnalis*

А. В. Сидоров, А. А. Ю. ЭльРахал

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Изменение деятельности функциональных систем организма с течением времени является неизбежной характеристикой онтогенеза. Оно реализуется как за счёт морфологических, так и функциональных перестроек на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях организации. Для оценки возрастных сдвигов электрических характеристик мембранны, определяющих функционирование нервных клеток, широко используются различные модельные нейробиологические объекты, включая беспозвоночных с их весьма подробно изученной организацией нервных центров. В связи с этим целью данной работы было выявить клеточные механизмы, определяющие формирование дыхательного ритма в центральной нервной системе моллюска *Lymnaea stagnalis* у животных разного возраста.

Животные были разделены на три условные возрастные группы: «молодые» ($n=11$), «зрелые» ($n=15$) и «старые» ($n=5$) с расчётым возрастом 33 ± 2 , 46 ± 4 и 53 ± 4 недели соответственно. Для каждой из групп, персонально по каждой особи, была проведена оценка лёгочной респирации (частота дыхания, общая длительность и длительность отдельного дыхательного акта), а также электрических характеристик (частота импульсации, уровень потенциала покоя, вольт-амперная характеристика, временные и амплитудные характеристики спонтанных потенциалов действия) интегрированного в респираторную сеть гигантского дофаминергического ней-

рона правого педального ганглия (R.Pe.D.1).

Установлено, что по мере старения отмечается прогрессивное возрастание общей длительности лёгочного дыхания, выражющееся в увеличении как его частоты, так и протяжённости отдельного респираторного акта. С возрастом выявляется деполяризация мембранны ($r=-0,54$) нейрона R.Pe.D.1 на фоне возрастания частоты его спонтанной импульсации ($r=0,39$). Для моллюсков младшей возрастной группы отмечен сдвиг кривой вольт-амперной характеристики влево, в области отрицательных токов, что способствует поддержанию тормозного контроля в отношении «молодых» нейронов R.Pe.D.1 со стороны других клеток сети посредством активации тормозных синаптических входов. В условиях блокады химической синаптической передачи, при использовании бескальциевого раствора Рингера, указанный характер возрастных изменений электрической активности R.Pe.D.1 сохранялся лишь в отношении потенциала покоя ($r=-0,45$), но не частоты генерации потенциала действия ($r=0,06$), что указывает на изменение характера межнейронных взаимодействий в дыхательной сети. Увеличение длительности фаз де- и реполяризации спонтанных потенциалов действия R.Pe.D.1 отмечено для «зрелых» и «старых» особей, что позволяет предполагать возрастную модификацию функционирования ионных каналов, ответственных за формирование и генерацию электрических сигналов нервными клетками. При этом амплитудные характеристики спайка (общая амплитуда, амплитуды порога и следовой гиперполяризации) статистически достоверно не различались у животных «крайних» возрастных групп.

Наблюдаемые с возрастом изменения электрической активности нейрона R.Pe.D.1 служат для реализации стереотипного комплекса дыхательного поведения *Lymnaea stagnalis* с новоприобретёнными характеристиками, обеспечивая, тем самым, оптимальный приспособительный результат, направленный на удовлетворение потребностей организма моллюска в кислороде.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (задание 1.08).

Сидоров Александр Викторович
E-mail: Sidorov@bsu.by

Модуляция гормонов симпатаоадреналовой и ренин-альдостероновой систем в крови и слюне в условиях эмоционального стресса

Л. Н. Смелышева, Е. В. Захаров, А. П. Кузнецов, Н. А. Артенян, Н. В. Сажина, Г. А. Ковалева

Курганский государственный университет

При реализации стресс-реакции в организме могут возникать как физиологические, так и патологические изменения. Симпатаоадреналовая и ренин-альдостероновая системы участвуют в адаптации организма при эмоциональном стрессе. Слюнные железы выделяют из крови в состав слюны различные вещества и обладают выраженной рекреторной способностью, которая зависит от свойств этих веществ, их концентрации в крови, а также проницаемости гематосаливарного барьера. Саливадиагностика является методом экспресс-диагностики. Было установлено, что содержание в плазме крови гормонов симпатаоадреналовой системы в условиях фоновой нагрузки не имели различий, связанных с тонусом вегетативной нервной системы, в отличие от гормонов ренин-альдостероновой системы, содержание которых зависело от тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Обнаружено, что содержание в слюне исследуемых гормонов (САС и РАС) в разной степени отличается от уровня в сыворотке крови, и зависит от тонуса вегетативной нервной системы. Высокие коэффициенты проницаемости гематосаливарного барьера характеризуют рекреторный механизм поступления гормонов из крови в слюну. Низкие значения адреналина, норадреналина, ренина и альдостерона в составе смешанной слюны обусловлены состоянием парасимпатического отдела ВНС. В случаях преобладания симпатического тонуса содержание норадреналина в слюне выше, чем в крови. При эмоциональном стрессе увеличивалась рекреция исследуемых гормонов. Парасимпатический тонус ассоциирован с низкими значениями как катехоламинов, так и гормонов РАС в составе смешанной слюны, при этом у лиц с доминированием симпатического отдела содержание норадреналина в слюне выше, чем в сыворотке крови. Стress-индцированные показатели катехоламинов в плазме крови оставались на уровне фоновых значений и не были связаны с исходным тонусом ВНС. В составе смешанной слюны фоновые межгрупповые различия сохранялись и в условиях эмоционального напряжения при росте количественных показателей. Для ренина и альдостерона показатели имели качественные изменения, связанные с типом вегетативного регулирования. Минимальные значения ренина ассоциированы с ваготонусом, а альдостерона с высоким тонусом симпатического отдела.

Рекреция исследуемых веществ увеличивалась в условиях эмоционального стресса, когда вагусный компонент определяется объемом слюны и увеличением дебита катехоламинов и ренина при минимальных

межгрупповых различиях и максимальных различиях альдостерона. Симпатический тонус ассоциирован со снижением саливации. Метод саливадиагностики перспективен в оценке системы РАС и САС, поскольку позволяет выявить индивидуальные различия в содержании катехоламинов, ренина и альдостерона в зависимости от типа вегетативного регулирования, определяет эффективность профилактических мероприятий, направленных на характеристику стресс-реакции.

Смелышева Лада Николаевна
E-mail: vip.smelysheva@mail.ru

Влияние гена *Tas1r3* на морфологию островковой ткани поджелудочной железы мыши

Е. А. Созонтов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Белок мембранных вкусовых рецепторов T1R3, лигандами которого являются сладкие вещества и некоторые аминокислоты, кодируется геном *Tas1r3* и экспрессируется помимо вкусовых клеток ротовой полости в энтероэндокринных клетках кишечника, β - и α -клетках поджелудочной железы, а также адипоцитах, что предполагает его роль как метаболического регулятора, интегрирующего потребление и метаболизм. Мыши, нокаутированные по данному гену, демонстрируют изменение толерантности к глюкозе, пищеварению и инсулину, и имеют увеличенную массу жира [1], что напоминает признаки метаболического синдрома, для которого помимо всего характерны изменения в строении островковой ткани поджелудочной железы. Можно предположить, что отсутствие экспрессии T1R3 повлияет на структуру и функциональное состояние клеток островковой ткани. Для проверки этой гипотезы сравнивались самцы мышей двух линий: C57BL/6J (B6), в качестве контроля, и линии с делецией гена *Tas1r3* (B6-*Tas1r3*КО) [1], возрастом 7–9 месяцев. Образцы поджелудочной железы фиксировали 10% формалином и после дегидратации заключали в парафиновые блоки. Изготовленные срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопии срезов для каждого животного исследовали не менее 30 островков, измеряя с помощью программного пакета ImageJ площадь островка, рассчитывая относительную площадь островков и отношение суммарной площади островков на срезе к площади неостровковой ткани (плотность). Для определения уровня апоптоза клеток проводили иммунноокрашивание на каспазу-3 стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом с использованием поликлональных ан-

тител ab13847 (1:300, «Abcam», Великобритания) и докрашиванием ядер гематоксилином. Уровень апоптоза оценивался как отношение площади островковой ткани, окрашенной на каспазу-3, к площади всего островка.

По сравнению с диким типом, у мышей линии B6-Tas1r3KO все исследованные параметры были значимо ниже: плотность островков и относительная площадь островковой ткани (на 50%), средняя площадь островка, уровень апоптоза. Поскольку в рамках нормы процессы апоптоза и пролиферации компенсируют друг друга, пониженный апоптоз у ген-нокаутов может свидетельствовать о снижении пролиферативной активности ткани и её обновления в целом. Несмотря на выявленную нами ранее у мышей линии B6-Tas1r3KO увеличенную массу висцерального жира [1], в настоящем исследовании мы не наблюдали характерного для алиментарного ожирения увеличения размера островка, которое обычно сопровождается усилением апоптоза. Выявленное нами уменьшение плотности островков и отсутствие их гипертрофии у мышей B6-Tas1r3KO отличается от описанных для грызунов последствий метаболического синдрома и более соответствует патоморфологическим признакам, характерным для человека.

Таким образом, отсутствие функции ключевого гена *Tas1r3* димерного мембранныхого рецептора нутриентов приводит к дистрофии островковой ткани, соответствующей признакам метаболического синдрома у человека [2].

Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00121.

Литература:

1. Муровец В. О., Созонтов Е. А., Андреева Ю. В., Хропычева Р. П., Золотарев В. А. Влияние рецепторного белка T1R3 на глюконеогенез и жировой обмен у мышей // Росс. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2016. Т. 102. № 6. С. 668—679.
2. Муровец В. О., Созонтов Е. А., Зачепило Т. Г. Влияние вкусового рецепторного белка T1R3 на развитие островковой ткани поджелудочной железы мыши // Докл. Акад. Наук. 2019. Т. 484. №1. С. 117—120.

*Созонтов Егор Андреевич
E-mail: egorgius@yandex.ru*

Программное обеспечение психофизических экспериментов

С. Д. Солнушкин, В. Н. Чихман, В. М. Бондарко, М. В. Данилова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Проведение психофизических экспериментов по исследованию механизмов зрительного восприятия сегодня невозможно без информационных технологий. На базе компьютера осуществляют синтез и предъявле-

ние изображений-стимулов, а также регистрацию ответов наблюдателей с помощью клавиатуры, мыши или кнопочного пульта. В качестве стимулов чаще всего используют изображения, хранящиеся в цифровом виде в памяти компьютера и предъявляемые испытуемым на дисплее. Зрительные стимулы получают дискретизацией изображений натуральных сцен или синтезируют методами цифровой обработки изображений.

Разработано проблемно-ориентированное программное обеспечение для психофизических экспериментов по исследованию некоторых механизмов зрительного восприятия, например, восприятия неполных изображений, предъявляемых в условиях маскировки или низкого контраста, выявления роли внимания при краудинг-эффекте, изучения геометрических зрительных иллюзий (Каниши, Геринга, Оппель-Кундта), изучения инвариантности восприятия к изменению размера и др.

Разработанные программные модули реализованы в среде Windows, поскольку это широко распространенная операционная система, для которой существуют многочисленные приложения. При этом учитывалось, что в Windows взаимодействие программных и аппаратных модулей обеспечивают встроенные в систему обработчики событий. Windows не является операционной системой реального времени, в любой момент компьютер под ее управлением может выполнять служебные процессы. Поэтому применяли управление уровнем приоритета для программ обслуживания эксперимента, выполняя их в Ring0 со своей лестницей уровней приоритета (IRQL). При разработке программ учитывались характеристики используемого оборудования, например, длительность предъявления тестового изображения на мониторе согласовывалась с параметрами кадровой развертки. При малом времени предъявления стимулов (десятки миллисекунд) недопустимо применение стандартного компонента «Timer», поэтому нами использованы обработчики интервалов времени библиотеки DirectX. Разработанные программные модули характеризуются одинаковой структурой ядра, которое обеспечивает формирование цифровых баз данных, хранящих информацию об испытуемых, тестовых изображениях, параметрах их предъявления и ответы испытуемых на предъявления стимулов. Разработана структура таблицы цифровой базы изображений-стимулов, в полях которой хранятся ссылки на blob-объект (binary large object), т. е. изображение. Таблица содержит файл-ориентированные поля. Этим обеспечивается более быстрый поиск по базе, а затем извлечение изображений. Кроме того, такая структура препятствует возникновению «мертвых» зон в памяти («дырок») при удалении ненужных blob-полей. Специфика разработанных программ также заключается в реализации метода полутонового сглаживания с использованием технологии Full Screen Anti-Aliasing (FSAA), что обеспечивает качественное изображение геометрических примитивов, без «зазубрин» пикселизации, которые наблюдаются при стандартном подходе, низком разрешении монитора и малой

дистанции наблюдения. Управление «антиалиасингом» осуществляется с помощью средств библиотеки GDI+.

На базе разработанных программных средств были проведены психофизические эксперименты, например, по изучению краудинг-эффекта с предъявлением стимулов в виде колец Ландольта в центре поля зрения и на периферии в окружении дистракторов; изучению иллюзии Геринга, параллельно проведены исследования иллюзии наклона, оценки вертикальной составляющей наклонных линий и процесса интерполяции точек, расположенных на «веере Геринга».

Солнушкин Сергей Дмитриевич
E-mail: chikhmanvn@infran.ru

Реакции мышц при пассивных циклических движениях в суставах рук и ног у доношенных и недоношенных младенцев первого года жизни

И. А. Солопова¹, Д. С. Жванский¹, И. Ю. Долинская², В. А. Селионов¹, Е. С. Кешиян³

¹Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, ²Московский физико-технический институт, ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Москва

Мышечный тонус ребенка на первом году жизни представляет собой один из главных критериев состояния нервной системы и организма в целом. Реакции мышц младенца на раннем этапе его двигательного развития на их пассивное сокращение (реакции укорочения, РУ) или удлинение (реакции на растяжение, РР) могут быть связаны с изменением тонуса (Сафонов В.А., 2016). В данной работе мы исследовали возникновение и характеристики РУ и РР при пассивных циклических сгибаниях/разгибаниях в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах, а также в локтевых суставах у 50 здоровых доношенных и у 31 недоношенного младенца в возрасте от 2 недель до 12 месяцев. У большинства младенцев в ответ на пассивные движения в суставах были обнаружены РУ, хотя РР наблюдался гораздо чаще, чем РУ и был больше по амплитуде и длительности. Как РУ, так и РР значительно чаще наблюдались в мышцах рук, чем в мышцах ног. Для доношенных младенцев процент появления РУ (по отношению к общему количеству отклонений) был наибольшим в возрастной группе 3–6 месяцев и существенно снижался к 9–12-месячному возрасту для большинства исследованных мышц. Сходные изменения были характерны и для РР, в основном для мышц бедра.

У недоношенных младенцев в скорректированном возрасте 3–6 месяцев процент возникновения РУ в мышцах бедра был существенно большим, чем у доношенных младенцев. Результаты предполагают, что в процессе двигательного развития младенца на первом году жизни происходит постепенный переход от простой рефлекторной активности мышц на внешние воздействия к повышению влияния высших отделов ЦНС на эти реакции. Это влияние может приводить к изменению возбудимости мотонейронов спинного мозга, и, в свою очередь, изменять тоническое состояние мышц и их реакции на внешние возмущения. Полученные результаты могут стать базисом для диагностики нарушений мышечного тонуса при формирующихся двигательных нарушениях у ребенка первого года жизни.

Работа осуществлялась при поддержке РФФИ № 18-015-00187.

Литература:

1. Сафонов В.А. Мышечный тонус. ИПЦ Маска. Москва, 2016.

*Солопова Ирина Александровна
E-mail: solopova@iitp.ru*

Графическая и экспериментальная модели реверберации, полученные с помощью электрических синапсов

О. С. Сотников, С. С. Сергеева, Н. М. Парамонова*

*Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, *Институт эволюционной биохимии и физиологии им И.М. Сеченова РАН; Санкт-Петербург*

Проанализировав убедительные электрофизиологические данные, свидетельствующие о наличии циркулярной реверберации в нервной системе, основой которой являются нервные электрические контакты, мы решили более детально проанализировать некоторые варианты функций сетей, влияющих на электрические свойства проводников. Было решено на реальной нервной системе мозга пиявки (брюшной нервный ганглий) воспроизвести реверберацию импульса, а с помощью графического моделирования двух щелевых контактов между двумя аксонами показать возможные механизмы формирования реакции реверберации. С этой целью мы впервые решили создать *de novo* электрические синапсы и их цепочки между мембранными нервных клеток в электрофизиологическом эксперименте.

Электронно-микроскопические исследования выявили, что с помощью специфической обработки протеолитическими ферментами различных нервных структур: вегетативных ганглиев лягушки, крысы и мозга пиявки

впервые удается получить множественные электрические синапсы, связывающие нервные клетки и их волокна между собой. Эксперименты, проведенные с протеолитическими ферментами, продемонстрировали возможность создания модели «нового мозга» с исключительными функциями, в нашем случае – мозга с преимущественно электрическими синапсами.

Электрофизиологические исследования, проведенные на мозге пиявки, показали, что множественные электрические синапсы, возникшие в нервном ганглии пиявки при обработке слабым раствором проназы, приводят к формированию нервной клеткой Ретциуса реакции реверберации и при спонтанной импульсной активности и при раздражении. Множественные реверберационные спайки, зарегистрированные от нейрона, не блокируются при замене в физиологическом растворе, омывающем весь ганглий, ионов кальция на ионы магния, а, следовательно, появление реверберации может быть связано исключительно с электрическими, а не химическими синапсами.

Путем графического моделирования выявлены способы образования импульсной реверберации (кратковременной памяти нейронов). Впервые доказано, что наличие двух щелевых контактов между двумя аксонами не вызывает дополнительной импульсной активности, но преодоление одиночным импульсом третьего электрического синапса превращает нервный спайк во много повторяемый реверберационный ответ – до семи последовательных ритмических импульсов в обе стороны от электрического синапса. Все «обратные» спайки могут быть заблокированы одним химическим синапсом, так как он не обеспечивает противоположного направления тока. Механизм импульсной реверберации многими авторами связывается с процессами рабочей, сетевой, ментальной, знаковой, краткосрочной памяти. В основе реверберации и распространения следов памяти, по-видимому, лежат общие, но недостаточно изученные молекулярно-клеточные механизмы. Реверберация сенсорно-вызванных паттернов может участвовать в явлениях обучения. Мы имеем основание надеяться, что в юбилей И.П. Павлова нам удастся, копируя павловское подкрепление электрическими синапсами, удлинить короткую память мозга.

Сотников Олег Семенович
E-mail: ossotnikov@mail.ru

Развитие двигательных и коммуникативных навыков у детей с синдромом Дауна в рамках программы абилитации и социальной адаптации

Э. И. Столярова, Е. В. Шамро

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Известно, что интенсивные занятия в раннем возрасте в сочетании с пластичностью развивающегося организма приводят к положительным результатам в абилитации детей с нарушениями развития, в том числе детей с синдромом Дауна [1]. Типичными проявлениями дизонтогенеза таких детей являются: замедленное и гетерохромное физическое развитие; недостаточность постурального контроля, сниженный мышечный тонус; статичность и однотипность двигательного поведения; преобладание симметричных образцов движения [2]. Поэтому первичной задачей ранних абилитационных мероприятий выступает формирование базовых двигательных навыков, способствующее развитию коммуникативного поведения [3]. Исследование этих процессов проведено в отделении раннего вмешательства Центра социальной реабилитации инвалидов и детей инвалидов Калининского района Санкт-Петербурга с участием 47 детей с синдромом Дауна от 1,5 месяцев до 3 лет. Динамика развития двигательных и коммуникативных навыков оценивалась в основной группе наблюдения (18 детей в возрасте от 5,5 месяцев до 3 лет; 9 мальчиков и 9 девочек). В начале измерений у всех детей отмечались: несформированность базовых движений, общая гипотония, нарушения крупной и тонкой моторики, недостаточный объем и концентрация внимания, особенности строения артикуляторного аппарата (маленький рот, увеличенный язык, неправильная форма зубов, мышечная гипотония звукопроизводящего аппарата), общее несоответствие уровня развития биологическому возрасту. Периодическая оценка навыков проводилась с применением ОДН-теста, теста «полоса препятствий», шкал KID, RCDI-2000, Матрицы общения, а также данных аудиторского и инструментального анализа вокализаций.

В результате исследования выделены особенности формирования моторных функций детей с синдромом Дауна, описаны средства их невербальной коммуникации в доречевой период, выявлена корреляция в динамике развития двигательных и коммуникативных навыков. Показано, что: невербальные средства общения выступают основным способом коммуникации детей с синдромом Дауна вплоть до трехлетнего возраста; начальными навыками освоения вербальной речи более успешно овладевают дети, способные концентрировать внимание; для ряда детей более целесообразно освоение средств дополнительной или альтернативной коммуникации [1].

Полученные данные подтвердили положительное влияние физической терапии и программы абилитации на успешность социальной адаптации

детей с синдромом Дауна и их подготовленность к посещению детского сада на общих основаниях или по программам инклюзивного образования. Материалы исследования и опыт комплексной оценки показателей развития детей с синдромом Дауна могут быть использованы в практике абилитации и реабилитации детей раннего возраста, при анализе отсроченных результатов реализации реабилитационных мероприятий, при создании развивающей среды для формирования двигательных, коммуникативных и когнитивных навыков у детей с синдромом Дауна в дошкольных образовательных учреждениях.

Литература:

1. Альтернативная и дополнительная коммуникация в работе с детьми и взрослыми, имеющими интеллектуальные и двигательные нарушения, расстройства аутистического спектра. Сборник статей (ред.-сост. В. Рыскина). СПб: «Скифия», 2016. 288 с.
2. Лаутеслагер П. Двигательное развитие детей раннего возраста с синдромом Дауна. Проблемы и решения. М.: «Монолит», 2003. 344 с.
3. Баранова Н.Ю. Программы раннего вмешательства для детей с синдромом Дауна /Нет «необучаемых» детей. Книга о раннем вмешательстве/ СПб: КАРО, 2006. С.126–148.

Столярова Эльвира Ивановна
E-mail: elvirast74@gmail.com

Поверхностное и эпикардиальное ЭКГ-картирование у крыс с моно-корталиновой моделью легочной гипертензии

О. В. Суслонова¹, С. Л. Смирнова¹, И. М. Рощевская²

¹ФИЦ «Коми научный центр» Уральского отделения РАН, Сыктывкар; ²Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина

Проблема легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) на сегодняшний день остается нерешенной. ЛАГ – патофизиологическое состояние, характеризующееся постепенным повышением сосудистого сопротивления и давления крови в легочной артерии, что приводит к развитию тяжелой правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. Специфичные механизмы развития правожелудочковой недостаточности, вторичной к легочной гипертензии остаются неясными [1]. Одной из распространенных экспериментальных моделей для изучения гипертрофии правого желудочка и сердечной недостаточности является монокорталиновая модель [2], характеризующаяся токсическим повреждением периферических сосудов легких и других органов: почек, печени и сердца. Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар. Животных наркоти-

зировали золетилом (3,5 мг/100 г массы тела животного) внутримышечно. ЛАГ вызывали введением однократной дозы монокроталина – МКТ (80 мг/кг массы тела животного; «Sigma-Aldrich», Germany) подкожно. Исходно и через месяц после введения препарата кардиоэлектрические потенциалы регистрировали от 64 подкожных игольчатых электродов, равномерно распределенных вокруг грудной клетки животного и двух эпикардиальных матриц (каждая матрица состояла из 32 электродов), расположенных на вентральной и дорсальной поверхностях сердца. По окончании эксперимента изготавливали гистологические срезы сердца и легких. У 87% крыс после введения МКТ выявлена гипертрофия правого желудочка и у 13% – дилатация правого желудочка. На срезах легких обнаружены: альвеолярный отек, гипертрофия стенок легочных артерий, очаговая инфильтрация легких. У крыс с монокроталин-индуцированной ЛАГ в период деполяризации желудочков показаны значимые изменения амплитудно-временных параметров кардиоэлектрического поля (КЭП) на поверхности тела сердца по сравнению с исходным состоянием: увеличение длительности первой инверсии областей кардиопотенциалов, увеличение максимальной амплитуды положительного и отрицательного экстремумов, увеличение времени достижения экстремумами своих максимальных значений и общей длительности деполяризации. В период репополяризации желудочков у крыс с экспериментально вызванной ЛАГ показано увеличение амплитуды положительного экстремума и времени достижения положительным и отрицательным экстремумами своих максимальных значений. У крыс с МКТ-индуцированной ЛАГ анализ хронотопографических карт активации эпикарда показал изменение характера распространения возбуждения и увеличение общей длительности деполяризации желудочков сердца. Показано электрофизиологическое ремоделирование миокарда у крыс с МКТ-индуцированной ЛАГ, которое приводит к значимым изменениям в распространении возбуждения по эпикарду желудочков сердца и достоверным различиям амплитудно-временных параметров КЭП на поверхности тела по сравнению с контролем.

Работа выполнена при финансовой поддержке комплексной программы развития УрО РАН 18-7-4-11.

Литература:

1. Voelkel N.F. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure // Circulation. 2006. Vol. 114, № 17. P. 1883-1891.
2. Morimatsu Y. Development and characterization of an animal model of severe pulmonary arterial hypertension // J. Vasc. Res. 2012. Vol. 49, № 1. P. 33-42.

*Суслонова Ольга Владимировна
E-mail: evgeniu2006@inbox.ru*

Роль внегипоталамического кортиколиберина в негативных эффектах неонатальной терапии глюокортикоидами на формирующийся головной мозг

Е. В. Сухарева^{1,2}, Е. В. Шабурова^{1,2}, Д. А. Ланшаков^{1,2}, В. В. Булыгина¹, Т. С. Калинина^{1,2}, Н. Н. Дыгало^{1,2}

¹ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН; Новосибирск; ²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Глюокортикоидная терапия широко применяется в перинатальной медицине для предотвращения осложнений, связанных с гипоксией при преждевременных родах. При этом такая терапия гормонами стресса вызывает гибель нейронов и нарушает развитие мозга. Неонатальное введение дексаметазона – синтетического глюокортикоида изменяет функцию норадренергической системы мозга вплоть до взрослого возраста. При этом отказаться от данной терапии в настоящее время невозможно, поэтому важной задачей является поиск путей ослабления негативных эффектов глюокортикоидов. Возможным решением данной проблемы может являться блокада механизмов, связанных с реализацией эффектов стресса в мозге, важным участником которых является кортиколиберин (CRH). В формирующемся головном мозге CRH экспрессируется на высоком уровне в голубом пятне (LC) ствола мозга – скоплении тел норадренергических нейронов. CRH является регулятором как гормональной (в гипоталамусе), так и нейрональной (в качестве нейротрансмиттера специфической системы нейронов) стрессорной реакции во многих отделах головного мозга. Известное антистрессорное влияние блокаторов рецепторов CRH позволяет ожидать и возможное защитное действие этих препаратов на формирующийся мозг.

Целью работы явилось исследование роли системы внегипоталамического кортиколиберина (CRH) и его рецепторов (CRHR1, CRHR2) в формировании норадренергической системы мозга, в частности, в изменении экспрессии тирозингидроксилазы (ТГ) – ключевого фермента синтеза норадреналина после неонатальной глюокортикоидной терапии.

В результате было показано, что подкожное введение дексаметазона (0,2 мг/кг) на третий день жизни крысят приводит к постепенному увеличению экспрессии гена CRH, достигающего максимума через 4 часа после инъекции, а через 6 часов наблюдается полное восстановление исходного уровня мРНК. Экспрессия гена ТГ нарастала к 6-му часу после введения дексаметазона 3-дневным крысятам, и этот эффект сохранялся через 24 часа после воздействия. Предварительная блокада рецепторов CRH – введение в боковые желудочки как антагониста CRHR1, 50 нг/мкл, так и антисаувагина-30 (антагониста CRHR2, 2 мкг/мкл), предотвратила повышение уровня мРНК ТГ че-

рез 6 часов после введения дексаметазона в стволе мозга неонатальных крысят. Таким образом, превентивное использование антагонистов рецепторов CRH перед глюокортикоидной терапией может копировать нежелательные последствия назначаемой по жизненным показателям гормонотерапии.

Работа поддержана грантами РФФИ 18-44-543013, 18-315-20028.

Сухарева Екатерина Викторовна
E-mail: evsukhareva@mail.ru

Преднастройка позы для восприятия: постуральные реакции в ожидании слуховой информации о движении*

О. П. Тимофеева, И. Г. Андреева, А. П. Гвоздева, Е. В. Боброва*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, *Институт физиологии им И.П. Паэлова РАН; Санкт-Петербург*

Одной из форм позного контроля является преднастройка позы – изменение положения тела, предшествующее произвольному движению. Согласно нашим представлениям, восприятие движения внешних объектов и чувство самодвижения имеют единые центральные механизмы (Андреева, 2017). Принятие решения о том, что именно движется, возникает на основе согласованной (или рассогласованной) информации всех модальностей, которые дают информацию о пространстве и схеме тела. В данном исследовании была выполнена проверка гипотезы о том, что вертикальная поза человека может изменяться при ожидании слуховой информации о движении. Приближение и удаление источников звука моделировали линейными изменениями амплитуды и частоты в последовательностях тональных импульсов, параметры которых выбраны по результатам работы (Вартанян, Андреева, Мазинг, Маркович, 1999). Движущиеся и неподвижные (контрольные) звуковые образы имели сходные временные, амплитудные и спектральные характеристики. Испытуемые находились на стабилометрической платформе и пассивно прослушивали звуковые образы в условиях свободного поля с динамика, который располагался на расстоянии 2 метров. Время ожидания звуковой стимуляции было одинаково во всех стойках и известно испытуемому. Была обследована группа из 16 взрослых здоровых испытуемых (9 мужчин и 7 женщин) с нормальным слухом. Анализировали колебания центра давления тела в течение 40 с до звуковой стимуляции и 16 с во время нее. Записи стабилограммы были разделены на фрагменты по 8 с. Для каждого фрагмента были определены характеристики колеба-

ний центра давления тела – площадь и коэффициент сжатия эллипса, а также вдоль сагиттальной оси оценивали длину траектории, среднюю линейную скорость, смещение и разброс положения центра давления. Выявлены постуральные реакции в ожидании слуховой информации о движении. Они проявлялись в интервалах 8–16 с перед началом стимуляции всех типов, в большей степени они были выражены для движущихся звуковых образов. В эти интервалы времени центр давления испытуемого смещался назад на 1–3 мм по сравнению с начальными периодами ожидания, уменьшался разброс, характеризующий вариабельность положения центра давления по сагиттальной оси. Наряду с этим уменьшалась длина траектории центра давления и площадь эллипса, характеризующая рабочую площадь опоры испытуемого. Совокупность изменений этих показателей свидетельствует о повышении устойчивости вертикальной позы человека в интервалы времени, непосредственно предшествующие звуковой информации о движущихся и неподвижных источниках звука в условиях свободного поля.

Работа поддержана средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2020 (темы № AAAA-A18-118013090245-6 и № 0134-2014-0003).

Литература:

Андреева И.Г. Слуховая адаптация к движению: межсенсорный аспект. Сенсорные системы 31(2): 103–115. 2017.

Вартанян И.А., Андреева И.Г., Мазинг А.Ю., Маркович А.М. Моделирование фронтального приближения и удаления звукового источника. Авиакосмическая и экологическая медицина. 33(5):36-40. 1999.

*Тимофеева Ольга Петровна
E-mail: drolli@inbox.ru*

Формирование рассудочных понятий и синтез сформированных понятий у макак и 4–5-летних детей при использовании геометрических фигур в качестве стимулов

Д. Л. Тихонравов¹, И. Ю. Голубева²

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, ²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург

В современной зарубежной научной литературе возрастает интерес к сравнительным исследованиям. Известно значительное количество работ, посвящённых изучению синтеза эмпирических представлений, ведущего к формированию эмпирических рассудочных понятий у животных

и человека. Однако не существует работ, посвящённых исследованию синтеза уже сформированных эмпирических понятий, ведущего к образованию априорной идеи наивысшей когнитивной функции (разума) о конкретной группе предметов. Нет ни теоретического, ни практического подхода к изучению этого синтеза уже сформированных понятий. Целью настоящего сравнительного исследования являлся поиск и изучение универсальных филогенетических основ синтеза уже сформированных эмпирических понятий, ведущего к образованию априорной идеи разума о конкретной группе предметов у макак резусов и 4–5-летних детей. Для достижения цели исследования нами был специально разработан оригинальный психологический подход (Tikhonravov 2014), с помощью которого выполнялись 3 основные задачи. 1-ая задача: формирование или актуализация понятия большего или меньшего размера у испытуемых при одновременном предъявлении 4-х плоских или объёмных фигур. 2-ая задача: формирование или актуализация понятия объёмного или плоского предмета среди 4-х фигур одного размера (малого, среднего или большого), которые предъявлялись одновременно. Для получения подкрепления при формировании обоих понятий испытуемым необходимо было выбрать фигуру, отличную от 3-х других в пробе. 3-я задача: тестирование синтеза двух сформированных эмпирических понятий, ведущего к образованию априорной идеи разума о конкретной группе предметов у макак и детей, путём сравнения количества проб, необходимых для однократного достижения или превышения 70%-го уровня правильной реализации в задачах на формирование двух понятий по отдельности с таковым количеством проб при синтезе этих двух понятий. Результаты по реализации первых двух задач показали, что скорости формирования понятий большего/меньшего размера и объёмной/плоской формы внутри выборок не отличаются как у макак, так и у детей. Дети формировали данные понятия в 2 раза быстрее макак. При реализации третьей задачи было показано, что в зависимости от участия воображения, синтез двух сформированных понятий можно подразделить на два типа: i. примитивный синтез понятий, результат которого уже был воспринят в ходе предыдущего опыта при образовании отдельных понятий (участие воображения необязательно); ii. собственно разумный (творческий) синтез понятий, результат которого необходимо создать при помощи воображения. Результаты исследования показали, что макаки обладают только примитивным синтезом понятий (Tikhonravov and Dubrovskaya, 2016). В отличие от макак, дети в возрасте 4–5 лет обладают обоими типами синтеза понятий. Разработанный подход и полученные с помощью него результаты могут быть использованы педагогами и психологами в яслях, детских садах и младших классах школы для улучшения методики учебно-воспитательной работы и воспитания творческой личности ребёнка.

Литература:

Tikhonravov D.L., 2014. Can primates form the empirical ideas of the elementary reason that is the highest cognitive function according to Immanuel Kant? Тезисы докладов Шестой международной конференции по когнитивной науке. Калининград. 23-27 июня. С.97–99.

Tikhonravov D.L. and Dubrovskaya N.M., 2016. Can rhesus monkeys synthesize the empirical notions of the understanding into the aprioristic idea of the reason about a concrete object? Тезисы докладов Седьмой международной конференции по когнитивной науке. Светлогорск. 20–24 июня. С.77–78.

Тихонравов Дмитрий Леонидович
E-mail: d_tikhonravov@yahoo.com

Регуляция процессов обновления клеток и регенерации органов и тканей

В. А. Ткачук

Институт регенеративной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Важнейшую роль в поддержании клеточного состава тканей и их восстановлении после повреждения играют стволовые клетки в сочетании с их микроокружением (нишой). В большинстве тканей организма человека необходимым компонентом таких ниш являются мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК). Эти клетки могут регулировать пролиферацию, мобилизацию и дифференцировку тканеспецифичных стволовых клеток. Вместе с тем, МСК дают начало определенным типам клеток. Важнейшими системными регуляторами активности стволовых клеток, в том числе и их способности к направленной дифференцировке, могут являться гормоны, метаболиты и нейромедиаторы, поступающие из кровотока и нервных окончаний. Стволовые клетки чрезвычайно гетерогенны в отношении способности отвечать на гормональный стимул, поэтому для получения дефинитивных результатов нами были разработаны подходы, обеспечивающие регистрацию событий в одиночных клетках. С помощью такого подхода нами был обнаружен уникальный для постнатальных стволовых клеток механизм повышения чувствительности МСК к норадреналину при повторном действии того же гормона: происходит переключение внутриклеточной сигнализации с цАМФ-зависимой на кальций-зависимый путь передачи сигнала. Установлена взаимосвязь между способностью МСК к рецепции гормонов и нейромедиаторов и выбором пути их дифференцировки в адипогенном и остеогенном направлениях; с помощью секвенирования РНК в одиночных клетках выявлены субпопуляции, различающиеся по способности к рецепции гормонов и нейромедиаторов.

диаторов, а также субпопуляции клеток, коммитированных в адипогенном и остеогенном направлениях; с помощью анализа состава кондиционированной среды МСК, обработанных гормонами или нейромедиаторами, и выявления ее компонентов, определяющих чувствительность МСК к действию гормонов, установлен вклад секреторной активности МСК в регуляцию их способности рецептировать гормоны и нейромедиаторы.

Основным доказанным механизмом участия МСК в восстановлении тканей оказалась секреция биологически активных молекул, включая антиогенные, нейротрофные, иммуномодулирующие, белки внеклеточного матрикса (ВКМ), факторы, стимулирующие метаболизм клетки, а также внеклеточные везикулы, и переносимые ими некодирующие РНК, в том числе регуляторные микроРНК.

В докладе будут обсуждены механизмы участия гормонов и нейромедиаторов в регуляции обновления клеточного состава тканей человека, роль МСК в репарации тканей, а также способы предотвращения фиброза тканей.

Ткачук Всеволод Арсеньевич
E-mail: vtkachuk@mc.msu.ru

Влияние повышенного уровня провоспалительных цитокинов на кардиореспираторную систему анестезированной крысы

Т. С. Туманова^{1,2}, Е. А. Губаревич^{1,2}, В. Г. Александров^{1,2}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург

Известно, что инфекции, травмы, ожоги и другие повреждающие факторы могут привести к развитию системной воспалительной реакции (СВР), которая характеризуется, в частности, гиперцитокинемией и нарушением работы многих висцеральных систем, в том числе дыхательной и сердечно-сосудистой. Нарушения проявляются в скачках артериального давления, тахикардии, эпизодах остановки дыхания и в тяжелых случаях могут приводить к летальному исходу. Известно, что СВР начинается с повышения системного уровня важнейших провоспалительных цитокинов, а именно фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β).

Целью исследования стала проверка гипотезы, согласно которой повышение системного уровня этих провоспалительных цитокинов может приводить к нарушениям работы механизмов регуляции кардиореспираторной системы, причем этот эффект реализуется посредством усиления

выработки простагландинов.

Эксперименты проводились на самцах крыс линии Wistar (200–250 г, $n=52$), анестезированных уретаном (1400 мг/кг). В течение трех часов регистрировались пневмотахограмма, артериальное давление и электрическая активность диафрагмы. По пневмотахограмме рассчитывали параметры внешнего дыхания. По сигналу артериального давления вычисляли среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Осуществлялось тестирование дыхательного инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера и сердечного барорефлекса. Растворы веществ вводились в бедренную вену.

Контрольные эксперименты с введением физиологического раствора и блокатора циклооксигеназы-2 – диклофенака показали стабильность регистрируемых показателей в течение всего времени эксперимента. Введение ФНО- α и ИЛ-1 β приводило к достоверному увеличению роста среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений и минутного объема дыхания. Провоспалительные цитокины вызывали изменения силы исследованных рефлексов. Вместе с тем было установлено, что предварительное введение диклофенака – блокатора циклооксигеназы-2, ослабляло или устраняло эффекты ФНО- α и ИЛ-1 β .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение системного уровня провоспалительных цитокинов может быть одной из причин нарушения работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем в условиях СВР. Вероятно, что обнаруженные эффекты реализуются путем усиления экспрессии циклооксигеназы и, соответственно продукции простагландинов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 15-15-00119.

Туманова Татьяна Сергеевна
E-mail: tumanovats@infran.ru

Нарушения развития мозга в пренатальном периоде развития могут приводить к раннему старению

Е. И. Тюлькова, О. В. Ветровой, В. А. Стратилов, Л. А. Ватаева*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, *Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург*

Многочисленные физиологические и клинические данные показывают, что внутриутробная гипоксия является одним из основных факторов, спо-

собных оказать неблагоприятное воздействие на развитие плода. Последствия гипоксии для плода во многом определяются сроком беременности. В пренатальном онтогенезе выделяют периоды, отмеченные наиболее значительными по своим последствиям изменениями центральной нервной системы, связанными с действием гипоксии и других неблагоприятных факторов. Воздействие гипоксии в этот период, как правило, не вызывает пороки развития плода, но может обусловить в дальнейшем возникновение функциональных нарушений ЦНС, приводящих к неврологическим расстройствам и расстройствам поведения, снижению памяти и интеллекта. Как показывают результаты многочисленных исследований, у крыс наиболее чувствительным к неблагоприятным воздействиям периодом является последняя неделя беременности. В этот период, который характеризуется как период наиболее интенсивного роста и развития головного мозга плода, происходят значительные структурные и функциональные перестройки тех его отделов, которые в дальнейшем будут отвечать за высшие интегративные процессы, в частности за память и способность к обучению.

В примененном комплексном исследовании установлено, что тяжелая гипобарическая гипоксия в пренатальном периоде развития приводит к устойчивым нарушениям двигательного, эмоционального, исследовательского поведения и способности к обучению у крыс, которые в наибольшей степени выражены у старых животных. В основе этих отклонений лежат структурно-функциональные нарушения в центральной нервной системе, проявляющиеся на молекулярно-клеточном уровне. Проведен экспериментальный сравнительный анализ особенностей нарушения эпигенетических, внутриклеточных молекулярных и гормональных механизмов мозга крыс, вызываемых воздействием тяжелой гипоксии в последнем триместре беременности или введением в те же сроки эндогенного гормона – дексаметазона. Большое внимание в данной работе было уделено изучению активности глутаматергической медиаторной системы мозга крыс, переживших пренатальную гипоксию, и оценке ее роли в нарушениях памяти.

С применением иммуногистохимических и биохимических методов анализа показано прогрессирующее увеличение количества mGluR1 и снижение уровня глутамата в гиппокампе молодых, взрослых и стареющих крыс, что сопровождается уменьшением количества нейронов. Ранее нами было показана активация фосфоинозитидной системы и увеличение уровня IP3R1 в гиппокампе крыс, переживших пренатальную гипоксию, что в совокупности указывает на устойчивую гиперактивацию внутриклеточного компонента mGluR1-ассоциированного сигнального пути. То есть, вероятнее всего, именно в результате дисфункции системы синтеза или гиперактивности системы деградации глутамата происходит компенсаторное усиление рецепторной части.

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что пренатальное воздействие тяжелой гипобарической гипоксии или введение дексаметазона не приводят к грубым структурным нарушениям головного мозга, но модифицируя процессы, протекающие на молекулярно-клеточном уровне в различных образованиях мозга крыс, вызывают нарушения в поведении и способности к обучению взрослых животных и могут обуславливать их раннее старение.

Работа поддержанна грантом РФФИ № 17-04-01118-а.

Тюлькова Екатерина Иосифовна
E-mail: tyulkovae@infran.ru

Оценка уровня адаптации к учебной нагрузке у подростков старшей школы по динамике самооценки личностных качеств и психоэмоционального состояния в разные периоды учебного года

К. И. Фазылова, Г. Ш. Ильясова

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

Адаптация к возрастающей учебной нагрузке в старших классах школы предъявляет к подросткам повышенные требования к способности гибко изменять своё поведение в трех тесно связанных направлениях, включая общую стресс-устойчивость, адаптацию к обучению и в межличностных отношениях [1]. Для своевременного выявления психологических проблем на протяжении учебного года, которые могут негативно повлиять на итоги успеваемости школьников, необходимо проведение психодиагностических мероприятий.

Целью данной работы было оценить уровень адаптации к учебной нагрузке по динамике самооценки личностных качеств и психоэмоционального состояния подростков старшей школы в разные периоды учебного года.

С соблюдением всех биоэтических норм, после получения персонального согласия родителей, выполнили процедуру психологического тестирования 27 учащихся 10-х классов двух школ Республики Крым ($15,25 \pm 0,10$ лет). Для оценки уровня адаптации в ходе учебной нагрузки применили ряд опросников: Дембо-Рубинштейн, Спилбергера-Ханина, САН (самочувствие, активность, настроение), Айзенка. Тестирование выполнили в начале и в конце текущего учебного года. Статистические различия анализировались с помощью W-критерия Вилкоксона ($p \leq 0,05$). Корреляционные связи между показателями самооценки и тревожности с уровнем

успеваемости оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r), программа «Statistica 8,0».

Медианы показателей ситуативной тревожности (СТ) школьников были на умеренном уровне, имея тенденцию к ее снижению к концу учебного года ($CT1=42,0$; $CT2=38,0$). Медианы значений самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) подростков в начале учебного года ($C1=5,2$; $A1=4,6$; $H1=5,4$) были несколько ниже, чем в конце учебного года ($C2=5,3$; $A2=5,3$; $H2=5,6$). Анализ психических состояний по тесту Айзенка обнаружил, что тревожность и фрустрация старших школьников, независимо от периода учебного года, были на низком уровне ($Me=5,0$), а уровни агрессивности и ригидности к концу учебного года достоверно снизились (W -критерий, $p\leq 0,001$). Анализ самооценки личностных качеств подростков по тесту Дембо-Рубинштейн показал наличие достоверных отличий к концу учебного года по оценке своего характера ($p=0,004$), в значениях расхождения между уровнем притязаний и самооценкой своего характера ($p=0,03$), по оценке уверенности в себе ($p=0,01$) и расхождением между уровнем притязаний и самооценкой по шкале «уверенность в себе» ($p=0,02$), в значениях расхождения между уровнем притязаний и самооценкой по умению делать что-то своими руками ($p=0,003$). С помощью корреляционного анализа установили взаимосвязь успеваемости подростков с тревожностью ($r=-0,40$; $p=0,04$), с самочувствием ($r=0,50$; $p=0,02$), с уровнем самооценки своих умственных способностей ($r=-0,60$; $p=0,005$).

Таким образом, результаты тестирования подростков старшей школы в начале и конце учебного года обнаружили динамику в их психоэмоциональном состоянии и самооценке личностных качеств. Ряд показателей психоэмоционального состояния и самооценки личностных качеств были взаимосвязаны с успеваемостью школьников. У более тревожных подростков с низким уровнем самооценки своих умственных способностей к концу учебного года имело место ухудшение показателей успеваемости.

Литература:

1. Zhang D. et al. The Role of School Adaption and Self-concept in Influencing Chinese High School Students' Growth in Math Achievement // Frontiers in Psychology. – 2018. – Т. 9. – С. 2356.

Фазылова Камила Исметовна
E-mail: fazylovakamila07@gmail.com

Влияние гена *fipi* на песню ухаживания самцов дрозофилы

С. А. Федотов^{1,2}, Н. Г. Беседина², Ю. В. Брагина², Л. В. Даниленкова²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, ²Институт физиологии им. И.П. Паевского РАН; Санкт-Петербург

Ранее нами было показано, что снижение экспрессии гена *fipi* в различных нервных структурах дрозофилы приводит к изменению моторных параметров песни ухаживания самцов за самками. В частности, было установлено, что локальный нокдаун *fipi* в разных типах обонятельных нейронов, в которых экспрессируются рецепторы феромонов, вызывает увеличение уровня звукопродукции и изменение частоты импульсов в песне. Для выявления нервных структур, экспрессирующих ген *fipi*, были созданы трансгенные мухи, в геном которых был вставлен ген транскрипционного активатора GAL4 под контролем промоторных последовательностей гена *fipi* (*fipi-GAL4*). Скрещивание мух *fipi-GAL4* с трансгенными мухами, которые содержат ген флуоресцентного белка GFP под контролем активируемой GAL4 UAS последовательности, выявило наличие репортерного белка GFP в нейронах оптических долей, в локальных интернейронах и их нейритах в антеннальных долях, а также в гамма-нейронах Кеньона и их отростках в гамма-долях грибовидных тел. В брюшном ганглии количество нейронов, маркированных GFP, было значительно меньше, однако тела и отростки этих нейронов обнаруживались во всех его отделах, включая область крылового нейропиля и абдоминальный сегмент ганглия. Таким образом, с учетом данных об эффектах нокдауна *fipi* в ольфакторных нейронах можно заключить, что ген *fipi* экспрессируется в разных типах нейронов (сенсорные, интернейроны), но при этом демонстрирует довольно специфичный паттерн локализации в структурах, вовлеченных в обработку ольфакторных сигналов. Локальные интернейроны осуществляют регуляцию передачи сигналов от ольфакторных нейронов проекционным нейронам в гломерулах антеннальных долей, а в гамма-долях идет совмещение зрительной и ольфакторной информации с выходом на исполнительные системы мозга (Vogt et al., 2014). Chou et al. (2010) описана специфичная система усиления сигнала от феромонов популяцией локальных интернейронов, которые осуществляют ингибицию во всех гломерулах антеннальных долей за исключением тех, где передается информация о половых хемосигналах. Ранее нами было показано, что содержание самцов дрозофилы в группе без самок приводит к подавлению ухаживания такими самцами за оплодотворенными самками. Однако при нокдауне гена *fipi* под контролем *fipi-GAL4* данный эффект отсутствует. То есть, подавление ухаживания у самцов после содержания в группе может быть связано с действием феромонов, ингибирующих половое поведение, и экспрессия *fipi* является критичной для данного эффекта. Оценка влияния нокдауна *fipi* на подавление ухаживания после контакта.

та с оплодотворенной самкой поможет подтвердить наши предположения. Keleman et al. (2012) было установлено, что самец после контакта с оплодотворенной самкой существенно снижает интенсивность ухаживания за счет возрастания чувствительности к феромону *цис*-вакцинилацетату, вызывающего подавление ухаживания. Белок FIP1 гомологичен белку млекопитающих NCAM2, который входит в группу белков клеточной адгезии. Для NCAM2 показано участие в компартментализации аксонов и дендритов обонятельных луковиц. Изучение роли FIP1 в анализе хемосигналов будет способствовать пониманию функций NCAM2 в обонятельных нейронах млекопитающих и его значения для социальных взаимодействий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 годы (ГП-14, раздел 63) и программы кадровой поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых СПбГУ (грант постдока id=34799261, научная лаборатория биологии амилоидов, проект Трансляционная биомедицина в СПбГУ).

Федотов Сергей Александрович
E-mail: serg900@yandex.ru

Пептиды KE и AEDG активируют внутриклеточный транспорт везикул в фибробластах кожи человека

В. Х. Хавинсон^{1,2,3}, Н. С. Линькова^{1,4}, О. А. Орлова¹, Е. С. Миронова¹, О. М. Ивко¹

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург; ²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁴Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

Применение коротких пептидов является инновационным методом и позволяет повышать функциональную активность клеток кожи. Короткие пептиды – вещества с физиологическим механизмом действия, так как они являются метаболитами белков при их гидролизе. Пептид KE активирует регенерацию кожи у животных. Пептид AEDG способствует повышению числа делений фибробластов на 42,5% при их старении *in vitro*.

Цель исследования – изучить влияние пептидов KE и AEDG на экспрессию маркера внутриклеточных органелл синтаксина 6 в культурах фибробластов кожи человека.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – первичные культуры фибробластов, полученные от женщин среднего возра-

та при проведении косметологических операций. Клетки культивировали до 3 пассажа, а затем были разделены на 3 группы: контроль (добавление питательной среды), добавление пептида KE (100 нг/мл), добавление пептида AEDG (100 нг/мл). Выявление маркера внутриклеточных органелл синтаксина 6 осуществляли иммунофлуоресцентным методом с использованием первичных антител к Syntaxin 6 (1:150, «Abcam»). В работе использовали вторичные антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 488 (1:1000, «Abcam»). Для анализа площади экспрессии использовали конфокальный микроскоп «Olympus FluoView 1000» и программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2». Статистическую обработку данных проводили в программе «Statistica 6.0» (подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки). Статистическую значимость различий между выборками определяли при помощи *U*-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В культурах фибробластов при добавлении пептидов KE и AEDG площадь экспрессии синтаксина 6 статистически значимо увеличивалась соответственно в 9,58 и 8,72 раза по сравнению с контролем ($p<0,01$). Синтаксин 6 обеспечивает внутриклеточный транспорт везикул, то есть принимает участие в транспорте белков. Таким образом, полученные данные указывают на способность коротких пептидов KE и AEDG стимулировать метаболизм и секреторную способность фибробластов кожи.

Вывод. Одним из молекулярных аспектов физиологического повышения функций фибробластов кожи при их старении под действием пептидов KE и AEDG может являться активация внутриклеточного транспорта.

Хавинсон Владимир Хацкелевич
E-mail: ibg@gerontology.ru

Сравнительный анализ экспрессии протеинкиназ С- и МАР-киназ в печени крыс и миног

И. А. Хворова^{1,2}, Н. И. Агалакова²

¹Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины; ²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Все процессы клеточной физиологии, включая транспорт ионов через мембранны, трансдукцию сигнала, транскрипцию генов, рост и гибель клеток, требуют тонкой регуляции, которая обеспечивается за счёт координированного функционирования множества ферментов, прежде всего

протеинкиназ и протеинфосфатаз. В тканях млекопитающих было идентифицировано множество протеинкиназ разных типов, однако в клетках позвоночных более ранних филогенетических групп они практически не изучены. В этом отношении интересны миноги *Lampetra fluviatilis* – представители класса *Cephalaspidomorphi*, самых древних из ныне живущих позвоночных животных.

Целью данной работы был сравнительный анализ экспрессии протеинкиназы С (РКС) и МАР-киназ в печени крыс и миног. Кроме того, у миног сложный жизненный цикл, после нескольких лет жизни в море они мигрируют в реки для нереста, после которого погибают. С начала миграции животные вступают в период генетически запрограммированного голодания, сопровождающегося метаболической депрессией, и их жизнь поддерживается только за счёт эндогенных ресурсов. Поэтому представлялось интересным сравнить активность изучаемых протеинкиназ в печени миног в разные сроки преднерестового периода.

В работе изучали экспрессию четырёх изоформ РКС (РКС α из группы классических РКС, активируемых Ca^{2+} , фосфолипидами и форболовыми эфирами; РКС δ из группы новых изоформ, стимулируемых диациглицеролом и форболовыми эфирами, но не Ca^{2+} ; РКС ζ и РКС μ , из группы атипичных изоформ, не чувствительных ни к Ca^{2+} , ни к фосфолипидам) и трёх типов МАР-киназ (ERK1/2, JNK и p38). Относительное содержание ферментов оценивали методом Вестерн-блоттинга в гомогенатах печени животных.

Результаты работы показали, что набор изоформ РКС в печени крысы и миног различается. В печени крыс идентифицируются как Ca^{2+} -зависимая РКС α , так и Ca^{2+} -независимые изоформы РКС ζ , РКС δ и РКС μ . В печени миног выявляются только Ca^{2+} -нечувствительные изоформы РКС. Причина этого в настоящее время не ясна. Возможно, в тканях миног экспрессируется другая изоформа из подсемейства классических РКС (РКС β I, РКС β II или РКС γ), а возможно, в этих клетках Ca^{2+} не выполняет регуляторных функций, поэтому в них нет посредников, активирующих Ca^{2+} -зависимые изоформы РКС. В печени миног также не определяется Ca^{2+} -зависимая МАР киназа p38, однако идентифицируются Ca^{2+} -нечувствительные МАР киназы ERK1/2 и JNK. Экспрессия РКС ζ в печени миног не изменяется в зимние месяцы преднерестового периода, однако в апреле эта киназа активируется, о чём свидетельствует протеолитическое расщепление её молекулы с появлением фрагмента меньшей молекулярной массы. Содержание ERK1/2 и JNK также снижается только в конце апреля.

Таким образом, несмотря на метаболическую депрессию, активность изученных ферментов достаточно стабильна на протяжении преднерестового периода. Возможно, эти протеинкиназы являются важными посредниками для процессов адаптации миног к состоянию, которое глубоко патологич-

но для большинства живых организмов, и для стратегий защиты, позволяющих животным выжить. Интересно также, почему в клетках миног отсутствуют Ca^{2+} -зависимые ферменты (РКСа и МАР киназа p38) и на каком этапе эволюции кальций стал играть важную роль в регуляции клеточных процессов, однако данных для животных других классов позвоночных, кроме млекопитающих, по этому вопросу в настоящее время нет.

Хворова Ирина Александровна
E-mail: ira99-2012@mail.ru

Исследование экспрессии гена *Bdnf* у крыс линии ВП после длительного эмоционально-болевого стрессирования

Д. А.-А. Хлебаева

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Линия крыс с высоким порогом возбудимости нервной системы (ВП) демонстрирует после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС) ряд долговременных нарушений поведения: формирование депрессивноподобного состояния, рост возбудимости, агрессивности и нарушение пластических процессов, что сопровождается долгосрочными структурно-функциональными изменениями хроматина и различными эпигенетическими модификациями в нейронах структур мозга патологического контура этих заболеваний [1]. Актуально исследование роли конкретных генов, связанных с этими изменениями.

Нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor – BDNF) – один из наиболее изученных нейротрофинов, веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов, который играет важную роль в механизмах обучения и памяти (в частности, травматической памяти), реакции на стресс, формировании постстрессорной патологии нервной системы [2]. С патогенезом стресс-зависимых заболеваний тревожного спектра связаны изменения экспрессии гена *Bdnf* и нарушения его эпигенетической регуляции в разных структурах мозга, в частности, в гиппокампе [3].

Цель работы: исследование у самцов крыс линии ВП экспрессию гена *Bdnf* в гиппокампе в разные сроки (1 час, 2 месяца) после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия.

ДЭБС проводили по схеме К. Гехта. Контролем служили интактные животные. Забой животных и выделение РНК из гиппокампа крыс осуществляли через 1 час и 2 месяца после окончания стрессирования. Тотальную РНК выделяли фенол-хлороформным методом. ОТ-ПЦР проводили

с праймерами к белок-кодирующему экзону гена *Bdnf* и референсному гену *tbp*, далее проводили электрофорез в агарозном геле. Гель анализировали с помощью программы «ImageJ». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни в программе «Past3».

Было показано, что нормализованная экспрессия гена *Bdnf* в контрольных группах в разные периоды времени не различалась. Сходным был и уровень экспрессии исследуемого гена при сравнении контрольной и опытной групп в разные сроки после окончания ДЭБС. Однако у стрессированных животных через 2 месяца после ДЭБС уровень экспрессии гена *Bdnf* оказался достоверно выше, чем через 1 час после ДЭБС ($p=0.01$). Таким образом, выявлено компенсаторное повышение экспрессии гена *Bdnf* спустя 2 месяца после окончания ДЭБС.

Литература:

1. Дюжикова Н.А., Скоморохова Е. Б., Вайдо А.И. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 45. № 1. С. 47-74.
2. Karpova N.N. Role of BDNF epigenetics in activity-dependent neuronal plasticity // Neuropharmacology 76 (2014) 709-718.
3. Roth T.L., Zoladz Ph.R., Sweatt J.D., Diamond D.M. Epigenetic Modification of Hippocampal Bdnf DNA in Adult Rats in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder // Psychiatr Res. 2011 July; 45(7): 919–926. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.01.013.

Хлебаева Диана Азрет-Алиевна
E-mail: KhlebaevaD@infran.ru

Влияние гипомагнитного поля на чувствительность эритроцитов крысы к трет-бутилгидропероксиду (ТБГ)

Д. А. Хмелевской¹, Б. Ф. Щеголев^{2,3}, С. В. Сурма², В. Е. Стефанов⁴, С. М. Сухаржевский⁵, Н. В. Гончаров¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, ²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, ⁴Санкт-Петербургский государственный университет, ⁵Научный Парк Санкт-Петербургского государственного университета; Санкт-Петербург

Все живые организмы подвержены действию магнитного поля Земли (МПЗ), которое меняется в зависимости от широты, увеличиваясь к полюсам, так что средняя величина индукции МПЗ составляет 42 мкТл. Величина индукции магнитного поля в околосземном пространстве значительно ниже, чем на поверхности Земли, и достигает 0.0066 мкТл в межпланет-

ном пространстве, 0.3 мкТл на лунной поверхности, \sim 0.7 мкТл на высоте 200 км от поверхности Марса. Воздействие статического магнитного поля, ослабленного экранированием (ОМП) с величиной индукции меньше, чем 20 мкТл, нарушает функциональное состояние живых организмов. ОМП способно влиять на скорость и продолжительность клеточного цикла, причем эффекты воздействия ОМП на лимфоциты человека более значимы в G1-фазе. Снижение величины индукции МПЗ до 300 нТл ведет к ингибированию пролиферации и дифференцировке клеток скелетных мышц новорожденных мышей. Предполагается, что механизм действия слабых магнитного и электромагнитного полей на биологические системы связан с генерацией активных форм кислорода (АФК). В то же время имеются данные о подавлении внутриклеточного образования АФК в раковых клетках, эндотелиальных клетках артерий и перитонеальных макрофагах в условиях ОМП. Согласно одной из гипотез, геомагнитная чувствительность живых организмов зависит от генерации супероксид-аниона. В частности, гипомагнитные поля способны модулировать переход синглетной формы кислорода в триплетную и наоборот при участии супероксид аниона. Генерация АФК эритроцитами сопряжена с аутоокислением, суть которого состоит в спонтанном окислении гемового железа (Fe^{2+}). Этот процесс, если он выходит из-под контроля антиоксидантной системы, обусловливает образование $metHb$ (Fe^{3+}) и O_2^- . Супероксид способен реагировать с гемоглобином и дисмутировать под действием супероксид-дисмутазы с образованием H_2O_2 . Если продуцируется слишком много АФК (оксидативный стресс), происходит разрушение эритроцитов (гемолиз), гемоглобин высвобождается во внутрисосудистое пространство, а нейтрализация эндотелиального оксида азота супероксиданионом с образованием пероксинитрита вызывает спазм сосудов или гипертензию. Кроме этого, оксидативный стресс может повысить ригидность эритроцитов в результате эриптоза и нарушение микроциркуляции крови. Определение кислородных радикалов методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с помощью спиновых ловушек позволило установить, что после 4 часов инкубации с высокими концентрациями ТБГ (>700 мкМ) экспонировавшиеся в ОМП эритроциты высвобождали значительно больше Hb , преимущественно $metHb$. В свою очередь, после 24 часов инкубации с низкими концентрациями ТБГ (≤ 350 мкМ), эритроциты под воздействием МПЗ высвобождали сравнительно больше ($p<0.001$) Hb в форме $metHb$. Эритроциты, подвергавшиеся воздействию ОМП, продуцировали больше кислородных радикалов, чем экспонировавшиеся в МПЗ. В условиях оксидативного стресса ОМП может нарушать функциональное состояние эритроцитов и способствовать гибели клеток. В то же время, низкие концентрации АФК могут нейтрализовать эффекты ОМП.

Исследования выполнены при поддержке государственной программы АААА-А18-118012290142-9 и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 годы (SP-14, раздел 63).

Хмелевской Денис Александрович
E-mail: d.khmelevskoy@gmail.com

Оценка вариабельности латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши

Г. Д. Хорунжий, М. А. Егорова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Для понимания механизмов анализа звука на разных уровнях слуховой системы млекопитающих целесообразным выглядит выполнение максимально полного описания частотных и временных характеристик импульсной активности нейронов слуховых центров. На сегодняшний день лишь в малом количестве работ сделана попытка сопоставить характеристики активности одиночных нейронов слуховых центров ствола мозга и слуховой коры (Ter-Mikaelian et al., 2007; Bajo, King, 2013). В ходе настоящего исследования оценивали вариабельность латентных периодов ответов в возбудительных частотных рецептивных полях нейронов центрального ядра задних холмов среднего мозга и первичной слуховой коры мыши на тональные сигналы.

Латентный период ответа каждого нейрона на сигнал характеристической частоты (ХЧ) уровнем 30 дБ над порогом ответа сравнивали с минимальным и максимальным значениями латентности его ответов на тоны, попадающие в центральную часть возбудительного частотного рецептивного поля. Вариабельность латентных периодов ответов в зависимости от частоты и интенсивности сигнала различалась для трех основных групп нейронов, выделенных ранее в центральном ядре заднего холма на основании особенностей строения их частотных рецептивных полей (первично-подобные, тормозно-зависимые и V-образные нейроны (Egorova et al., 2001). Среди этих трех групп клеток V-образные нейроны отличались наименьшими величинами изменения латентных периодов ответов в рецептивных полях (в среднем 9±3 мс). Диапазон варьирования латентностей возбудительного ответа первично-подобных и тормозно-зависи-

мых нейронов оказался значительно шире и составлял в среднем 16±4 и 18±8 мс соответственно. По всей популяции нейронов центрального ядра уменьшение или увеличение латентных периодов ответов относительно измеренных при действии стимула ХЧ не превышало 45 мс. Разброс латентностей в рецептивных полях нейронов первичной слуховой коры был существенно больше, чем в центральном ядре, и достигал 60–80 мс. При этом две трети нейронов первичной слуховой коры имели **V**-образные рецептивные поля и фазные характеристики активности. Полученные данные подтвердили существование фундаментальных различий между нейронами слухового центра среднего мозга и слуховой коры по временным свойствам их активности, что отражает особенности процессов обработки информации на этих уровнях слуховой системы.

Литература:

1. Ter-Mikaelian M., Sanes D.H., Semple M.N. Transformation of temporal properties between auditory midbrain and cortex in the awake Mongolian gerbil //J. Neurosci. 2007. V. 27(23). P. 6091–6102.
2. King A.J., Bajo V.M. Cortical modulation of auditory processing in the midbrain // Front. in neural circuits. 2013. V. 6. P. 114.
3. Egorova M., Ehret G., Vartanian I., Esser K.-H. Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus. I. Threshold and tuning characteristics // Exp. Brain Research. 2001. V.140. P. 145–161.

Хорунжий Глеб Дмитриевич
E-mail: khorunzhii.gd@gmail.com

Протекторное влияние тималина при действии цитостатика в культуре лимфоидной ткани молодых и старых крыс

Н. И. Чалисова^{1,2}, В. Х. Хавинсон^{1,2,3}, А. Н. Богатырев², А. В. Дудков²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург

Цитостатики, ингибирующие размножение клеток, используются в клинике для подавления опухолевого роста. Однако химиотерапия с использованием цитостатиков приводит к выраженным побочным эффектам вследствие гибели нормальных клеток. Цитостатик циклофосфан (ЦФ) относится к веществам с выраженным иммунодепрессантным действием. Полипептидный комплекс тимуса телят тималин является лекарственным препаратом, иммунопротектором. При этом восстановление функций иммунных клеток с помощью тималина при действии цитостатиков в настоящее время изучено недостаточно.

Цель работы – исследование влияния тималина в присутствии ЦФ на развитие фрагментов лимфоидной ткани селезенки молодых (3-месячных) и старых (24-месячных) крыс в органотипической культуре ткани.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 900 экспланатах селезенки крыс линии Вистар. Ткань селезенки разделяли на фрагменты величиной около 1 mm^3 , которые помещали в чашки Петри с 3 мл питательной среды. Все экспланаты были разделены на группы: 1 – контроль, 2 – ЦФ в концентрации 2 мг/мл, 3 – тималин в концентрации 10 нг/мл, 4 – ЦФ в концентрации 2 мг/мл и одновременно тималин в концентрации 10 нг/мл. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °C и через 3 суток просматривали в фазово-контрастном микроскопе. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как отношение площади всего экспланата вместе с зоной пролиферирующих клеток, к исходной площади экспланата. Достоверность различий в группах оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В экспланатах селезенки молодых крыс под действием тималина ИП увеличивался на 35±7% ($n=19$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=17$). В экспланатах селезенки старых крыс тималин повышал ИП на 27±3% ($n=18$, $p<0,05$) по сравнению с контролем ($n=18$). ЦФ снижал ИП экспланатов, полученных от молодых и старых крыс, соответственно на 22±3% ($n=19$, $p<0,05$) и 17±5% ($n=17$, $p<0,05$). При культивировании фрагментов селезенки в питательной среде, содержащей одновременно тималин и ЦФ, ИП экспланатов молодых и старых крыс статистически недостоверно уменьшался на 5 и 3% по сравнению с контролем. Таким образом, под влиянием тималина угнетающее влияние ЦФ на лимфоидную ткань было устранено, уменьшаясь на 17 и 14% в экспланатах молодых и старых крыс соответственно.

Вывод. Таким образом, имеются перспективы для возможного применения тималина в качестве иммунопротектора при проведении химиотерапии у онкологических больных.

Чалисова Наталья Иосифовна
E-mail: ni_chalisova@mail.ru

Апоптоз и регенерация нейронов у крыс линии Крушинского–Молодкиной с повышенной судорожной активностью

Е. В. Черниговская, А. А. Куликов, Е. В. Наслузова, Н. А. Дорофеева, М. В. Глазова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Известно, что аудиогенная рефлекторная эпилепсия вызывается дисфункцией слуховых путей в стволе и в среднем мозге (Faingold and Randall, 1995; Faingold, 2004; Faingold, 2012). Лимбические структуры мозга, в частности гиппокамп, вовлекаются в формирование эпилептической сети после многократных аудиогенных стимуляций, что приводит к возникновению генерализованной лимбической эпилепсии (Garcia-Cairasco et al., 1996; Romanova et al., 1993). Гиппокамп является одной из ключевых структур в эпилептогенезе и соответственно подвержен патологическим нарушениям в структуре (Biagini et al., 2005; Buckmaster and Dudek, 1999; Tejada and Roque, 2014). Аудиогенно-чувствительные крысы, полученные путем селекции, являются адекватной моделью рефлекторной эпилепсии (Ross and Coleman, 2000). Одной из таких моделей являются крысы линии Крушинского–Молодкиной (КМ), выведенные из крыс линии Вистар (Semiokhina et al., 2006; Vinogradova and van Rijn, 2008). Стабильная аудиогенная чувствительность формируется у крыс линии КМ к концу третьего месяца жизни, что позволяет использовать этих крыс для изучения механизмов развития судорожной готовности, в основе которых могут лежать нарушения в структуре гиппокампа, возникающие в ходе постнатального онтогенеза. Исследование особенностей нейрогенеза и клеточной гибели, а также механизмов их регуляции в гиппокампе крыс линии КМ в ходе формирования повышенной судорожной готовности являлось целью настоящей работы.

На 15-й день постнатального развития у контрольных крыс линии Вистар заканчивается формирование клеточного состава гиппокампа. У крыс линии КМ число нейронов в зубчатой извилине гиппокампа достоверно меньше, чем у крыс линии Вистар, и при этом повышен уровень пролиферации и дифференцировки по нейрональному типу. Уровень апоптоза у крыс линий КМ и Вистар не отличался, несмотря на выявленные нарушения в балансе про- и антиапоптозных белков. На 30-й день жизни число клеток у крыс линии КМ также оставалось пониженным на фоне усиленной пролиферации и дифференцировки. При этом у крыс линии КМ показана усиленная миграция новообразованных глутаматергических клеток в область хилуса, что не свойственно крысам линии Вистар. На фоне повышенной экспрессии и активности проапоптозного белка p53 и снижения содержания антиапоптозного белка Bcl-2 у 30-дневных крыс линии КМ показано усиление апоптоза. Таким образом, мы выявили за-

держку формирования гиппокампа на ранних сроках постнатального онтогенеза. Уровень апоптоза в этот период ниже, чем у крыс линии Вистар, что, очевидно, обусловлено активацией Bcl-2. Ранее мы показали, что у крыс линии КМ также наблюдается задержка формирования нижних бугров четверохолмия, ответственных за возникновение аудиогенной эпилепсии, и обусловлена она сходными нарушениями в механизмах нейрогенеза и апоптоза (Chernigovskaya et al., 2018). Таким образом, мы показали, что, несмотря на существующее мнение о вовлечении гиппокампа в реализацию судорожной активности на поздних этапах эпилептизации мозга, уже на ранних стадиях эпилептогенеза особенности формирования гиппокампа сходны с таковыми нижних бугров четверохолмия, изначально ответственных за инициацию судорожных припадков.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 19-015-00070.

Черниговская Елена Валерьевна
E-mail: chern755@mail.ru

Автоматизация измерений порога болевой чувствительности крыс

В. Н. Чихман, С. Д. Солнушкин, А. И. Вайдо, Н. А. Дюжикова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

В поведенческих экспериментах распространенным способом организации электрического воздействия на перемещающееся лабораторное животное является подача электрического напряжения на металлические прутья пола экспериментальной клетки.

Разработано аппаратно-программное обеспечение, на базе которого реализована информационная система для синтеза электрических импульсов с заданными параметрами – амплитудой, длительностью и частотой следования, управляемой подачи импульсов на пол экспериментальной клетки, автоматической фиксации амплитуды импульсов, а также измерения величины воздействующего на животное тока в момент первичной ноцицептивной реакции животного. С целью исключения возможности нахождения животным эквипотенциальных прутьев пола клетки для избегания электрического воздействия в разработанном устройстве «MD280» организована подача электрического раздражения независимо на каждый токопроводящий прут пола клетки в многофазном режиме. Устройство «MD280» содержит электронные ключи, регистр управления ключами, управляемый источник постоянного напряжения. Каждый электронный ключ в устройстве соединен с определенным разрядом регистра, а каждый прут пола клетки через электронный ключ соединен с управляе-

мым источником постоянного напряжения. Регистр и источник напряжения соединены с блоком управления, связанным с компьютером через контроллер USB. Для работы «**MD280**» используется свободно распространяе-мый набор драйверов и специальных библиотек (<http://www.ftdichip.com/Drivers/D2XX.htm>).

Разработана программа «**RatCage**», обеспечивающая на базе устройства проведение исследований пороговой болевой чувствительности крыс. Графический интерфейс программы позволяет проводить выбор параметров эксперимента: варианта электростимулирующего воздействия (постоянное, импульсное, фазированное), установку значений параметров воздействия (амплитуда напряжения, длительность импульса, количество, частота), способа изменения параметров (автоматически или в ручном режиме).

В начале измерений плавно автоматически увеличивается амплитуда напряжения. В отдельном окне отражается автоматически фиксируемое прибором значение максимального тока, протекающего при замыкании животным прутьев пола клетки с разным потенциалом. После зрительной фиксации определенной поведенческой реакции животного по команде экспериментатора это максимальное значение тока запоминается и сохраняется в базе экспериментальных данных.

Таким образом, обеспечивается достоверное и эффективное измерение минимального порога болевой чувствительности за счет плавного регулирования параметров паттерна электрического воздействия, автоматического измерения параметров при возникновении первичной нонцицептивной реакции животного с исключением возможности избегания животным электрического воздействия, в частности, путем подачи электрических импульсов с фазированием.

Литература:

Чихман В.Н., Молодцов В.О., Смирнов В.Ю., Солнушкин С.Д., Вайдо А.И. Устройство для электростимуляции лабораторных животных. Приборы и техника эксперимента. 2019.

Чихман Валерий Николаевич
E-mail: chikhmanvn@infran.ru

Исследование роли аутофагии в нейронах мозга при действии тяжелой гипобарической гипоксии

А. В. Чурилова, М. Ю. Зенько

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Гипоксия является важным компонентом патогенеза многих заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, инсульта головного мозга и других неврологических нарушений. Поэтому исследование механизмов действия гипоксии, а также поиск способов предотвращения или снижения влияния патогенного гипоксического фактора – является актуальной задачей для нейробиологии и медицины. В экспериментальных моделях на животных показано, что гипоксия, вызванная снижением атмосферного давления (тяжелая гипобарическая гипоксия, 180 мм рт. ст., 3 часа) вызывает структурные повреждения нейронов наиболее уязвимых областей мозга (неокортекса, гиппокампа) и приводит к их гибели по механизму апоптоза (Рыбникова, 2004). Одним из ключевых механизмов поддержания внутриклеточного гомеостаза во время действия стресса различного рода, включая гипоксию, является аутофагия – внутриклеточный регулируемый механизм деградации цитоплазматических молекул и органелл в аутофагосомах. Согласно современным представлениям, активацию аутофагии связывают как с гибелю, так и с выживанием нейронов при действии гипоксии/ишемии, в зависимости от типа аутофагии (макроаутофагии или шаперон-зависимой) (Dohi et al., 2012; Rami et al., 2008). До сих пор вопрос о том, является ли увеличение активности аутофагии в ответ на повреждающие воздействия, наряду с апоптозом, механизмом нейрональной гибели или частью адаптивной стратегии, направленной на элиминацию поврежденных органелл, протеинов и токсических веществ, остается дискуссионным.

Цель настоящей работы состояла в оценке степени активации аутофагии (макроаутофагии и шаперон-зависимой) при действии тяжелой гипобарической гипоксии в мозге крыс. В работе охарактеризованы паттерны экспрессии ключевых маркеров аутофагии LC3-II (microtubule associated protein 1 light chain 3) и LAMP2A (lysosome-associated membrane protein 2) при действии тяжелой гипобарической гипоксии, а также на фоне предварительного введения ингибитора аутофагии хлорохина, действие которого связано с нарушением слияния аутофагосомы и лизосомы в неокортике и гиппокампе крыс иммуногистохимическим методом. Блокирование аутофагической деградации молекул позволяет выявить, существует ли аутофагия в прогрессировании процессов нейрональной гибели или является компенсаторным механизмом выживания клеток при действии гипоксии.

Полученные данные имеют важное фундаментальное значение для изучения взаимодействия патологических и адаптивных процессов,

конкурирующих в клетке при действии тяжелой гипобарической гипоксии, а также представляют интерес с точки зрения поиска новых подходов к целенаправленному управлению внутриклеточными процессами для коррекции последствий постгипоксических состояний.

Работа поддержанна грантом РФФИ № 19-04-01152.

Литература:

Рыбникова Е.А., Хожай Л.И., Тюлькова Е.И., Глущенко Т.С., Ситник Н.А., От-еллин В.А., Пелто-Хьюкко М., Самойлов М.О. Влияние гипобарической гипоксии на экспрессию белков ранних генов и структурные изменения нейронов мозга: корректирующий эффект прекондиционирования. Морфология. 2004. Т. 125. № 2. С.10–15.

Dohi E, Tanaka S, Seki T, Miyagi T, Hide I, Takahashi T, Matsumoto M, Sakai N. Hypoxic stress activates chaperone-mediated autophagy and modulates neuronal cell survival// Neurochem Int. 2012. V. 60, N 4, P.431–442.

Rami, A., Langhagen, A., Steiger, S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of Beclin 1 and autophagy-like cell death// Neurobiol. 2008. V. 29, P. 132–141.

Чурилова Анна Викторовна
E-mail: churilovaav@infran.ru

Участие ростральных отделов миндалевидного комплекса крыс в регуляции потребления пищи и воды

Д. О. Шадрина, И. Д. Романова

Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева

Миндалевидный комплекс (МК) – анатомически сложная, гетерогенная структура, состоящая более чем из десяти ядер и областей, которые, в свою очередь, могут быть разделены на два и более подъядра или подобласти. Амигдале принадлежит важная роль в регуляции пищевого и питьевого поведения. В ряде работ было доказано, что пищевая активность животных тесно связана с функцией ядер базолатерального и кортико-медиального комплекса. Между этими группами ядер существуют реципрокные взаимоотношения. При удалении базального ядра потребление и усвоение пищи и воды возрастают, а при повреждении коркового ядра наблюдаются обратные эффекты [1, 2].

Работа выполнена на 10 половозрелых самках крыс. Животные экспериментальной группы подвергались электролитическому разрушению передних отделов МК, крысам контрольной группы электрод вводили в аналогичную область, но разрушения передних отделов МК не проводили (ложное разрушение). Перед проведением тестовых методик животные

подвергались пищевой/питьевой депривации на одни сутки для формирования пищевой/питьевой мотивации. При работе были использованы тестовые установки «восьмилучевой лабиринт», «лабиринт Барнс», также исследовали пищевое и питьевое предпочтение крыс экспериментальной и контрольной групп.

Обнаружено, что у животных с разрушенными передними отделами МК нарушается механизм распознавания пищи. Так, крысы, подвергшиеся двусторонней ростральной амигдалэктомии, в ситуации свободного выбора между сыром и мелом (пропитанным запахом сыра) выбирали мел, в отличие от животных контрольной группы. На основании этого можно сделать вывод, что именно ростральный отдел МК облегчает потребление съедобной и отказ от несъедобной пищи, отмеченный рядом авторов, как одна из функций миндалины [2].

В новых для животных условиях восьмилучевого лабиринта, у крыс экспериментальной группы преобладала пищевая доминанта, а у крыс контрольной группы – оборонительная и исследовательская. Нами обнаружены особенности участия миндалины и в регуляции питьевого поведения. Крысы, подвергшиеся двусторонней ростральной амигдалэктомии, отдают большее предпочтение глюкозе и спирту, интактные – воде. При этом общее потребление жидкости после разрушения ростральных отделов МК уменьшалось.

На основании различных тестов нами была показана ведущая роль ростральных отделов миндалевидного комплекса в регуляции пищевого и питьевого поведения.

Литература:

1. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М.: Наука, 1993. 272 с.
2. Любашина О.А., Пантелеев С.С., Ноздрачев А.Д. Амигдалофугальная модуляция вегетативных центров мозга. СПб: Наука, 2009. 211 с.

Шадрина Дарья Олеговна
E-mail: dashasadrina@mail.ru

Характеристики движения глаз как маркеры понимания контента

Е. Ю. Шелепин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Движения глаз обеспечивают наведение фовеа, области максимального разрешения сетчатки, на объект, представляющий для наблюдателя в данный момент особый интерес. Наведение глаз на цель имеет реша-

ющее значение для жизни человека. Эти движения определяют контент натуральной сцены, страницы, сайта. Ключевая проблема – обучение чтению текста и пониманию прочитанного. При чтении происходит особый вид движения глаз – сканирование строк, продукта не естественного отбора в дикой природе, а результат исторического развития человека, связанного с возникновением и развитием определенного вида письменности. Обучение чтению вырабатывает с учителем сканирующие строки движения глаз. Эта функция не дается от рождения, хотя в его основе врожденного механизма наведения глаза на объект интереса, предположительно магно-клеточной системой. В проведенной нами работе мы изучили общность и различие в закономерностях движения глаз в задачах распознавания контента текста и рисунка-комикса. Мы определили те характеристики движения глаз, которые могут служить маркерами понимания контента. Рисунок-комикс, как и изображение-текста (буквы, слова и строки), содержит характерные признаки линий определенной ориентации, кривизны, плотности распределения по кадру. Есть глобальная структура изображения в пределах всего кадра. Структура рисунка определена его смыслом и законами композиции, как и текст – грамматикой языка. Особенность работы заключалась в том, что изменяли структуру текста. На первом этапе применили для ликвидации локальных признаков или подчеркивания глобальных осуществляли низкопространственно- или высокопространственно-частотную обработку изображений страниц текста или комиксов. Вейвлетная фильтрация текста уже была применена [Ламмингия и др., 2013]. Полосовую пространственно-частотную фильтрацию мы применили и для наших текстов и для комиксов. Для изменения числа захватываемых букв при фиксации после саккады или элементов рисунка осуществляли необычную раскраску букв [Pinna, Shelepin, Deiana, 2016]. Для изменения направленности внимания вводили в текст между словами мелкие изображения объектов. При восприятии низкочастотное описание обеспечивает восприятие общей структура паттерна рисунка, но еще и неосознанно воспринимается и общий, хотя и приблизительный, смысл изображения (как текста, так и рисунка) их контент. Это предварительное, низкочастотное, неосознаваемое описание содержания позволяет наблюдателю затем работать в пространстве контента, а не структуры изображения. Переход от неосознаваемого описания изображения к описанию контента представляет собой уязвимое звено обработки зрительной информации при дислексии.

Литература:

Ламмингия А.М., Вахрамеева О.А., Райт Д.В., Пронин С.В., Шелепин Ю.Е. Влияние вейвлетной фильтрации изображений текстов на характеристики движений глаз при чтении // Сенсорные системы. 2013. Т. 27. №1 . С. 3–9.

B. Pinna, E. Shelepin, K. Deiana. Chromatic accentuation in Dislexia: Useful

implications for effective assistive technology // Materials of the IEEE symposium «Video and audio signal processing in the context of neurotechnologies»: SPCN 2016. St.-Petersburg, 2016. P. 34–36.

Шелепин Евгений Юрьевич
E-mail: sey2@ya.ru

Зрительно-лексические ассоциации в контексте принятия эвристических решений

К. Ю. Шелепин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Динамику проявлений зрительно-лексических ассоциаций анализировали в условиях возникновения зрительного инсайта при решении задач распознавания контурных изображений. Для реализации инсайта использовали методику предъявления неполных фрагментированных изображений – компьютеризированную модификацию Голлин-теста в версии, разработанную в лаборатории физиологии зрения ИФ РАН и адаптированную к исследованиям с учетом инерционности метода фМРТ [1].

Полученные результаты позволили выявить значимые различия общей активации головного мозга в период достижения инсайта (порога распознавания) по сравнению с подпороговой и надпороговой стимуляцией и состоянием покоя. В момент инсайта зафиксирована активация зон лобных долей, а именно, BA44, BA45, BA46. В левом полушарии эти области соответствуют речевой зоне – расширенной зоне Брука. Показана динамика изменений BOLD-сигнала в правом и левом полушариях головного мозга и статистически значимые межполушарные различия в откликах этих зон. Так, в правом полушарии в зонах BA45 и BA46 наблюдались отчетливые реакции, связанные с порогом распознавания объекта во фрагментированном контурном стимуле. В левом полушарии (BA44) в дорзальной части зоны Брука реакции не обнаружено ни на включение зрительной стимуляции, ни в момент распознавания объекта. В то же время в ряде полей височной, нижнетеменной, затылочной, заднетеменной и лобной долей коры отчетливо прослеживались два отклика: первый – в допороговый период предъявления контура изображения, второй – в момент, соответствующий порогу распознавания (возникновение инсайта). Максимум ответа наблюдался в зоне BA37 в обоих полушариях, что совпадало с моментом распознавания (инсайта) при предъявлении 20% контура изображения и принятия решения о его категории (узнавание объекта)

и лексической «оболочке». При этом выявлена разнонаправленность откликов нейронов мозга в полях BA37 и BA7. Структуры мозга, определяющие важнейшие когнитивные функции при развитии инсайта и сопровождающих эмоциональных процессов, взаимодействуют синхронно, но в оппонентных отношениях. Это создает основу для принятия решения по многим критериям и по разным, даже противоречащим друг другу, оценкам происходящих событий. Таким образом, на основе анализа данных фМРТ установлены взаимосвязи нейронных сетей головного мозга человека на различных стадиях формирования зрительно-лексических ассоциаций при принятии эвристических решений в условиях дефицита сенсорной информации. Показано, что в процессе развития инсайта происходит перераспределение активности основных крупномасштабных нейронных сетей головного мозга человека с пиком активации в зоне BA37 обоих полушарий в момент формирования целостного образа и его речевого отображения, что хорошо выражено в динамике изменений BOLD-сигнала.

Полученные данные расширяют знания о нейрофизиологических механизмах принятия эвристических решений в условиях неопределенности и позволяют проследить динамику проявления зрительно-лексических ассоциаций (речевая категориальная номинация) с максимальной активацией в левосторонней зоне BA37, относящейся к расширенной зоне Вернике [2]. Они могут быть использованы для оптимизации искусственной нейронной сети (локальной и крупномасштабной), обеспечивающей целенаправленное поведение с опорой на семантику изображения и ее лексическое закрепление (речевые номинативные категории).

Литература:

- Shelepin K.Yu., Pronin S.V., Shelepin Yu.E. Recognizing fragmented images and the appearance of "Insight". *J. of Optical Technology*, 2015. T. 82. № 10. C. 700–706.
Ardila A., Bernal B., Rosselli M. Language and visual perception associations: Meta-analytic connectivity modeling of Brodmann area 37. *Behavioral Neurology*, 2015. V. 2015. P.2–14.

Шелепин Константин Юрьевич
E-mail: shelepink@yandex.ru

Гравитационные механизмы поддержания миозинового фенотипа постуральной мышцы: роль опорной афферентации

Б. С. Шенкман, К. С. Шарло, И. Д. Львова

ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Известно, что гравитационная разгрузка (ГР) постуральной мышцы приводит к трансформации части медленных волокон в быстрые в результате изменений экспрессии генов, кодирующих изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ). Один из механизмов, поддерживающих экспрессию гена *myh7*, кодирующего медленную изоформу ТЦМ, реализуется через экспрессию микроРНК 499 (miRNA499), которая является продуктом гена «медленного тонического миозина» *myh7b*, неактивного в мышце взрослого млекопитающего. Мы провели анализ экспрессии двух генов ТЦМ в *soleus* крысы на ранней стадии ГР (вышивания задних конечностей) и при механической стимуляции опорных афферентов (МСА) на ее фоне. Достоверное снижение экспрессии ТЦМ медленного типа на 37% было выявлено уже после первых суток ГР и это снижение продолжалось после 3 и 7 суток ГР. В течение первого дня ГР МСА стопы частично предотвращала снижение экспрессии *myh7a* после трех суток ГР наблюдалось увеличение его экспрессии на 90% выше уровня контроля. Экспрессия гена *7b* достоверно снижалась на 60% после 24 часов. ГР и оставалась сниженной после 3 и 7 суток воздействия. МСА не влияла на экспрессию этого гена в течение первых суток ГР, но частично предотвращала снижение экспрессии в течение 3 суток воздействия. Известно, что miRNA499, продукцируемая геном *7b*, подавляет экспрессию SOX6, репрессора гена *myh7*. Экспрессия SOX6 в первые сутки ГР не отличается от уровня контроля, однако после 3 суток воздействия его экспрессия увеличивается на 27%, после 7 суток – на 96%, а после 14 суток ГР оказывается выше контроля на 36%. Возможно, повышенная экспрессия SOX6, препятствующая транскрипции гена *myh7*, является следствием снижения экспрессии гена *7b*. Содержание транскрипционного фактора Mef2D, способствующего транскрипции как гена *myh7*, так и гена *7b*, уже после 24 часов ГР снижается в ядерной фракции на 31%, после 3 суток ГР – на 61%, а после 7 суток – на 69%. Таким образом, уже на ранней стадии ГР в результате экспорта ряда регуляторов транскрипции из миоядер, происходит снижение экспрессии двух миозиновых генов, которое частично предотвращается активацией опорных афферентов стопы.

Работа поддержана грантом РФФИ 18-029-01029 и Программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ ИМБП РАН (госзаданием).

Шенкман Борис Стивович
E-mail: bshenkman@mail.ru

Влияние электромагнитного излучения УВЧ-диапазона и резонаторов на консолидацию памяти при обучении условному рефлексу пассивного избегания у крыс линий с контрастной возбудимостью нервной системы

Н. В. Ширяева, А. И. Вайдо, И. Н. Серов*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, *Фонд исследования генома человека «Айрэс», Санкт-Петербург*

В связи с постоянным усовершенствованием систем связи и развитием информационных технологий возрастает интенсивность влияния на биологические объекты искусственных источников электромагнитного излучения (ЭМИ). В последние годы активно разрабатываются способы защиты от негативного действия ЭМИ на здоровье человека. Механизмы влияния функционального состояния нервной системы на когнитивные способности организма в условиях действия ЭМИ практически не исследованы.

Цель работы – изучение влияния на сохранение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) электромагнитного излучения WiFi роутера (24-часовая экспозиция животных с роутером в камере Фарадея с размещенной в ней стандартной клеткой с животными) и резонаторов «Aires Defender Pro» (6 резонаторов, расположенных в центре каждой грани камеры Фарадея). В качестве контрольных использовали интактных животных каждой из линий (контроль 1) и животных, помещенных в камеру Фарадея без дополнительных воздействий (контроль 2).

Через 1 час после выработки УРПИ крысы соответствующих групп, за исключением интактного контроля 1, помещались на сутки в заданные экспериментальные условия. Процесс консолидации (переход краткосрочной памяти во время обучения в долгосрочную) тестировали при проверке сохранения УРПИ сразу после окончания экспозиции животных в камерах Фарадея с роутером, роутером и резонаторами.

Исследования проведены на модельных линиях крыс из Биоколлекции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, селектированных по порогу возбудимости нервной системы (линии ВП и НП с высоким и низким порогом, низковозбудимая и высоковозбудимая, соответственно).

Различий в сохранении рефлекса у животных линии ВП в экспериментальных группах «роутер», «контроль 1» и «контроль 2» не обнаружено. Экспозиция высоковозбудимых крыс линии НП в клетке Фарадея и без дополнительных воздействий, и в условиях действия роутера существенно повлияла на консолидацию памяти, что привело к значительному снижению уровня сохранения УРПИ. Использование резонаторов положительно отразилось на сохранении УРПИ.

Полученные результаты позволили заключить, что нарушение консолидации памяти при обучении УРПИ вследствие ослабления электрического поля в клетке Фарадея и влияния УВЧ ЭМИ роутера более выражено

при наследственно обусловленной высокой возбудимости нервной системы и нивелируется после использования резонаторов. Последнее открывает пути усовершенствования средств защиты от негативного влияния ЭМИ и корректировки магнитобиологических эффектов различных источников излучения с учетом типологических особенностей нервной системы организма.

Ширяева Наталья Викторовна
E-mail: nvaido@mail.ru

Размеры поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга кошки в постнатальном онтогенезе

П. Ю. Шкорбатова¹, В. А. Ляховецкий¹, Н. С. Меркульева^{1,3}, А. А. Вещицкий¹, Н. В. Павлова^{1,3}, Е. Ю. Баженова^{1,3}, П. Е. Мусиенко^{1,2,3,4}

¹Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, ²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова, ³Институт трансляционной биомедицины СПбГУ, ⁴Клиника детской хирургии и ортопедии НИИФ; Санкт-Петербург

Кошка является одной из стандартных моделей экспериментальной нейрофизиологии, в том числе для изучения локомоторных функций. На уровне пояснично-крестцового отдела спинного мозга расположены локальные нейронные сети, запускающие механизмы локомоции, – центральные генераторы локомоторных паттернов (ЦГП). Исследование ЦГП, необходимое для понимания механизмов локомоции и локомоторных расстройств, и осуществление лечебных воздействий на основе таких исследований затруднены без понимания детальной топографической организации сегментов спинного мозга. Для получения информации о взаимной топографии сегментов спинного мозга и позвонков нами была предложена интегральная характеристика, устанавливающая это соответствие у взрослых животных [1]. Представляет интерес и изучение возрастной динамики изменения этого отношения, поскольку понимание онтогенетических закономерностей формирования локомоторных сетей вносит вклад в понимание не только механизмов их развития, но и возможностей их посттравматического восстановления [2, 3]. Изучение динамики скелетотопии у животных различного возраста и стало целью настоящей работы.

Определение размеров сегментов спинного мозга (T13–S3) и тел позвонков (VT13–VL7) было проведено на 17 беспородных взрослых кошках разного пола, двух трехмесячных котятах (Р-90), одном двухмесячном котенке (Р-60) и 4-х трехдневных котятах (Р-3). Аналогично предложенному

ранее [1], определялось отношение размеров сегментов T13-S3 к длине позвонка VL2.

Показано, что относительные размеры сегментов T13-L4 остаются постоянными на протяжении всего рассматриваемого периода постнатального развития. Напротив, относительные размеры сегментов L5-S3 обладают ярко выраженной возрастной динамикой. Относительный размер этих сегментов максимальен для группы Р-3 и минимальен для группы взрослых животных. Можно предполагать, что относительно большие размеры нижнепоясничных и сакральных сегментов у котят свидетельствуют о раннем, возможно, избыточном и требующем дальнейшего реструктурирования, развитии спинальных сетей, которые связаны с ЦПП и с контролем висцеральных функций. Результаты нашего исследования демонстрируют, что при планировании локальных воздействий на спинной мозг следует учитывать неоднородность возрастных изменений размеров его сегментов.

Работа поддержанна грантом РФФИ №19-015-00409А.

Литература:

1. Shkorbatova P.Y., Lyakhovetskii V.A., Merkulyeva N.S., Veshchitskii A.A., Bazhenova E.Y., Laurens J., Pavlova N.V., Musienko P.E. Prediction Algorithm of the cat spinal segments lengths and positions in relation to the vertebrae // The Anatomical Record. 2018 (DOI: 10.1002/ar.24054).
2. Howland D., Bregman B.S., Tessler A., Goldberger M.E. Development of Locomotor Behavior in the Spinal Kitten // Experimental Neurology. 1995. 135(2): 108-122.
3. Maierl J, Liebich HG. Investigations on the postnatal development of the macroscopic proportions and the topographic anatomy of the feline spinal cord // Anat. Histol. Embryol. 1998. 27: 375-379.

*Шкорбатова Полина Юрьевна
E-mail: polinavet@yandex.ru*

Анализ распределения SMI-32 позитивных нейронов в НКТ у кошек с нарушениями бинокулярного зрения

П. Ю. Шкорбатова¹, В. А. Ляховецкий^{1,2}, А. А. Михалкин¹, Н. С. Меркульева^{1,2}, С. В. Алексеенко¹

¹Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, ²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова; Санкт-Петербург

Нарушения бинокулярного зрения возникают в условиях рассогласования информации, поступающей из двух глаз. Врожденные или приобретенные в раннем постнатальном периоде, такие условия часто приводят

к развитию амблиопии – некорригируемого снижения остроты зрения, наблюдавшегося при отсутствии каких-либо видимых патологических изменений глазных сред и нейрорегионального аппарата [1].

Дорсальное ядро наружного коленчатого тела (НКТд) является структурой, удобной для выявления различий во влиянии разных форм нарушений бинокулярного опыта на монокулярные зрительные пути. В этом ядре монокулярные клетки, получающие входы из разных глаз, расположены в разных слоях. При этом ретинотопически организованные карты полей зрения двух глаз, которые представлены в НКТд, анатомически упорядочены: в медиальной части представлены проекции области поля зрения, расположенные вблизи вертикального меридиана, а в темпоральной – проекции периферических участков поля зрения [2].

Настоящая работа проведена на кошках с ранними нарушениями бинокулярного зрения (унилатеральное ковергентное косоглазие и монокулярная депривация) трех возрастных групп (1, 2 и 3 месяца). Оценивали количество SMI-32-иммунопозитивных нейронов в глазоспецифичных слоях НКТд с учетом эксцентризитета. После проведения иммуногистохимической реакции с антителами SMI-32 на оцифрованных изображениях фронтальных срезах НКТд в программе «Adobe Photoshop» отмечали границы слоев и окрашенные нейроны. Было разработано оригинальное программное обеспечение, позволяющее разделять каждый слой на заданное количество участков (секторов) и подсчитывать количество нейронов в каждом участке. Эти данные позволяют вычислить плотность нейронов в разных участках слоя и сравнить между собой участки со сходным эксцентризитетом, расположенные в разных слоях.

У монокулярно депривированных животных были выявлены различия в плотности нейронов во всех возрастных группах независимо от эксцентризитета. У животных с косоглазием различия были обнаружены только в области проекции периферических участков поля зрения, начиная от двухмесячного возраста, причем только в полушарии, ипсолатеральном косящему глазу, что может свидетельствовать об эффекте частичной зрительной депривации темпоральной части сетчатки, возникающей при конвергентном косоглазии.

Литература:

1. Рычкова С.И., Васильева Н.Н. Взаимоотношение монокулярных и бинокулярных механизмов пространственного восприятия при разных видах амблиопии // Сенсорные системы. 2011. Т 25. № 3. С. 119 – 130.
2. Sanderson K.J. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat // J Comp Neurol. 1971. V. 143. № 1. P. 101-108.

Шкорбатова Полина Юрьевна
E-mail: polinavet@yandex.ru

Роль гипоталамических механизмов в регуляции адипокинами функций репродуктивной системы

А. О. Шпаков

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Основным компонентом гонадной оси являются гипоталамические нейроны, секретирующие гонадолиберин (ГнРГ), рилизинг-фактор гонадотропинов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ). Осуществляя регуляцию синтеза и секреции гонадотропинов гонадотрофами adenогипофиза, ГнРГ контролирует функционирование мужской и женской репродуктивных систем и продукцию половых стероидных гормонов. Однако синтез самого ГнРГ находится под контролем большого числа факторов гипоталамического и негипоталамического происхождения, среди которых стероидные гормоны, по механизму обратной отрицательной связи подавляющие активность ГнРГ-нейронов, гипоталамический нейропептид кисспептин и анорексигенные пептиды меланокортикового семейства, положительно влияющие на синтез ГнРГ, а также гонадотропин-ингибирующий полипептид и нейропептид Y (НПY), которые подавляют синтез ГнРГ. Важнейшими регуляторами и модуляторами синтеза ГнРГ являются адипокины, гормоноподобные молекулы, которые вырабатываются жировой тканью. В настоящее время доказано регуляторное влияние на гипоталамические звенья гонадной оси лептина, адипонектина, апелина, висфатина и резистина. Для воздействия на гипоталамические структуры адипокины преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В случае лептина для этого используется механизм рецептор-опосредуемого эндоцитоза, причем в транспорте лептина через ГЭБ ключевую роль играют укороченные формы лептинового рецептора OB_{RA}, которые сами не наделены сигнальными функциями. В условиях хронической гиперлептинемии и лептиновой резистентности, характерных для ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, эти механизмы нарушаются, что приводит к дефициту лептина в мозге и ослаблению лептиновых путей в гипоталамусе. Это, в свою очередь, вызывает ослабление стимулирующего влияния лептина на ГнРГ-нейроны и снижает активность гонадной оси. Стимулирующее влияние лептина на продукцию ГнРГ реализуется несколькими путями: (1) при активации гипоталамических нейронов, секретирующих кисспептин, который в дальнейшем стимулирует ГнРГ-нейроны, (2) при активации нейронов, секретирующих меланокортиковые пептиды, являющиеся стимуляторами синтеза и секреции ГнРГ, (3) при ингибировании нейронов, секретирующих НПY, негативный регулятор продукции ГнРГ. Адипонектин, функциональный антагонист лептина при регуляции метаболических процессов, также является антагонистом и по влиянию на продукцию ГнРГ. Прони-

кая через ГЭБ, его низкомолекулярные формы ингибируют ГнРГ-нейроны как непосредственно, так и через снижение активности кисспептин-экспрессирующих нейронов. Апелин, как и лептин, усиливает секрецию ГнРГ, причем его действие является опосредованным и реализуется посредством активации нейронов, продуцирующих меланокортины, и ингибирования нейронов, экспрессирующих НПУ. В основе этого лежит связывание апелина со специфичным к нему апелиновым рецептором ARJ, стимуляция в нейронах 3-фосфоинозитидного пути и каскада митогенактивируемых протеинкиназ, а также ингибирование в них аденилатциклазного сигнального пути. Висфатин в гипоталамусе усиливает лептиновые сигнальные пути и, тем самым, стимулирует секрецию ГнРГ, в то время как резистин ослабляет адипонектиновые пути и оказывает на секрецию ГнРГ модулирующее действие. Таким образом, адипокины – важнейшие регуляторы гипоталамических звеньев гонадной системы, что обусловливает тесную взаимосвязь между пищевым поведением и метаболическим статусом организма, с одной стороны, и его репродуктивным потенциалом, с другой.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и ДНТ (проект № 18-515-45004 IND-а).

Шпаков Александр Олегович
E-mail: alex_shpakov@list.ru

Оценка влияния верbalных и неверbalных сигналов на электроэнцефалограмму собеседника с помощью метода «гиперсканирование»

О. В. Щемелева¹, О. В. Жукова^{1,2}, П. П. Васильев¹, Г. А. Моисеенко¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет

Цель исследования – поиск ЭЭГ-маркеров верbalной и неверbalной коммуникации мозговой активности при одновременной регистрации ЭЭГ собеседников во время диалога.

Метод. В исследовании был применен метод «гиперсканирование ЭЭГ» (синхронная регистрация ЭЭГ состояния нейронных сетей двух мозгов одновременно при взаимодействии). Чтобы различить верbalный и неверbalный компонент во время диалога, был разработан дизайн эксперимента, предполагающий разные режимы расположения собеседников в одной комнате (лицом к лицу, спина к спине), разные способы общения (1 – наблюдение, молча, 2 – монолог и слушание, 3 – диалог),

разные роли собеседников (говорение и слушание), режимы визуального восприятия (с открытыми глазами, с закрытыми глазами).

Результат. Наибольшая общая ЭЭГ-активность мозговой активности показана для расположения собеседника «лицом к лицу» по сравнению с «спина к спине», при котором доступна невербальная информация о собеседнике. При сравнении режимов коммуникации относительно друг друга наибольшая суммарная мощность ЭЭГ выявлена в режиме монолога. Другой важнейший показатель ЭЭГ – спектральный состав – также изменяется в зависимости от способов коммуникаций собеседников. Происходит перераспределение ритмов в различных отведениях ЭЭГ. В режиме «наблюдение, молча» была обнаружена статистически значимая разница значений мощности μ -ритма мозговой активности собеседников, расположенных «лицом к лицу» и «спина к спине» (в средней центральной и теменной областях). Установлено увеличение $\beta 2$ - и γ -ритмов в мозге собеседника в условии «лицом к лицу» по сравнению с условием «спина к спине», что, вероятно, подтверждает гипотезу о связи этих ритмов с обработкой зрительной информации. Увеличение $\beta 2$ - и γ -ритмов в режиме «монолог» по сравнению с режимом «открытые глаза, молча» обнаружено только при расположении собеседников спина к спине, что говорит о связи как вербальных, так и невербальных компонентов коммуникации с этими ритмами. Спектральный анализ позволил выявить статистически значимую разницу мощности θ -ритмов говорящего (режим «монолог») по сравнению со слушающим. Вейвлет-анализ ЭЭГ собеседников позволил наглядно продемонстрировать синхронную динамику θ -ритмов говорящего и слушающего, в первую очередь, во фронтальных отведениях.

Выход. В ходе исследования установлено, что показатели ЭЭГ могут служить маркерами, отражающими режимы коммуникации собеседников. Метод «гиперсканирование» открывает новые возможности для понимания механизмов взаимодействия членов команды в медицине, промышленности, армии, транспорте, спорте, музыке, театре и педагогике.

Литература:

Жукова О.В., Шелепин Ю.Е., Щемелева О.В., Васильев П.П., Моисеенко Г.А. Воздействие вербальных и невербальных сигналов на электроэнцефалограмму собеседника // Оптический журнал. Вып. 8. Т. 85. 2018. С. 13–21.

Щемелева О.В., Жукова О.В., Шелепин Ю.Е., Моисеенко Г.А. Васильев П.П. Электрофизиологические показатели деятельности мозга в процессе вербального и невербального взаимодействия собеседников // Физиология человека, 2019 (в печати).

Щемелева Ольга Владимировна
E-mail: oshchemeleva@gmail.com

Кросс-культурные особенности восприятия времени

С. И. Р. Юнси, А. О. Османова, С. Л. Тымченко

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь

Время является ограниченным ресурсом, который нужно тщательно планировать и которым необходимо рационально распоряжаться. Несмотря на то, что каждый человек воспринимает время по-своему, для определенной группы людей, объединенных культурой, мышлением и воспитанием, характерны общие особенности восприятия. Так, например, западные и восточные культуры различаются восприятием времени. В данной работе мы проанализировали как студенты разной этнической принадлежности изменили бы свою жизнь, если бы им предоставили возможность вновь вернуться на первый курс.

С соблюдением правил биоэтики было опрошено 56 иностранных студентов (9 из стран Африки и 47 из Индии) и 106 отечественных студентов обоего пола 18–26 лет, обучающихся в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что четверть отечественных студентов и 14,2% иностранных «ничего бы не меняли», объясняя это тем, что они ответственно подошли процессу обучения. Чаще всего иностранные студенты сообщали, что «учились бы усерднее» (88,25), если бы у них была возможность вернуться в прошлое. В то же время среди отечественных студентов этот вариант ответа встречался в четырех раза реже. Большее количество отечественных студентов предпочли бы отчислиться (28%), так как они еще не определились в жизни или не справляются с нагрузкой. При этом всего один иностранный студент хотел бы вернуться домой, бросив учебу. 26% отечественных и 15% иностранных студентов помимо учебы сообщали о намерении изменить что-то в личной жизни, а именно сменить круг общения, найти работу или больше времени уделять досугу. Наиболее распространенными вариантами ответов среди иностранных студентов были: «больше заниматься спортом» (21,4%) и «посещать заседания кружков» (14,2%). Чего нельзя сказать про отечественных студентов: уделили бы больше времени спорту всего 13% и 4% посещали бы кружки и принимали участие в университетских мероприятиях.

Студенты – представители разных культур, возраста и воспитания по-разному воспринимают события в своей жизни и распоряжаются временем как ресурсом для достижения целей. Так, результаты опроса свидетельствуют о том, что иностранные студенты более серьезно подходят к выбору профессии, в то время как отечественные студенты под прессингом обстоятельств склонны легко менять свои приоритеты. Данная работа поможет составить представление о системе ценностей студентов,

так как, чтобы выстраивать отношения с представителями разных культур, необходимо прежде всего изучить сильные и слабые стороны личности и потенциальные возможности.

Юнси София ибн Ридха

Пороги возникновения эффекта Макколлу (McCollough effect) у здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией

Е. Г. Якимова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Хорошим эффектом, на примере которого возможно изучение взаимосвязи обработки информации об ориентации и цвете, является эффект МакКоллу (McCollough effect) – феномен зрительного восприятия человека, при котором бесцветные решетки кажутся окрашенными в зависимости от ориентации решетки. Наличие эффекта МакКоллу и время, необходимое для его достижения, отражают адаптивные способности зрительной системы и могут быть индикатором нарушений работы мозга.

Проведены пилотные исследования на группе здоровых добровольцев (10 человек), и на группе больных шизофренией (8 человек, в итоговый анализ вошло 7 человек). Каждая группа испытуемых прошла полную процедуру эксперимента. Для оценки остроты зрения применялся Голлинг-тест с использованием стилизованных колец Ландольта. Оценку цветовой чувствительности проводили по таблицам Рабкина с использованием полихроматических таблиц, основная серия. Для измерения пороговой контрастной чувствительности была использована программа «Эрготест 2.0», решетки предъявлялись в пространственно-частотном диапазоне от 0,5 до 8 цикл/угл. град. (0,5, 2, 4, 8 цикл/угл. град.). Оценка эффекта Макколлу была реализована в программе «OpenSesame»: испытуемым предъявлялись адаптирующие стимулы, состоящие из горизонтальных зелено-черных и вертикальных красно-черных решеток с пространственной частотой 0,6 цикла на градус, два кадра чередовались каждые 10 секунд, между кадрами предъявлялся серый экран, сет адаптации длился в течение двух минут, после адаптации испытуемым показывался тестовый стимул – черно-белые горизонтальные, вертикальные и с ориентацией 45 градусов решетки. Участникам задавался вопрос, видят ли они какую-либо разницу между решетками разной ориентации, какие цвета присутствуют на стимуле. Если эффект не возникал, то испытуемому предъявлялся следующий блок адаптационных стимулов. Оценка порога возникновения эффекта производилась на основании количества необходимых блоков

тестирования. Все участники исследования были с нормальной 1.0, либо скорректированной до нормальной, остротой зрения. Все участники, кроме одного больного шизофренией, имели нормальное цветовое зрение. Контрастная чувствительность была определена для базовых пространственных частот (0,5, 2, 4, 8 цикл/угл. град.). Здоровые добровольцы имели нормальные показатели контрастной чувствительности. У больных шизофренией наблюдалось понижение контрастной чувствительности на низкой частоте (0,5 цикл/угл. град.). Были получены пороги возникновения эффекта МакКоллоу. Здоровые добровольцы стабильно наблюдали эффект уже после одного сета адаптации длительностью 2 минуты, после второго сета адаптации эффект усиливался. По порогам возникновения эффекта МакКоллоу среднее количество сетов адаптации составило $1,7 \pm 0,6$. Среди больных шизофренией после первого сета эффект не обнаружился ни у одного испытуемого. Только трое из семи испытуемых сообщили о возникновении эффекта окрашивания черно-белых тестовых решеток после второго сета. У четырех остальных участников из группы больных шизофренией эффект не обнаружился после 4-х сетов адаптации. Полученные данные показывают, что нарушения в работе зрительных функций наблюдаются у больных шизофренией уже на ранней стадии заболевания (первый-второй эпизод, период наблюдения не более 3 лет). Нарушения присутствуют как в работе ориентационно-оппонентных механизмов, так и цвето-оппонентных. Зрительная система играет ключевую роль в адаптации человека к окружающей среде. Нарушения работы зрительной системы могут приводить к сбою когнитивных функций: нарушению восприятия и идентификации изображений, процесса сложной визуальной группировки объектов, нарушению хранения и передачи зрительной информации, оценки эмоций.

Якимова Елена Геннадьевна

Ванилоидные рецепторы 1-го типа: участие в защитных и патологических механизмах в условиях ульцерогенного действия индометацина на желудок

Н. И. Ярушкина, М. Н. Судалина, Л. П. Филаретова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Капсаицин-чувствительные афферентные нейроны (КЧН), наряду с простагландинами, оксидом азота и глюкокортикоидными гормонами вовлекаются в гастропротекцию. Активация КЧН осуществляется через TRPV1-рецепторы, участие которых в регуляции болевой чувствительности

сти хорошо известно. В то же время данные об участии TRPV1-рецепторов в гастропротекции неоднозначны. Цель исследования состояла в изучении вклада TRPV1-рецепторов в защитные и/или патологические механизмы в условиях ульцерогенного действия индометацина (ИМ) на желудок. Для этого были исследованы эффекты активации или выключения из функционирования TRPV1-рецепторов на чувствительность слизистой оболочки желудка к ульцерогенному действию индометацина, на активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС) и соматическую болевую чувствительность. Активация (сенситизация) TRPV1-рецепторов осуществлялась введением агониста данных рецепторов капсацина в малой, не являющейся нейротоксической, дозе. Для выключения их из функционирования использовали два подхода: 1) десенситизацию КЧН у крыс капсацином, введение которого в нейротоксической дозе вызывает дегенерацию как первичных афферентов, экспрессирующих TRPV1-рецепторы, так и самих КЧН, являющихся источником данных афферентов; 2) генетическое устраниние TRPV1-рецепторов (эксперименты на мышах-нокаутах по TRPV1-рецептору (TRPV1 KO)). Введение индометацина (35 мг/кг массы тела, подкожно) предварительно голодавшим в течение 24 часов животным, вызывало образование эрозий в желудке (через 4 часа после инъекции) как у крыс, так и мышей и приводило к увеличению уровня кортикостерона в плазме. Сенситизация TRPV1-рецепторов уменьшала площадь эрозий у крыс, что сопровождалось повышением вызванного ИМ уровня кортикостерона по сравнению с контролем. Десенситизация КЧН увеличивала площадь эрозий в желудке, но не влияла на вызванный ИМ подъем уровня кортикостерона. В отличие от десенситизированных крыс, у TRPV1 KO мышей наблюдалось как уменьшение площади эрозий, так и отсутствие увеличения содержания кортикостерона в ответ на действие ИМ, тогда как у контрольных мышей это увеличение наблюдалось. Как десенситизированные крысы, так и TRPV1 KO мыши продемонстрировали увеличение базального латентного периода болевой реакции (tail flick test), свидетельствующее об уменьшении соматической болевой чувствительности, что является подтверждением выключения из функционирования TRPV1-рецепторов. Таким образом, TRPV1-рецепторы могут вносить вклад как в активацию гастропротективных механизмов, так и в развитие патологического процесса в желудке, вызванного действием ИМ. О вовлечении TRPV1-рецепторов в гастропротекцию свидетельствует уменьшение патологического действия ИМ в условиях сенситизации и его усугубление в условиях десенситизации КЧН. Об участии TRPV1-рецепторов в патологическом процессе свидетельствует уменьшение чувствительности к ульцерогенному действию ИМ у TRPV1 KO мышей, которое, возможно, является следствием развития компенсаторных механизмов в ответ на выключение TRPV1, затрагивающих, в том числе, и регуляцию функциональной активности ГГАКС.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 19-015-00514.

Литература:

Филаретова Л.П., Ярушкина Н.И. Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и болевой чувствительности // Успехи физиологических наук. 2019. 50(1): 3–16.

Yarushkina N.I., Sudalina M.N., Punin Y.M., Filaretova L.P. Vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in C57BL6/J mice and transient receptor potential channel vanilloid type 1 knockout mice // J Physiol Pharmacol. 2018. 69(6): 951–961.

*Ярушкина Наталья Ильинична
E-mail: yarni60@mail.ru*

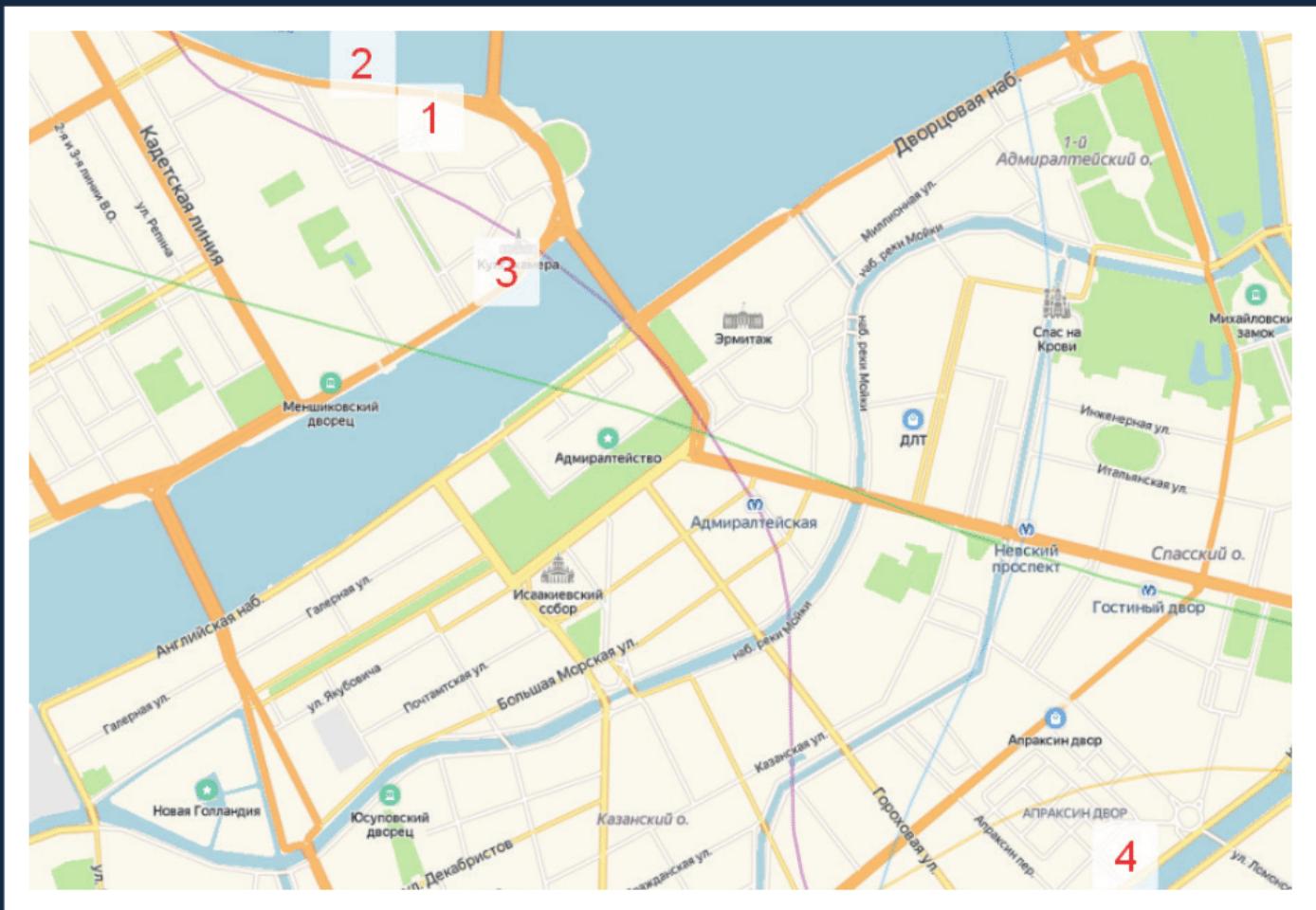
Авторский указатель

- А**braham I. – 3
Antunes V.R. – 3
Baffy G. – 5
Chan J.Y.H. – 6
Chan S.H.H. – 7
Chao Y.M. – 6
Chen C.Y. – 6
Essop F. – 8
Ferreira-Neto H.C. – 3
Fodor A. – 14
Ghosh D. – 13
Gujaran Sh. – 8
Juo S.H. – 6
Nalivaeva N.N. – 10, 56, 89, 99
Pandey S. – 11
Piven O.S. – 8
Rana V. – 11
Sengupta J. – 13
Sipos E. – 14
Srinivasan R. – 8
Stern J.E. – 3
Turner A.J. – 10, 99
Török B. – 14
Tymchenko S.L. – 8, 11
Varga J. – 14
Yao S.T. – 3
Zelena D. – 14
Zhdanova I.V. – 14, 94
- А**вдонин П.В. – 71
Авдонин П.П. – 71
Агаева М.Ю. – 175
Агалакова Н.И. – 172, 254
Акимов А.Г. – 16
Александров А.А. – 62
Александров В.Г. – 17, 130, 247
Александрова Н.П. – 18
Алексеева А.С. – 76, 219
Алексеева О.С. – 89
Алексеенко С.В. – 274
Альдекеева А.С. – 19
Андреева И.Г. – 20, 243
Андреева Л.Е. – 21
Андреева Ю.В. – 23
Антонова Е.П. – 166
Артениян Н.А. – 232
Астапова М.К. – 52
Астафьева П.А. – 166
Ахметзянова Д.Р. – 43
Баженова Е.Ю. – 25, 273
Бакулина Е.И. – 26
Баллюзек М.Ф. – 179
Банщикова Т.Н. – 51
Баранова К.А. – 28
Барышева В.С. – 29
- Баталова А.А. – 33
Баулин Ю.А. – 30, 97
Бахтиков А.А. – 32
Баюнова Л.В. – 109
Безгачева Е.А. – 38
Безнин Г.В. – 112, 176
Белинская Д.А. – 33
Беляков А.В. – 35, 36
Беседина Н.Г. – 119, 252
Бигдай Е.В. – 38
Бобков Д.Е. – 87
Боброва Е.В. – 20, 39, 210, 243
Богатырев А.Н. – 260
Богачева И.Н. – 40
Богданова А.М. – 124, 131
Боголепова А.Е. – 42
Боков Д.А. – 43
Бондарко В.М. – 45, 46, 234
Брагина Ю.В. – 48, 119, 252
Брайловская И.В. – 179
Брулер Е.С. – 166
Брызгалов Д.К. – 207
Будкевич Е.В. – 49, 51
Будкевич Р.О. – 49, 51
Булыгина В.В. – 242
Бурнусуз А.В. – 82
Бусыгина И.И. – 150
Буткевич И.П. – 52
Быстрова Е.Ю. – 54, 83
- 7**айдо А.И. – 90, 263, 272
Васильев Г.В. – 74
Васильев Д.С. – 56, 99
Васильев П.П. – 96, 277
Васильева С.А. – 57
Ватаева Л.А. – 248
Ведясова О.А. – 163
Вербенко П.С. – 59
Вершинина Е.А. – 39, 52, 210
Веселкин Н.П. – 118
Ветровой О.В. – 100, 248
Вещицкий А.А. – 25, 60, 273
Виноградова Е.П. – 62
Вовенко Е.П. – 38, 63, 64
Волкова О.В. – 30
Володина А.Д. – 166
- Г**альперина Е.И. – 135
Гвоздева А.П. – 20, 243
Герасименко Ю.П. – 20, 39, 65, 169, 210
Герасимова-Мейгал Л.И. – 66, 153
Гизатуллина Г.Р. – 123
Глазова М.В. – 73, 262
Глинин Т.С. – 82
Глушак Д.Н. – 131
Голубева И.Ю. – 68, 244

- Гончаров Н.В. – 33, 70, 71, 257
 Гончарова А.А. – 119
 Горбачёва Е.Л. – 73
 Горский О.В. – 25, 152
 Грефнер Н.М. – 76, 219
 Гринкевич Л.Н. – 74
 Гришин А.А. – 39, 210
 Громова Л.В. – 76, 219, 226
 Громова Л.И. – 77
 Гросу В.В. – 79, 80
 Грудков А.А. – 76, 219
 Губаревич Е.А. – 130, 247
Даев Е.В. – 82, 90
 Даниленкова Л.В. – 119, 252
 Данилова М.В. – 46, 234
 Дарьин Д.В. – 32
 Дворникова К.А. – 54, 83
 Дёмина А.В. – 121
 Демченко И.Т. – 84
 Деркач К.В. – 32, 86
 Дмитриева Е.С. – 62
 Дмитриева Ю.В. – 76, 219
 Добрецов М.Г. – 87
 Добровольский С.А. – 226
 Добрылко И.А. – 179
 Долинская И.Ю. – 236
 Дорофеева Н.А. – 262
 Дубровская Н.М. – 56, 89, 99
 Дудков А.В. – 157, 260
 Дыгало Н.Н. – 144, 242
 Дюжикова Н.А. – 90, 263
Евгеньев М.Б. – 178
 Евстафьева Е.В. – 124
 Егорова М.А. – 16, 91, 259
 Екимова И.В. – 193
 Еркудов В.О. – 92
 Ермоленко Е.И. – 226
Жванский Д.С. – 236
 Жданова И.В. – 14, 94
 Жиляев С.Ю. – 84
 Жукова А.В. – 94, 124
 Жукова О.В. – 96, 277
 Жуковская М.И. – 97, 182
 Журавин И.А. – 56, 89, 99
 Журавлев А.В. – 57, 100
Зайцев А.В. – 103, 118, 129
 Залата О.А. – 59, 124, 131, 141, 216
 Заменина Е.В. – 101
 Захаров Е.В. – 232
 Захарова И.О. – 109
 Захарова М.Влад. – 103, 112, 176
 Захарова М.Вяч. – 104
 Зацепина О.Г. – 178
 Зачепило Т.Г. – 105
 Зенько М.Ю. – 29, 106, 265
 Золотарев В.А. – 23, 108, 148
 Зорина И.И. – 109
 Зубарев С.В. – 111
 Зубарева О.Е. – 103, 112, 121, 129, 176
Иванов П.В. – 209
 Иванова В.П. – 113
 Иванова Г.Е. – 190
 Иванова П.Н. – 114
 Иванова Т.И. – 116, 172
 Ивко О.М. – 253
 Ильясова Г.Ш. – 250
 Илюха В.А. – 166
 Исаевнина И.Л. – 221
Калинина А.Д. – 197
 Калинина Н.И. – 118
 Калинина Т.С. – 242
 Камышев Н.Г. – 48, 119
 Камышева Е.А. – 119
 Канева И.Н. – 191
 Каравашина Т.А. – 120
 Карепанов А.А. – 112, 121
 Касаева Г.Р. – 123
 Кашка Л.Р. – 94, 124
 Кешишян Е.С. – 236
 Клюева Н.З. – 19
 Князев А.Н. – 30, 97, 126, 187, 221
 Князева В.А. – 62
 Ковалева Г.А. – 232
 Ковалева Т.В. – 127
 Коваленко А.А. – 103, 112, 129, 176
 Козлова Д.И. – 99
 Кокурина Т.Н. – 130
 Комарова М.С. – 180
 Комкова О.П. – 167
 Комлева Е.В. – 56
 Кондакова Ю.М. – 131
 Кондратенко А.А. – 89
 Королев Ю.Н. – 185
 Коротков С.М. – 179
 Корф Е.А. – 70
 Косицын Ю.М. – 133
 Котылева М.П. – 226
 Кочкина Е.Г. – 99
 Кравченко А.Н. – 134
 Кривченко А.И. – 179
 Крицкая Д.В. – 112
 Кручинина О.В. – 135
 Крылов Б.В. – 137
 Кубасов И.В. – 87
 Кудрявцев И.В. – 71
 Кузнецов А.П. – 138, 232
 Кузнецова Т.Г. – 68
 Кузьмина В.В. – 139
 Куликов А.А. – 262
 Курзина Е.А. – 141
 Курзина Т.О. – 141
 Кутина А.В. – 142
Ланшаков Д.А. – 144, 242
 Лебедев Д.С. – 111

- Лебедева А.М. – 59
 Левина А.С. – 90
 Ленцман М.В. – 145
 Лесова Е.М. – 185
 Линькова Н.С. – 157, 253
 Лисачев П.Д. – 74
 Лобов Г.И. – 147, 169
 Лопатина Н.Г. – 105
 Лукина Е.А. – 148
 Луничкин А.М. – 30, 97, 187
 Львова И.Д. – 271
 Любашина О.А. – 150
 Ляховецкий В.А. – 25, 152, 273, 274
Малахова Е.Ю. – 96
 Маркин В.А. – 26
 Маслюков Г.М. – 203
 Медведева А.В. – 57
 Мейгал А.Ю. – 66, 153
 Меркульева Н.С. – 25, 60, 152, 155, 160, 273, 274
 Миндукишев И.В. – 70
 Миняева А.В. – 169
 Мирзоев Т.М. – 155
 Миронова В.А. – 225
 Миронова Е.С. – 157, 253
 Митрушин Д.И. – 194
 Михайленко В.А. – 52
 Михайлов Е.Н. – 169
 Михайлова Е.В. – 133, 159, 201, 220
 Михалкин А.А. – 155, 160, 274
 Михрина А.Л. – 159
 Моисеенко Г.А. – 277
 Мойса С.С. – 161
 Морёнова К.А. – 163
 Морина И.Ю. – 164, 201
 Морозов А.В. – 166
 Морозова О.Ю. – 167, 198
 Московкин А.С. – 138
 Мошонкина Т.Р. – 169
 Муровец В.О. – 145, 148, 169
 Мусиенко П.Е. – 25, 40, 60, 152, 273
Нагорнова Ж.В. – 171
 Надей О.В. – 172
 Наливаева Н.Н. – 10, 56, 89, 99
 Наслузова Е.В. – 262
 Немировская Т.Л. – 174
 Непиющих Ж.В. – 147
 Никитин Н.И. – 175
 Никитин О.А. – 40
 Никитина В.А. – 112, 176
 Никитина Е.А. – 57, 114, 178
 Никитина Е.Р. – 70, 179
 Никитина Л.С. – 73
 Никифоров А.А. – 116
 Николаев Е.А. – 190
 Николаев М.В. – 180
 Новикова Е.С. – 182
 Новожилов А.В. – 70, 179
 Ноздрачёв А.Д. – 54, 183, 203, 214
Обухова Е.С. – 166
 Овчинников В.Ю. – 74
 Огородникова Е.А. – 92, 185
 Оппедизано М.Д.Л. – 187
 Орлова О.А. – 253
 Османова А.О. – 123, 279
 Островский М.А. – 188
Павлова М.Б. – 90
 Павлова Н.В. – 273
 Павлова Н.С. – 25
 Павлова О.Г. – 190
 Пак С.П. – 92, 185
 Пантелейев С.С. – 150
 Пантелейева Н.И. – 101, 191
 Парамонова Н.М. – 237
 Пастухов Ю.Ф. – 193
 Певзнер Д.А. – 194
 Пеннигайен В.А. – 137, 197
 Петропавловская Е.А. – 196
 Платонова О.Н. – 54, 83
 Плахова В.Б. – 137, 197
 Подвигина Т.Т. – 198
 Поденкова У.И. – 82
 Подзорова С.А. – 137
 Полозов А.С. – 76
 Полякова Н.В. – 62
 Попов М.А. – 199
 Попова П.И. – 71
 Порошин С.Г. – 201
 Порсева В.В. – 203
 Постникова Т.Ю. – 103, 129
 Протасова А.В. – 52
 Пруцкова Н.П. – 204, 223
 Пуговкин А.П. – 92
 Пузанова М.А. – 206
 Пунин Ю.М. – 207
 Гухов А.М. – 209
Решетникова В.В. – 39, 210
 Рогачевский И.В. – 137
 Рогова Н.В. – 211
 Рожков В.П. – 213
 Романова И.В. – 133, 159, 164, 201, 220
 Романова И.Д. – 26, 104, 266
 Рощевская И.М. – 101, 191, 240
 Рощин В.Ю. – 190
 Рыбакова Г.И. – 130
 Рыбникова Е.А. – 106
 Рыжкова И.В. – 214
 Ряпова Э.И. – 216
Савватеева-Попова Е.В. – 57, 100, 114, 178
 Савостьянов Г.А. – 217
 Савохин А.А. – 40
 Савочкина Е.В. – 76, 219
 Саенко И.В. – 153
 Сажина Н.В. – 232

- Самойлов В.О. – 38
 Саульская Н.Б. – 206
 Свиридова Д.Л. – 220
 Северина И.Ю. – 221
 Селивёрстова Е.В. – 204, 223
 Селионов В.А. – 190, 236
 Семенов Д.Г. – 36
 Семенова В.В. – 196
 Семилетова В.А. – 225
 Сепп А.Л. – 226
 Сергеев И.В. – 92
 Сергеева С.С. – 227, 237
 Серебрякова М.К. – 71
 Середа Е.В. – 228
 Серов И.Н. – 272
 Сиваченко И.Б. – 150
 Сидоров А.В. – 230
 Сидорова М.В. – 190
 Слюсаренко А.А. – 94
 Сляпцова Т.Н. – 92
 Смельшева Л.Н. – 138, 232
 Смирнова С.Л. – 240
 Смоленский И.В. – 121
 Созонтов Е.А. – 233
 Соколов А.В. – 96
 Соколов А.Ю. – 150
 Солнушкин С.Д. – 46, 234, 263
 Солопова И.А. – 236
 Сороко С.И. – 213
 Сотников О.С. – 237
 Станкевич Л.Н. – 62
 Станкова Е.П. – 135, 164
 Стефанов В.Е. – 257
 Столярова Э.И. – 185, 239
 Стратилов В.А. – 248
 Судалина М.Н. – 281
 Сурма С.В. – 257
 Суслонова О.В. – 240
 Суфиева Д.А. – 116
 Сухарева Е.В. – 242
 Сухаржевский С.М. – 257
 Терехин С.Г. – 197
 Тернер Э.Дж. – 10, 99
 Терпиловский М.А. – 87
 Тимофеева О.П. – 243
 Тихонравов Д.Л. – 68, 244
 Ткачук В.А. – 246
 Тобиас Т.В. – 214
 Токмачева Е.В. – 178
 Толкачева Д.С. – 135
 Третьякова О.Г. – 153
 Трифонов М.И. – 213
 Трофимов А.Н. – 112
 Трофимова Н.А. – 206
 Туманова Н.Л. – 56, 99
 Туманова Т.С. – 130, 247
 Тымченко С.Л. – 8, 11, 131, 134, 194, 279
- Тюлькова Е.И. – 248
 Узбекова Л.Д. – 216
Фазылова К.И. – 250
 Федотов С.А. – 48, 119, 252
 Филаретова Л.П. – 198, 281
 Фокин В.А. – 96
 Фролов А.А. – 39, 210
Хавинсон В.Х. – 157, 253, 260
 Халеева А.С. – 225
 Халилова А.С.-А. – 94
 Харитонова Н.В. – 187
 Хатькова С.Е. – 190
 Хворова И.А. – 254
 Хлебаева Д.А.-А. – 90, 256
 Хмелевской Д.А. – 257
 Хорунжий Г.Д. – 259
 Хропычева Р.П. – 23
Цикунов С.Г. – 112, 176
Чалисова Н.И. – 260
 Черниговская Е.В. – 73, 262
 Чихман В.Н. – 46, 234, 263
 Чурилова А.В. – 265
Шабурова Е.В. – 144, 242
 Шадрина Д.О. – 266
 Шамро Е.В. – 239
 Шарло К.С. – 271
 Шварц А.П. – 112, 176
 Шелепин Е.Ю. – 267
 Шелепин К.Ю. – 269
 Шемякина Н.В. – 171
 Шенкман Б.С. – 271
 Шестопалова Л.Б. – 196
 Ширяева Н.В. – 272
 Шкорбатова П.Ю. – 273, 274
 Шпаков А.О. – 32, 86, 109, 276
 Шпанская А.А. – 54, 83
Щеголев Б.Ф. – 257
 Щемелева О.В. – 277
 Щербинина В.Д. – 82
 Щербицкая А.Д. – 99
ЭльРахал А.А.Ю. – 230
Юданова А.Д. – 104
 Юнси С.И.Р. – 279
Якимова Е.Г. – 280
 Ярушкина Н.И. – 207, 281
 Яшин А.В. – 226



1. КОНФЕРЕНЦ-ПЛОЩАДКА №1:

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА РАН (НАБ. МАКАРОВА, 6)

2. КОНФЕРЕНЦ-ПЛОЩАДКА №2:

ФАКУЛЬТЕТ ПСИХОЛОГИИ СПБГУ (НАБ. МАКАРОВА, 6)

3. КОНФЕРЕНЦ-ПЛОЩАДКА №3:

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАН (УНИВЕРСИТЕТСКАЯ НАБ., 5)

4. 24 СЕНТЯБРЯ, 19:00

WHITE NIGHT – НА НАБ. ФОНТАНКИ, 59 (1 ЭТАЖ)



ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА РАН

