

Федеральное агентство научных организаций
Отделение физиологических наук РАН
Научный совет РАН по физиологическим наукам
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Международный научный центр им. И.П. Павлова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ,
СЕНСОРНЫХ И ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Всероссийская конференция с международным участием,
посвященная 90-летию со дня основания
Института физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург – Колтуши
8 декабря – 10 декабря 2015 года

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Санкт-Петербург
2015

Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург–Колтуши (8–10 декабря 2015 г.). Материалы конференции. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2015. 236 с.

Научное издание

Всероссийская конференция с международным участием,
посвященная 90-летию со дня основания
Института физиологии им. И.П. Павлова РАН
«Современные проблемы физиологии высшей нервной
деятельности, сенсорных и висцеральных систем»
Санкт-Петербург–Колтуши (8–10 декабря 2015 г.)
(*Материалы конференции*)

| | |
|--|-----|
| Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН «Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем» | 4 |
| Тезисы докладов Симпозиума Компании «Аджиномото» «Исследование вкуса умами» | 227 |
| Abstracts of the Ajinomoto Symposium «Umami Science» | 227 |
| Авторский указатель | 230 |

Конференция проводится при финансовой поддержке

Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-04-20997)
Федерального агентства научных организаций

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ОТРЯХИВАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА
У «ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО» ПОТОМСТВА
В ФОРМИРОВАНИИ АДАПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Э. Н. Агаева

*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

В формировании адаптивного поведения животного существенную роль играет зоосоциальный опыт особи [Лабадзе и др., 2005]. Формирующаяся в пренатальном онтогенезе двигательная активность, а также кожные рефлексы и нервные структуры, ответственные за их выполнение, претерпевают изменения на определенных этапах постнатального онтогенеза [Волохов, 1968, Лепехина, 1972].

На основании актографических исследований и визуальных наблюдений в потомстве, подвергнутом в пренатальном онтогенезе влиянию экстремальных факторов (связь мать–плод), можно высказать определенное мнение о формировании кожного рефлекса – груминга с последовательным созреванием структур, ответственных за реализацию кожных рефлексов [Лепехина, Воскресенский, 1991; Агаева, 1992, Лепехина, Цицурина, 2009]. Известно, что гипокинезия матери в период беременности оказывает неблагоприятное воздействие на возникновение и развитие акушерской патологии, которая подтверждается клинико-экспериментальными исследованиями [Богдашкин и др., 1988].

Целью настоящего исследования являлось изучение состояния врожденного отряхивательного рефлекса у «гипокинетических» крысят, с учетом развития груминга, зоосоциального поведения и тревожности потомства в препубертатном и пубертатном периоде постнатального онтогенеза.

Наблюдения выявили определенную закономерность в изменении спонтанных и «вызванных» кожных рефлексов с первого дня рождения до 60-го дня. У 11–20-дневных крысят контрольной группы наблюдаются спонтанные умывательные и чесательные рефлексы, а у животных опытной группы встречаются умывательные и отряхивательные рефлексы. Рефлекс отряхивания, который должен появиться в конце раннего постнатального развития, переходит на второе место после умывания вместо чесания. Смещение временных параметров физиологически детерминированных безусловных рефлексов и появление опережающих их реакций, которые в норме формируются значительно позднее, является следствием перехода на передний план развития центра, ответственного за приспособительное модулированное поведение.

У развивающихся животных выраженность поведенческой реакции зависит от степени зрелости функциональных систем, обеспечивающих взаимодействие новорожденного с окружающей средой. Как правило, эта реакция форми-

руется к тому периоду, когда она становится необходимой [Шишелова, 2006]. В закрытом рукаве приподнятого крестообразного лабиринта рефлекс «отряхивания» груминга у пассивных «гипокинетических» животных встречается значительно чаще, чем у «пассивных» крысят контрольной группы.

На основании вышесказанного следует: 1) У «гипокинетического» потомства в препубертатном возрасте чаще встречаются умывательные и отряхивательные рефлексы, в то время как у контрольных животных в раннем онтогенезе доминируют умывательные и чесательные рефлексы. 2) Путем группировки животных по исходному уровню эмоционального напряжения («активная» и «пассивная») в ювенильном периоде можно обнаружить модуляции поведения, подвергнутые нивелированию в общей популяции. 3) При исследовании как зоосоциального поведения, так и на модели тревожности, чаще встречаемый отряхивательный рефлекс, которому «гипокинетическое» потомство предпочитает чесательному.

Все вышеуказанные выраженные изменения поведенческих и эмоциональных реакций крысят, полученных от матерей, подвергавшихся гипокинезии в плодный период беременности, выявляются как адаптивно-компенсаторные реакции организма, направленные на реализацию механизмов адаптивного поведения.

*Агаева Эльмира Насреддин кызы
Институт физиологии
им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Азербайджан, AZ1100 Баку, ул. Шарифзаде, 2
E-mail: eagayeva1@yahoo.com*

ВЛИЯНИЕ БЕЗВИТАМИННОГО ПИТАНИЯ НА АКТИВНОСТЬ
Mg²⁺- и Na,⁺K⁺-АТФаз РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУР МОЗГА
ВЗРОСЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС

А. М. Азимова, С. О. Кадымова, Ф. Б. Аскеров, В. Р. Юнусова
*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

В последнее время все большее внимание уделяется средствам, которые могут повысить адаптивный потенциал организма, мобилизовать системы эндогенной защиты и за счет этого предупредить дальнейшее повреждение клеток мозга. К таким средствам относятся витамины. Включение в рацион рафинированных и консервированных продуктов, термообработка приводит к понижению витаминной ценности пищи. Популярны диеты и системы голодания приводят к тому, что вместе с пищей резко уменьшается и потребление

ние витаминов. В формировании и реализации защитного действия витаминов важная роль принадлежит включению энергозависимых реакций. Однако и для синтеза высокоэнергетических веществ, самым основным среди которых является АТФ, необходимы витамины.

Целью работы было изучение влияния 20-дневного безвитаминого питания на активность Mg^{2+} - и Na^+, K^+ -АТФаз различных структур мозга. Благодаря деятельности Mg^{2+} - и Na^+, K^+ -АТФазы клетка создает градиент концентрации ионов на мембране, обеспечивает восприятие и передачу нервных сигналов, осуществляет транспорт внутрь клетки питательных веществ.

Показано отсутствие влияния 20-дневного безвитаминого питания на активность Mg^{2+} -АТФазы коры головного мозга и продолговатого мозга взрослых белых крыс и незначительное активирование фермента в гипоталамусе. Активность Na^+, K^+ -АТФазы в гипоталамусе при 20-дневном безвитамином питании подавляется незначительно. Подавление активности фермента в коре головного мозга было более существенно, по сравнению с гипоталамусом. Возможно, это связано с тем, что гипоталамус определяет многие адаптивные реакции организма, включающиеся на разных уровнях жизнедеятельности, что особенно важно при различных видах голодания, в том числе и витаминного.

Необходимо отметить, что и синтез АТФ, осуществляющийся при непосредственном участии витаминов, находится под контролем гипоталамических ядер, которые имеют специализированные рецепторы, чувствительные к различным концентрациям глюкозы в крови.

20-дневное безвитаминое питание почти не изменяет активность Na^+, K^+ -АТФазы продолговатого мозга, основной функцией которого является обеспечение адаптивного функционирования пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Таким образом, в наших опытах наиболее высокую устойчивость к дефициту витаминов, по сравнению с корой головного мозга, проявляли подкорковые структуры, причем в продолговатом мозге, который является филогенетически более древней структурой, чем гипоталамус, устойчивость к витаминному голоданию оказалась наиболее высокой.

Возможно, это связано с более важной и ответственной ролью продолговатого мозга, как проводящей системы мозга.

*Азимова Армила Микаиловна
Институт физиологии им. А.И. Караева
НАН Азербайджана
Азербайджан, 1100 Баку, ул. Шариф-заде, 2
E-mail: azimliarm@gmail.com*

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ КРЫС

В. К. Акулова

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

Многочисленными исследованиями доказано, что стрессорные события, имеющие место в течение ранних стадий онтогенетического развития, оказывают выраженное дестабилизирующее действие не только на гормональный статус и стрессорную реактивность в последующей жизни потомков, но и увеличивают риск возникновения постстрессовых психопатологий.

Однако в настоящее время полностью отсутствуют данные о подходах к фармакологической коррекции и профилактике последствий материнского стресса. Кроме того, в данной ситуации, по-видимому, весьма важно учитывать определенные критические периоды постнатального развития у пренатально стрессированных особей, когда только возможно эффективно осуществлять направленные фармакологические воздействия. Так, согласно исследованию Ishiwata и соавторов (2005), у пренатально стрессированных мышей введение флуоксетина в течение 1–3-й недель постнатального развития, но не в течение 6–8-й недель, оказывают корректирующее влияние на уровень серотонина и морфологические характеристики в гиппокампе, уровень кортикостерона в крови неполовозрелых животных.

Учитывая вышеизложенное, представляет интерес оценить отсроченные эффекты селективных ингибиторов обратного захвата (ИОЗ) серотонина с разным механизмом действия, введенных непосредственно в течение первых двух недель постнатального развития, на поведенческий и гормональный статус половозрелых пренатально стрессированных (ПС) самцов крыс.

Пренатальный стресс моделировали путем иммобилизации беременных самок в течение 1 часа с 15–19 дня гестации. Такое воздействие на беременных крыс вызывает у их половозрелых потомков самцов снижение чувствительности ГАС к сигналам отрицательной обратной связи. Полученное от беременных самок ПС- потомство мужского пола было разделено на следующие группы: 1-я группа – ПС-самцы крыс, получавшие физиологический раствор; 2 группа – ПС-самцы крыс, получавшие пароксетина гидрохлорид («СмитКляйн Бичем Фармасьютикалз», Франция) в дозе 5,0 мг/кг; 3 группа – ПС-самцы крыс, получавшие флуоксетина гидрохлорид («Sigma», USA) в дозе 5,0 мг/кг.

Введение ИОЗ серотонина и физиологического раствора осуществляли с 1-го по 14-й день постнатального периода жизни перорально. Уровень тревожности молодых (1,5 мес) и половозрелых (3 мес) самцов крыс всех экспериментальных групп оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте. Динамику стрессорного ответа ГАС изучали только у половозрелых животных. Проведенные исследования показали, что пароксетин не изменяет уровень тревожности

ПС-крыс независимо от возраста животных. Напротив, флуоксетин оказывал модулирующее влияние на тревожное поведение ПС-самцов: у молодых крыс отмечен анксиолитический эффект, тогда как у взрослых – анксиогенный. Анализ активности ГАС половозрелых ПС-крыс, получавших и не получавших ИОЗ серотонина, показал, что введение этих препаратов в первые две недели жизни полностью нормализует активность этой гормональной оси. Так, у ПС-крыс с введением физиологического раствора наблюдали нарушение торможения ГАС после стрессорной активации, тогда как введение ИОЗ восстанавливало динамику стрессорного ответа системы до уровня контрольных самцов. Сделано заключение о возможности применения ИОЗ серотонина для коррекции преимущественно гормональных нарушений, возникающих в результате пренатального стрессирования.

*Акулова Виктория Константиновна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: vika-bio@mail.ru*

УЧАСТИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РЕФЛЕКТОРНОМ КОНТРОЛЕ ДЫХАНИЯ

Н. П. Александрова

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

Цитокины – это эндогенные полипептиды, обладающие мощной плейотропной (многофункциональной) активностью и исполняющие роль сигнальных молекул в межклеточных взаимодействиях. Хорошо известно, что их экспрессия резко усиливается при развитии локального воспаления на тканевом уровне. Однако при резко выраженном локальном воспалении или несостоятельности механизмов, ограничивающих его течение, провоспалительные цитокины могут выходить за пределы местного очага воспаления, поступая в циркуляторное русло и приобретая качество медиаторов уже не только местного, но и системного воспаления. При этом цитокины получают возможность проявлять гормоноподобную активность, действуя на клетки-мишени находящиеся в отдалении от того места, где в данный момент экспрессируются цитокины.

Установлено, что цитокины играют важную роль в нейроиммунных взаимодействиях, участвуя в межклеточной коммуникации в качестве нейромодуляторов, оказывающих прямое или опосредованное действие на клетки центральной нервной системы. Это дает основание предполагать участие цитокинов в центральной регуляции различных физиологических функций, в том числе и функции дыхания.

В представленном докладе выдвигается и экспериментально обосновывается концепция о роли иммунной системы в рефлекторной регуляции дыхания в условиях гиперцитокинемии, вызванной системной воспалительной реакцией. На основании собственных экспериментальных данных, полученных в острых экспериментах на анестезированных крысах, демонстрируется модулирующее влияние основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на объемно-временные параметры дыхания, рефлексы Геринга-Брейера, вентиляторный гиперкапнический и гипоксический ответы. Рассматриваются циклооксигеназные и *NO*-ергические механизмы реализации респираторных влияний провоспалительных цитокинов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-15-00119).

*Александрова Нина Павловна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: n_aleks@yahoo.com*

ВЛИЯНИЕ ТИМАЛИНА НА АКТИВНОСТЬ ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЫ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА 10-ДНЕВНЫХ КРЫС ПРИ ЦИКЛОФОСФАМИДНОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ

Н. Н. Алиева

*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) традиционно рассматривается как важнейший тормозный медиатор ЦНС. ГАМК образуется из *L*-глутамата под действием фермента глутаматдекарбоксилазы (ГДК).

Целью настоящей работы было изучение влияния тималина на активность ГДК в ткани различных структур головного мозга 10-дневных (начало завершения миелинизации аксонов) крыс при циклофосфамидной (ЦФА) иммунодепрессии. Экспериментальное моделирование иммунологической недостаточности проводили классическим методом – путем интраперитонеального введения ЦФА («Деко», Россия) в дозе 100 мг/кг массы тела по методу В.Г. Аркадьева и др. ЦФА относительно часто используется также как иммунодепрессивное средство.

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1) контрольная группа № 1 – интактные животные; 2) контрольная группа № 2 – животные с моделью иммунодепрессии; 3) опытная группа – крысы с моделью иммунодепрессии, которым с лечебной целью вводили внутримы-

шечно тималин из расчета 20 мг/кг массы тела. Активность ГДК измеряли по методу Sytinsky I.A., Priyatkina T.N. и выражали в мкмоль ГАМК/ч в расчете на 1 г ткани.

Результаты экспериментов показали, что у 10-дневных контрольных крыс активность ГДК в ткани мозжечка составляет $32,55 \pm 1,25$, зрительной коры мозга – $26,82 \pm 2,25$, двигательной коры – $22,45 \pm 1,12$, гипоталамуса – $36,25 \pm 0,72$ мкмоль ГАМК/ч на 1 г ткани. Установлено, что у 10-дневных крыс при ЦФА-иммунодепрессии активность ГДК в ткани исследуемых структур головного мозга в сравнении с контрольной группой № 1 понижается и составляет: ткани мозжечка – $20,15 \pm 1,05$, зрительной коры мозга – $16,25 \pm 1,25$, двигательной коры – $14,52 \pm 1,35$, гипоталамуса – $17,46 \pm 1,18$ мкмоль ГАМК/ч на 1 г ткани. Анализ полученных данных показал, что у 10-дневных крыс после действия тималина при ЦФА-иммунодепрессии активность ГДК в ткани исследуемых структур головного мозга повышается: в мозжечке – на 19%, гипоталамусе – на 44%, зрительной коре – на 30%, двигательной коре – на 32% относительно контроля № 2.

Эксперименты по изучению корригирующих свойств тималина в условиях сформированной иммунологической недостаточности показали, что введение препарата после ЦФА-иммунодепрессии способствует восстановлению активности ГДК. Таким образом, после действия тималина при ЦФА-иммунодепрессии в ткани исследуемых структур головного мозга 10-дневных крыс содержание ГАМК увеличивается за счет усиления ее синтеза из Глу в результате повышения активности ГДК. Действие тимических пептидов на ГАМКергическую систему реализуется во взаимодействии с серотонинергической и дофаминергической системами. На основании полученных результатов можно сделать заключение, что тималин при ЦФА-иммунодепрессии корректирует обмен ГАМК, в том числе активность ГДК в ЦНС.

*Алиева Назакет Найиб кызы
Институт Физиологии им. А.И.Караева
НАН Азербайджана
AZ 1100, Азербайджан, Баку, ул.Шарифзаде 2
E-mail: nazaket-alieva@mail.ru*

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ мРНК И ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКА NAP-22 В ПОЧКАХ ПРИ СОЛЕВОЙ НАГРУЗКЕ У КРЫС

А. С. Альдекеева¹, Н. А. Корнева²

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Институт аналитического приборостроения РАН
Санкт-Петербург

У крыс линии SHR отмечаются гипертензивная нефропатия и почечная недостаточность, а избыточное потребление соли вызывает ухудшение функции почек, нарушение почечной гемодинамики и клубочковой динамики.

Из-за выраженных генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетке у таких крыс обмен белка NAP-22, основного субстрата ПКС, в различных тканях претерпевает значительные изменения. Поэтому возможно, что для оценки степени выраженности нарушений функционирования почек при сочетании спонтанной гипертензии и солевой нагрузки можно использовать уровень экспрессии и посттрансляционные изменения («дот»-иммуоблоттинг) этого белка в тканях почки. Солевою нагрузку у крыс линий SHR и WKY (нормотензивный контроль) создавали потреблением 1%-го раствора NaCl в течение трех недель.

У крыс линии WKY солевая нагрузка вызывала подъем артериального давления (АД) до уровня средней гипертензии, а у крыс SHR уровень АД практически не изменялся, оставаясь на том же высоком уровне.

У крыс SHR исходно в почках уровень экспрессии мРНК NAP-22 был достоверно выше, чем у крыс WKY, и солевая нагрузка снижала этот показатель, аналогично крысам WKY, вплоть до полного его исчезновения у некоторых животных.

Данные по «дот»-иммуоблоттингу белковых экстрактов почек крыс линии SHR показали, что при солевой нагрузке увеличивается содержание некоторых фракций белка NAP-22 по сравнению с контролем.

Видимо, снижение уровня экспрессии мРНК NAP-22 у крыс при солевой нагрузке отражает наличие компенсаторных реакций. У крыс WKY, в отличие от крыс SHR, имеющих низко-рениновую форму артериальной гипертензии, в почках имеются механизмы, защищающие клетки канальцев от повреждающего действия нарушений абсорбционно-фильтрационных процессов, которые могли бы привести к апоптозу, с развитием которого и связана экспрессия белка NAP-22. У них также более эффективно функционируют система натрий-калиевой и натрий-кальциевой АТФ-аз и другие механизмы компенсации перегрузки цитозоля канальцевого эпителия натрием и кальцием. В то же время солевая нагрузка у крыс обеих линий запускала действие альдостерон-ренин-ангиотензиновой системы, результатом чего и был подъем артериального давления у WKY-крыс, которое через некоторое время возвращалось к норме. Наши данные показывают, что у крыс SHR при солевой нагрузке бо-

лее страдали внутриклеточные механизмы почечных структур, а у крыс WKY – системные механизмы регуляции артериального давления. Чем больше участие в патогенезе конкретной формы АГ генетически детерминированных нарушений клеточных механизмов, тем тяжелее последствия для организма повышения уровня поступления в организм ионов натрия.

*Альдекеева Анна Сергеевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: kardio_lab@mail.ru*

СЕНСОРНАЯ АДАПТАЦИЯ К ДВИЖЕНИЮ. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ

И. Г. Андреева, Е. В. Боброва*, И. Е. Антифеев, А. П. Гвоздева

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

Сенсорная адаптация к движению проявляется в изменении восприятия положения и/или движения последующих (тестовых) стимулов. Этот психофизический феномен называется последствием движения. Он был обнаружен в зрении, в слухе и для тактильной чувствительности.

В работах последних десятилетий рассматривают эффекты адаптации к движению, полученные при воздействии на вестибулярную и проприоцептивную чувствительность, участвующие в контроле позы. Таким образом, сенсорная адаптация к движению показана во всех сенсорных системах, которые участвуют в ориентации в пространстве. Считают, что в основе последствия лежат изменения в состоянии и работе нейрональных структур, участвующих в обработке информации о движении, однако непосредственное подтверждение этому получено лишь для зрительных эффектов. Варьирование характеристик адаптирующего и тестового стимулов позволяет получить важные данные о сенсорном анализе на разных уровнях обработки пространственной информации.

Сенсорное последствие движения в качестве методического приема широко применяется для изучения пространственного зрения, есть ряд успешных попыток его применения в других сенсорных системах. Устойчивый эффект, который можно наблюдать у всех испытуемых при относительно кратковременной сенсорной адаптации к движению, возможен только при адекватном адаптирующем стимуле. В противном случае сенсорное последствие движения оказывается нестабильным, оно возникает лишь у некоторых испытуемых,

а направление эффекта может меняться на противоположное. Такой эффект быстро затухает со временем. Основными методами при изучении сенсорного последствия являются психофизические пороговые методы и функциональная магнитно-резонансная томография. Наряду с изменениями восприятия той же модальности, обнаруживаются эффекты последствия движения и в других модальностях. Например, при адаптации к движению зрительными стимулами можно получить изменения в слуховом и тактильном восприятии. Методические трудности, связанные с подбором адекватной стимуляции для двух сенсорных модальностей при движении вдоль одной координаты, существенно возрастают в таких исследованиях.

Возможно, что именно по этой причине межсенсорные эффекты были получены не во всех исследованных экспериментальных ситуациях. Так, например, зрительная адаптация к движению приводит к последующему изменению слухового восприятия движения, а обратного влияния слуховой адаптации на зрительное восприятие не обнаружено. Межсенсорное взаимодействие вестибулярной, проприоцептивной и слуховой систем могло проявляться при слуховой адаптации к движению в изменениях вертикальной позы после звуковой стимуляции. В нашей работе регистрировали колебания центра давления (ЦД) тела в течение 140 с: до (40 с), во время (45 с) и после (55 с) предъявления звуковых моделей приближения и удаления в анэхоидной звукоизолированной камере.

Анализ данных показал, что у всех испытуемых в ответ на движущиеся стимулы ЦД смещается вдоль сагиттальной оси в соответствии с ритмом стимуляции. Анализ экспериментальных данных для 17 испытуемых с нормальным слухом показал, что у всех испытуемых в ответ на движущиеся стимулы ЦД смещается вдоль сагиттальной оси в соответствии с ритмом стимуляции. Выраженность позного ответа и последствия, проявлявшегося в смещении ЦД в течение порядка 20 с, является индивидуальной характеристикой.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-02816).

*Андреева Ирина Германовна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: ig-andreeva@mail.ru*

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

А. В. Арутюнян^{1,2}, Ю. П. Милютин¹, А. В. Пустыгина¹, Л. С. Козина²

¹Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
Санкт-Петербург

В докладе обобщены данные литературы и результаты собственных исследований авторов о нейротоксическом действии на потомство гипергомоцистеинемии при беременности. Установлено, что нейротоксические эффекты пренатального воздействия гомоцистеина и его производных обусловлены окислительным стрессом, нарушением процессов метилирования макромолекул, взаимодействием с ионотропными и метаболитными рецепторами глутамата и изменением катехоламинергических систем в различных структурах мозга.

При использовании модели экспериментальной пренатальной гипергомоцистеинемии (метиониновая нагрузка крыс при беременности), сопровождающейся многократным повышением содержания гомоцистеина **в крови, в крови и мозге** новорожденных крысят развивается состояние окислительного стресса, при котором активируются процессы перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков и ДНК, что сопровождается снижением активности антиоксидантной системы.

Влияние гипергомоцистеинемии у новорожденных крысят выражено сильнее, чем у взрослых животных, что обусловлено тем, что гомоцистеин приводит к нарушению микроциркуляции плаценты и свободно проникает через фетоплацентарный барьер в кровяное русло плода. Последствия окислительного стресса выявляются у 1-месячных крысят, несмотря на нормализацию уровня содержания гомоцистеина в крови, что свидетельствует о его пролонгированном нейротоксическом действии. Эти данные нашли подтверждение также в экспериментах, проведенных нами на культурах нейронов, выделенных из мозжечка крысят, перенесших пренатальную гипергомоцистеинемия (определение методом проточной цитометрии уровня активных форм кислорода и количества мертвых клеток). Кроме того, при исследовании поведенческих реакций в тесте Морриса нами были получены данные об ухудшении когнитивной функции у 45-дневных животных после перенесенной гипергомоцистеинемии.

В недавних исследованиях с применением различных моделей гипергомоцистеинемии (метиониновая нагрузка, диета с дефицитом фолатов) было установлено, что стойкое повышение уровня содержания гомоцистеина в крови приводит к изменению метаболизма моноаминов в мозге (Gao L. et al., 2011; Kronenberg G. et al., 2008). Проведенные нами в этом отношении эксперименты показали, что у крыс, перенесших пренатальную гипергомоцистеинемия, при

достижении репродуктивного возраста нарушается механизм катехоламинергической регуляции эстральных циклов в гипоталамусе.

Приведенный материал свидетельствует о многообразном проявлении нейротоксического действия пренатальной гипергомоцистеинемии и может играть важную роль в понимании патогенеза наблюдаемых при этом различных осложнений беременности (преклампсия, задержка внутриутробного развития плода, нарушение созревания ЦНС плода и новорожденного и т.д.).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 10-04-00749 и 14-04-00776).

*Арутюнян Александр Вартанович
Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
E-mail: alexarutiunjan@gmail.com*

АДАПТАЦИЯ, СТАРЕНИЕ И ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬ

Ф. М. Багирова

*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

Согласно литературным данным, физиологические механизмы адаптации человека, сформировавшиеся в процессе его длительной эволюции, не могут изменяться такими же темпами, как, например, научно-технический прогресс. В связи с этим вполне возможно возникновение конфликта между измененными экологическими условиями и природой самого человека, что в свою очередь было отмечено Н. Винером: «Мы столь радикально изменили нашу среду, что теперь для того, чтобы существовать в этой среде, мы должны изменить себя». Отмечено, что существенную роль в процессе оценки адаптации играет определение состояния когнитивных функций и степени развивающейся деменции или когнитивных нарушений у людей старших возрастных групп.

Старение рассматривается как сложный биологический процесс, который объединяет как регрессивные, так и прогрессивные (в частности, приобретение новых приспособительных механизмов) тенденции на различных уровнях: генетическом, молекулярном и клеточном, органном и системном.

Отмечено, что здоровье человека и продолжительность его жизни непосредственно связаны с характером старения организма. В литературе имеются многочисленные исследования, посвященные проблемам стареющего организма. Они констатируют прогрессирующее снижение адаптационных резервов по мере увеличения календарного возраста индивида. Изменения функциональных показателей в различных системах носят в основном приспособи-

тельный характер, обусловленный возрастной адаптацией организма.

Ряд исследователей придерживаются мнения, что эталоном нормального процесса старения и высоких адаптационных возможностей, в частности, сердечно-сосудистой системы, могут считаться лица, продолжительность жизни которых является максимально зафиксированной для данного биологического вида, то есть долгожители. На протяжении ряда лет нашей лабораторией проводятся исследования на долгожителях в различных направлениях, в частности, представленная нами работа посвящена изучению психофизиологических особенностей долгожителей южной части Азербайджана. Нам представлялось интересным выяснить, как сказывается на долгожителях проживание в различных географических регионах, является ли этот фактор доминирующим и т.д. Результаты проведенных исследований на долгожителях, проживающих в горной, предгорной и низменной местности позволили дать сравнительную оценку.

Выяснилось, что наиболее благоприятное психофизиологическое состояние было отмечено у обследованных нами долгожителей, проживающих в горной и низменных частях. Исходя из вышеизложенного, основываясь как на литературных, так и на собственных данных, мы однозначно пришли к заключению о высоких адаптационных возможностях исследованных нами долгожителей.

*Багирова Фариды Мамед Садых кызы
Институт физиологии
им. А.И. Караева НАН Азербайджана
AZ1100 Баку, ул. Шарифзаде, 2
E-mail: eminbeyli1955@mail.ru*

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ЭТАПОВ НАРУШЕНИЯ ЖИРОВОГО ОБМЕНА В ХОДЕ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ У МЫШЕЙ

Н. М. Бажан, Ю. В. Мирсанова, А. Ю. Казанцева

*Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН
Новосибирск*

В популяции человека среди генетических форм ожирения наиболее часто встречается меланокортиновое (МК) ожирение, вызванное мутациями, нарушающие функцию МК-системы. Одной из моделей развития МК-ожирения являются мыши с мутацией «yellow» в локусе *Agouti* (A^y -мыши), которые характеризуются сниженной активностью МК-рецепторов и гиперфагией.

Неизвестно, будут ли у A^y -мышей изменения в отдельных звеньях жирового обмена (белом жире, буром жире и мышцах) проявляться еще до развития ожирения.

Целью данной работы является изучение влияния мутации «yellow» в локусе *Agouti* на общие показатели жирового обмена и экспрессию некоторых генов ключевых белков, участвующих в его регуляции, до развития ожирения.

Исследовали мышей линии C57BL/6J, несущих мутацию A^y (A^y/a -мыши), и мышей стандартного генотипа данной линии (a/a -мыши, контроль). До развития ожирения у A^y -мышей, исследовали 2 возрастные группы: 10 и 15 недель. Измеряли общие показатели углеводно-липидного обмена: массу тела, белого и бурого жира, содержание в крови свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ) и глюкозы. Методом Real-Time PCR измеряли относительную экспрессию генов белков, контролирующих окисление СЖК в мышцах (uncoupling protein 3, UCP3; carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1; glucose transporter type 4, Glut4), запасание ТГ в белом жире (hormone-sensitive lipase, HSL; lipoprotein lipase, LPL) и расход энергии в буром жире (uncoupling protein 1, UCP1).

Общие показатели жирового обмена были одинаковыми у A^y/a - и a/a -мышей в возрасте 10–15 недель. В возрасте 10 недель уровень мРНК всех исследованных генов также не различался у A^y/a - и a/a -мышей. В период с 10-й по 15-ю недели жизни только у a/a -мышей повышался уровень мРНК Glut4 и HSL в белом жире и UCP3 и CPT1 в мышцах. В возрасте 15 недель у A^y/a -мышей уровень мРНК UCP3 и CPT1 в мышцах был ниже, чем у a/a -мышей. Таким образом, мутация A^y влияла на жировой обмен еще до развития ожирения, она препятствовала нормальному повышению уровней мРНК генов белков, которые являются маркерами интенсивности окисления СЖК в мышцах и мобилизации ТГ в белом жире. Нарушения возрастной динамики экспрессии генов в жире и мышцах может наряду с гиперфагией способствовать развитию генетического МК ожирения у мышей.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00669) и бюджетного проекта № VI. 53.2.3.

*Бажан Надежда Михайловна
Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики СО РАН
630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10
E-mail: bazhan-nm@yandex.ru*

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕЦИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА 1 И ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Е. В. Балботкина^{1,2}, А. С. Марина¹, А. А. Кузнецова^{1,2}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
Санкт-Петербург

Согласно современным представлениям глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) участвует в регуляции углеводного обмена посредством глюкозозависимой секреции инсулина [Nadkarni et al., 2014]. Недавние исследования выявили участие ГПП-1 в регуляции водного баланса у человека и экспериментальных животных [Марина и др., 2012, 2014]. При целиакии поражаются те отделы кишечника, где происходит секреция ГПП-1 в кровь [Бельмер, 2003]. Показано, что у детей с целиакией выявляются нарушения водно-солевого обмена [Кузнецова и др., 2014]. Представляло интерес изучить состояние осморегулирующей функции почек и секрецию ГПП-1 в условиях водной нагрузки у детей при целиакии.

Обследовано 30 детей в возрасте от 10 до 18 лет, в том числе 11 – с целиакией. Обследуемым натошак давали водную нагрузку в объеме 1% от массы тела. Пробы мочи собирали до и через 1 час после водной нагрузки. Пробы капиллярной крови для определения концентрации ГПП-1 собирали за 10 минут до и через 5 минут после водной нагрузки, пробы венозной крови для определения креатинина – за 30 минут до водной нагрузки. Концентрацию креатинина определяли на биохимическом анализаторе «Erba XL-200», осмоляльность – на микроосмометре «Advanced Instruments, Inc. 3300». Уровень ГПП-1 в плазме крови измеряли с помощью наборов для иммуноферментного анализа «GLP-1 Total ELISA Kit». Данные представлены как $M \pm m$ и рассчитаны на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела. Для сравнения использовали t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Диурез, клиренс осмотически активных веществ и осмотически свободной воды при целиакии в ночных пробах мочи не отличались от параметров у здоровых детей ($p > 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации при целиакии была ниже ($92 \pm 4 \text{ мл/мин}$), чем у здоровых детей ($116 \pm 6 \text{ мл/мин}$, $p < 0,05$). После водной нагрузки в обеих группах отмечался достоверный рост мочеотделения. Пациенты с целиакией выделили $21 \pm 4\%$ от объема выпитой воды, что было в 2 раза меньше по сравнению с группой здоровых детей ($45 \pm 6\%$, $p < 0,05$). Это различие было обусловлено меньшей экскрецией осмотически свободной воды ($C_{\text{H}_2\text{O}(\text{И})} = 0,05 \pm 0,28 \text{ мл/мин}$, $C_{\text{H}_2\text{O}(\text{ЗД})} = 1,42 \pm 0,44 \text{ мл/мин}$, $p < 0,05$) у детей с целиакией. Скорость клубочковой фильтрации после водной нагрузки при целиакии не отличалась от таковой у здоровых детей ($p > 0,05$). Отмечено, что у здоро-

вых детей чем ниже была осмоляльность мочи в контрольном периоде, тем происходило более выраженное ее снижение после водной нагрузки ($r = 0,57$, $p < 0,05$), у пациентов с целиакией способность почек к разведению не зависела от исходного состояния водного баланса ($r = 0,52$, $p > 0,05$). Базальный уровень ГПП-1 в плазме крови ($28,2 \pm 4,1 \text{ пмоль/л}$ – у здоровых детей и $30,6 \pm 6,1 \text{ пмоль/л}$ – при целиакии, $p > 0,05$), как и прирост в ответ на водную нагрузку, были одинаковыми в обеих группах обследуемых. Таким образом, у детей с целиакией нарушена водовыделительная функция почек, но сохранена способность к секреции ГПП-1 в кровь в ответ на поступление воды в желудочно-кишечный тракт.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФ (проект 14-15-00730).

Балботкина Евгения Владимировна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: liravega@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ КОММУНИКАЦИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

А. А. Балякова, Е. В. Кожевникова, Е. А. Огородникова, Н. Г. Охарева
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Способность к коммуникации представляет собой одну из основ жизни человека и общества. Ее проявления и средства могут быть различными, в частности, иметь вербальный (использование устной речи и языковых правил) и невербальный (использование спонтанных жестов, знаков) характер. При этом освоение специальных систем жестовой и/или знаковой коммуникации подразумевает развитие вспомогательного языка (описание внутренней модели внешнего мира), в котором отсутствует вокальная составляющая речи, но возможно использование текстовых сообщений. Способы коммуникации, которые заменяют или дополняют речевое взаимодействие между людьми, относят к альтернативной и аугментативной формам коммуникации (ААК). При этом аугментативная (дополнительная) коммуникация может использоваться на протяжении всей жизни человека (нарушения артикуляции, неразборчивость речи) или выполнять временную функцию, обеспечивая процесс общения при задержке речевого развития или в периоды потери способности к устной речи (операции на гортани, нарушения мозгового кровообращения), реабилитация глухих пациентов после кохлеарной имплантации. С учетом различий в степени понимания и использования устной речи и языка, способнос-

ти в будущем научиться понимать и использовать их для реализации коммуникативного поведения выделяют три основных направления применения ААК: средство выражения, вспомогательный язык и альтернативный язык.

В нашей работе будут обсуждаться особенности развития речевой составляющей коммуникации при нарушениях слуховой сенсорной системы и после операции кохлеарной имплантации, а также некоторые аспекты дисфункции письма. В плане научно-практического взаимодействия с медицинскими и социальными учреждениями будут рассмотрены методические подходы к использованию основных и вспомогательных средств ААК с целью формирования и развития коммуникативного поведения детей с интеллектуальными расстройствами (синдром Дауна) и двигательными нарушениями (детский церебральный паралич).

*Балаякова Анна Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: anna_baliakova@mail.ru, elena-ogo@mail.ru*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО АПНОЭ МЕТОДОМ ВОЗВРАТНОГО ДЫХАНИЯ

Е. В. Баранова, Ж. А. Донина, Н. П. Александрова

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

Изучение механизмов развития, течения и последствий острого гипоксического состояния, которое может возникать при различных патологических процессах и опасных для жизни человека экстремальных воздействиях, в настоящее время имеет большое значение.

Для имитации условий, воспроизводящих динамическое нарастание гипоксической гипоксии, была создана экспериментальная модель на основе метода ререспирации (возвратное дыхание). Наркотизированные крысы линии Wistar дышали из емкости, заполненной атмосферным воздухом. Вдох и выдох совершались из и внутрь емкости, т.е. в замкнутой системе, содержание кислорода в которой убывало по мере его потребления животным, а выделяемый углекислый газ удаляли химическим поглотителем (натронной известью). В результате по мере возвратного дыхания фракционная концентрация кислорода в дыхательной газовой смеси прогрессивно снижалась. Исследуемые параметры регистрировали на каждой минуте экспозиции. Гипоксическое воздействие проводили до прекращения дыхательных движений (гипоксическое апноэ). Скорость снижения содержания кислорода составляла 2 об.% в минуту. После остановки дыхания крыс отключали от гипоксического воздействия

и фиксировали время продолжительности апноэ до начала самопроизвольного возобновления дыхания.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что депрессивное влияние прогрессивно нарастающей гипоксической гипоксии и сопутствующей ей гипокании на кардиореспираторную систему у наркотизированных крыс происходит при уменьшении содержания O_2 во вдыхаемой газовой смеси до 8–6%. Дальнейшее углубление гипоксии приводит к катастрофическим последствиям, связанным с угнетением функции вазомоторного и дыхательного центра, периферической вазодилатацией, резким снижением артериального давления, что предшествует переходу к терминальному состоянию, переходящему в обратимую остановку дыхания. Ответные реакции кардиореспираторной системы на острое гипоксическое воздействие развивались последовательно: увеличение вентиляции легких на фоне стабильного артериального давления, уменьшение частоты дыхания и снижение вентиляции на фоне резкого уменьшения артериального давления, патологическое дыхание (гаспинг) и остановка дыхания (апноэ). Было установлено, что эта реакция регулярно воспроизводится и поэтому может быть использована в качестве модели гипоксического апноэ для исследования возможного модулирующего действия физиологически активных веществ на целостные реакции кардиореспираторной системы. При этом основными параметрами, характеризующими экспериментальную модель гипоксического апноэ, могут быть выбраны продолжительность возвратного дыхания до появления гаспингов или апноэ, содержание кислорода в дыхательной смеси и величина артериального давления, при котором наступает остановка дыхания, длительность апноэ.

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-15-00119).

*Баранова Елизавета Владимировна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: zdonina@yahoo.com*

ЭКСПРЕССИЯ HIF-1 α В МОЗГЕ КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИИ УМЕРЕННОЙ ГИПОКСИИ: ВРЕМЕННОЙ АСПЕКТ

К. А. Баранова

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

Целью настоящего исследования явилось изучение паттернов экспрессии продукта раннего гена-индуцибельной субъединицы HIF-1 α гипоксия-зави-

симого транскрипционного фактора в образованиях мозга крыс, вовлекаемых в патогенез постстрессовых расстройств, при развитии посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в модели «травматический стресс и мягкий рестресс» и при его коррекции трехкратной умеренной гипоксией (УГ₃), предъявляемой за 24 часа перед травматическим стрессом (ТС), или перед рестрессом.

Серия УГ₃ – лабораторных крыс трижды подвергали воздействию умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., 10% O₂, 2 ч), что инициировало значительное повышение синтеза NIF-1α в мозге, максимальное (в 10 раз выше контроля в гиппокампе, и в 6 раз – в неокортексе) на 1–2-е сутки после последнего сеанса гипоксии.

Серия ПТСР – для выработки тревожного состояния в модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) животным предъявляли тяжелый травматический стресс (ТС), и через 7 суток начального «скрытого» периода развития постстрессового расстройства, мягкий краткий рестресс, напоминающий о патогенном стрессе и являющийся триггером для развития ПТСР. Показано, что ТС практически не изменяет уровень экспрессии NIF-1α, небольшое по амплитуде и длительности повышение отмечается лишь в зубчатой извилине гиппокампа. После рестресса происходит скачкообразная интенсификация экспрессии данного транскрипционного фактора, в гиппокампе сравнимая, а в неокортексе многократно превосходящая волну экспрессии в группе УГ₃. Описанная сверхэкспрессия NIF-1α сохраняется у ПТСР-животных до 10 суток после рестресса, что не характерно для продуктов ранних генов и связано с развитием патологий.

Серия УГ₃-ПТСР – перед стрессированием в модели ПТСР крысам предъявляли 3 сеанса умеренной гипоксии, что предотвращало развитие постстрессовых патологий. ТС в этой серии приходится на период активной гипоксия-индуцированной экспрессии NIF-1α, но уже через сутки после патогенного стресса уровень данного фактора возвращается к контрольным значениям, а в зубчатой извилине гиппокампа сокращается до 1/5 от контроля, оказываясь достоверно ниже, чем в группе ПТСР. Напоминающий рестресс в гиппокампе УГ₃-ПТСР животных не приводит к скачку экспрессии фактора NIF-1α, в этой структуре предварительное воздействие УГ₃ полностью нивелирует патологическую длительную его сверхэкспрессию, в неокортексе УГ₃ также значительно снижает постстрессовую экспрессию NIF-1α по сравнению с группой ПТСР.

Серия ТС-УГ₃-рестресс – применение трехкратной гипобарической гипоксии после патогенного ТС, перед рестрессом, в «скрытый» период формирования ПТСР, также не допускающее развития постстрессорной патологии, по динамике экспрессии фактора NIF-1α в целом повторяет картину в группе УГ₃-ПТСР: полностью нивелирует (в гиппокампе) или значительно снижает (в неокортексе) патологическую длительную постстрессовую сверхэкспрессию данного транскрипционного фактора.

Полученные результаты на примере гипоксия-зависимого транскрипционного фактора NIF-1α подтверждают ключевую роль пространственно-временного паттерна модификации активности генома в понимании молекулярных механизмов адаптивных и патологических реакций нейронов мозга при действии повреждающих факторов.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00532а).

*Баранова Ксения Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: ksenti@ppa@mail.ru*

ОЦЕНКА ПРОСТРАНСТВЕННОЙ РАЗРЕШАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ДЛЯ ОКТАВНЫХ ШУМОВ

А. В. Бахтина

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

Пространственная разрешающая способность является одной из основных характеристик пространственного слуха. Основным параметром, позволяющим слушателю локализовать радиально движущийся источник звука, является изменение интенсивности сигнала, однако существует предположение о том, что в этом процессе важную роль играет спектральный состав стимула (Coleman, 1968). В исследовании (Brungart, Rabinovitz, 1999) была выявлена зависимость локализации источника звука от его спектрального состава на расстояниях от 12 см до 1 м, что подтверждает данное предположение. Известно, что на расстояниях более 5 м наблюдается так называемый акустический горизонт, где существенно снижается точность локализации (Gardner, 1969). В мировой литературе нами не были обнаружены данные о влиянии спектрального состава на точность локализации источника звука при расстояниях 1–5 м, несмотря на то, что этот диапазон является наиболее значимым для принятия слушателем решения о дальнейшей реакции на движение источника звука. В представленной работе измеряли дифференциальные пороги по расстоянию до движущихся источников октавных шумов с центральными частотами 0.5, 2.0 и 8.0 кГц, частоты были выбраны в соответствии с дуплексной теорией о роли бинауральных механизмов в оценке положения источника звука. В исследовании принимали участие девять здоровых испытуемых с нормальным слухом. Радиальное движение (приближение и удаление) звуковых образов в условиях свободного поля формировали сериями ритмических шумовых посылок возрастающей или убывающей амплитуды (длительностью 41 мс и периодом

повторения 50 мс), предъявляемых через три динамика. Один динамик находился на акустической оси на расстоянии 4.5 м от места прослушивания, и два динамика были расположены симметрично этой оси на расстоянии 1 м друг от друга и 1.2 м от места прослушивания звуковых сигналов. Такое расположение динамиков позволило создать слитные звуковые образы, приближающиеся или удаляющиеся от слушателя вдоль акустической оси (элевационный и азимутальный углы равны 0°), а применение двух передних динамиков позволяло избежать возникновения акустической тени. Суммарный уровень интенсивности сигналов в месте прослушивания изменялся от начала к концу звучания в пределах ± 5 дБ/с с шагом 1 дБ/с, это позволяло формировать ощущение у испытуемого медленного звукового движения со скоростями, не превышающими 2 м/с. Длительность всех стимулов была одинакова и составляла 0.991 с. Стимулы подавали испытуемым в случайном порядке с интервалом в 6 с, каждый стимул повторяли 20 раз. Испытуемого просили оценить направление движения тестового стимула на основе двух вариантов ответов: «приближается» или «удаляется». По результатам экспериментов выполняли построение индивидуальных и суммарных по группе психометрических кривых для серий звуковых образов разного спектрального состава. Оценку относительных дифференциальных порогов проводили при помощи линейной аппроксимации наклонного участка психометрической кривой на основании расчетов, предложенных в работе (Coleman, 1963). Относительные оценки изменения расстояния при моделировании движения составили для изменений уровня звукового давления в точке прослушивания 1 дБ – 11.5%, для 2 дБ – 23% и для 3 дБ – 35%. Относительные дифференциальные пороги по расстоянию, оцененные по психометрическим кривым для октавных шумов с центральными частотами 8.0, 2.0, 0.5 кГц составили соответственно: в случае приближающихся звуковых стимулов $8\pm 2\%$, $7\pm 2\%$, $9\pm 2\%$ и в случае удаления $16\pm 2\%$, $17\pm 3\%$, $22\pm 3\%$. Пороги для приближающихся и удаляющихся звуковых образов одинакового спектрального состава различались более, чем в два раза, что выявляет важную приспособительную роль слуха в оценке приближающегося источника звука. Относительные дифференциальные пороги по расстоянию для удаляющихся звуковых образов разного спектрального состава достоверно различались для октавных шумов с низкой центральной частотой 0.5 кГц по сравнению с более высокочастотными сигналами с центральной частотой 2 и 8 кГц. Полученные результаты согласуются с результатами ранее опубликованных исследований (Андреева, 2004; Андреева, Гвоздева, Бахтина, 2014) и подтверждают предположение о важной роли высокочастотных компонент сигнала для его локализации по радиальной координате.

*Бахтина Анна Вадимовна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: akkachur@mail.ru*

ПОДДЕРЖАНИЕ И КОНСОЛИДАЦИЯ СЕНСОРНО-МОТОРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПРОПРИОЦЕПТИВНЫМИ УПРАЖНЕНИЯМИ

А. Я. Бачу^{1,2}, Л. А. Листопадава¹

¹*Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко
Тирасполь, Приднестровская Молдавская Республика*

²*Институт физиологии и санокреатологии АНМ
Кишинев, Молдова*

Сенсорно-моторная интеграция лежит в основе оптимизации поддержания положения тела и его локомоторных функций. Инициация и усиление восходящего сенсорного проприоцептивного потока при осуществлении двигательных актов в осложненных условиях рефлекторно повышают возбудимость нейронов соматосенсорной коры головного мозга и консолидируют её связи с моторной корой. Соматосенсорная кора обладает уникальной способностью к структурно-функциональной реорганизации своего нейронного аппарата в ответ на изменения сенсорного потока из различных областей тела, что выражается как активность-зависимая нейропластичность. Базируясь на этом, мы задались целью косвенно определить степень сенсорно-моторной интеграции путем тестирования проприоцептивной сенсорной и соматической моторной рефлекторной деятельности при выполнении курса специально подобранных физических упражнений. Работа выполнена на контингенте практически здоровых лиц ($n=14$, из них юноши 19–20 лет, мужчины 21–25 лет), которые добровольно согласились на проведение тестов для оценки проприоцептивной сенсорной и моторной рефлекторной деятельности, а также курса физических упражнений. Тестирование соматосенсорной рефлекторной деятельности и оценку состояния опорно-двигательного аппарата осуществляли до, через 15 дней и после завершения курса упражнений. Оценивали способность поддерживать правильное положение тела на обеих или на одной ноге, на пятках и пальцах ног, с открытыми и закрытыми глазами, на твердой ровной и мягкой неустойчивой поверхностях. Тестировали способность осуществлять ходьбу с разной степенью сложности и мышечный тонус в верхних и нижних конечностях в положении сидя и лежа. Затем определяли способность поддерживать силовое мышечное напряжение в конечностях и туловище, а также проприоцепцию в области суставов. Для количественного выражения оценки степень проявления того или иного рефлекса классифицировали по 5- и 10-балльной шкале (9–10 баллов; 6–8 баллов и 2–4 балла, соответственно). О степени сенсорно-моторной интеграции судили также по проявлению моторных рефлексов: подошвенного, глубокого сухожильного на верхних и нижних конечностях, коленного, ахиллова и Бабинского. Выполняли также актиграфические регистрацию и последующий анализ показателей для объективной количественной оценки мышечной активности в области суставов (актиграф «AW-64, Actiwatch Spectrum Plus, Phillips Respironics»). Кроме мониторинга в светлое время суток проводили тест на определение силы распрям-

ления в колене в течение 6-минутной активной ходьбы. Данные анализировали с применением программы «Actiware 5.52.0003» (*Phillips Respironics*). Комплекс упражнений направлен на активирование проприорецепторов мышц, сухожилий, суставов, а также вестибулярного аппарата. Использовали вспомогательный инвентарь: гимнастическая палка, резиновый жгут, набор мячей, вращающийся диск, гантели, бревно, перекладина, брусья. Продолжительность занятия – 60 минут, 3 раза в неделю в течение 30 дней. Статистический анализ полученных результатов осуществляли методом «ANOVA» с использованием критерия Стьюдента. Фоновые тестирования проприоцептивной и моторной рефлекторной деятельности показали, что у всех обследованных показатели находятся в пределах нормы, но существенно варьировали согласно их балльному выражению. Последующее определение показало, что курс проприоцептивных упражнений обуславливает статистически достоверные сдвиги проприоцептивной сенсорной и моторной рефлекторной деятельности уже через 15 дней тренировок. После завершения курса качество исполнения тестовых проб проявляло улучшение и распространение по телу. Обнаружилось нивелирование правосторонней асимметрии, что может быть вызвано усилением билатеральной межполушарной интеграции. Амплитудно-частотный анализ актиграмм позволил получить достоверный количественный мониторинг малейших сдвигов двигательной активности, который выявил увеличение продолжительности периодов повышенной активности и их распределение во всем периоде регистрации после курса упражнений. Результаты могут свидетельствовать о триггерном, консолидирующем и корректирующем действии проприоцептивных упражнений на сенсорно-моторную интеграцию на разных уровнях.

*Бачу Анатолий Яковлевич
Приднестровский государственный
университет им. Т.Г. Шевченко
Приднестровская Молдавская Республика
MD-3300 г. Тирасполь, ул. 25 Октября, 107
E-mail: kanz@spsu.ru*

ВАЗОПРЕССИН, ПУТЕМ АКТИВАЦИИ V2-РЕЦЕПТОРОВ, КУПИРУЕТ ВЕРТЕБРОГЕННЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

Боль является самой частой причиной обращения за медицинской помощью. При дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника (ДДЗП), таких как остеохондроз и спондилез, боль часто является ведущим симптомом.

Для коррекции боли при этих заболеваниях используются нестероидные противовоспалительные препараты, неопиоидные и опиоидные анальгетики, миорелаксанты. Вместе с тем при выраженной боли длительное применение этих лекарственных средств часто неэффективно или противопоказано.

В связи с этим актуальным является поиск новых методов лечения болевого синдрома при ДДЗП. В настоящее время изучается возможность применения аналогов эндогенных биологически активных веществ, обладающих анальгетическими свойствами. К таким веществам относится аргинин-вазопрессин (АВП). Рецепторы АВП локализованы в структурах, имеющих отношение к регуляции боли (Ostrowski N.L. et al., 1992, 1994; Szot P. et al., 1994; Lolait S.J. et al. 1995; Tribollet E. et al., 1999; Zubrzycka M. et al., 2011).

В эксперименте установлено, что введение АВП в большие ядра шва, центральное серое околосредовое вещество, хвостатые ядра, центральные ядра миндалины сопровождалось изменениями в этих структурах уровней энкефалинов, эндорфинов, серотонина, что сочеталось с повышением порога восприятия боли (Ahn D.K. et al., 2001; Yang J. et al., 2006, 2007, 2009, 2011).

Полагают, что анальгетические эффекты АВП связаны с модуляцией нейропептидом обмена эндогенных опиатов и серотонина. Имеются данные о том, что АВП снижает выраженность мигренозных болей, почечной колики, болей при онкологических заболеваниях (Madrazo I. et al. 1987; Лобзин В.С., Васильев Н.С. 1989; Lopes T. et al., 2001). Данных о влиянии АВП на вертеброгенный болевой синдром нет.

В связи с этим целью исследования была оценка влияния аналога V2-рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, ДДАВП, на боль у больных с ДДЗП. Лечение получили 23 пациента с вертеброгенным болевым синдромом, из них 21 – больной с острой умеренной и слабой болью и 2 пациента – с хронической сильнейшей и сильной болью. Выраженность боли оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы и опросника боли Мак-Гилла (Чернышева Т.В., Багирова Г.Г., 2005; Кадыков А.С. и др., 2009). ДДАВП вводили интраназально капельно в субэндокринных дозах в режиме монотерапии до полного купирования боли. ДДАВП был эффективен в 87% случаев. Нами проанализирована динамика болевого синдрома у 18 больных с острой умеренной и слабой болью, у которых ДДАВП был эффективен. Оказалось, что у этих больных интенсивность боли уменьшилась через 2.5–3 часа от начала лечения ($p < 0,05$), а через 7 дней боль была полностью купирована. У 2 больных с сильнейшей и сильной хронической болью её интенсивность снизилась через сутки от начала лечения, а через 2 недели боль исчезала. Побочные эффекты при применении ДДАВП не отмечались. По данным литературы, нейропептид купировал боль у больных с ДДЗП путем повышения активности антиноцицептивной системы.

Таким образом, нами установлено, что аналог V2-рецепторов АВП, ДДАВП, эффективен в коррекции острой вертеброгенной боли слабой и умеренной степени выраженности. Время наступления анальгетического эффекта нейропептида зависело от исходной интенсивности болевого синдрома: при

менее выраженной боли эффект наблюдался быстрее. Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности ДДАВП в коррекции вертеброгенной боли умеренной и слабой выраженности. У больных с ДДЗП с болевым синдромом нейрнопептид может использоваться в качестве монотерапии и в сочетании традиционной терапией. Такой подход позволит повысить эффективность лечения и снизить вероятность развития побочных эффектов.

*Белокоскова Светлана Георгиевна
Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН
197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12
E-mail: sgb@nm.ru*

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА ПРИМАТОВ

А. В. Беляков, Д. Г. Семенов, К. Н. Дудкин, М. О. Самойлов
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Неблагоприятные стрессорные и экологические факторы, в том числе гипоксической природы (хроническая гипоксия при невровакулярной дисфункции и/или абструктивном апноэ) приводят к нарушению когнитивных функций мозга, развитию болезни Альцгеймера и приобретенного слабоумия. В связи с этим неизменно актуальным остается поиск путей увеличения средней продолжительности жизни и сохранения функционального здоровья людей с использованием интегративных методов и моделей исследования, с применением животных объектов от крысы (молекулярные механизмы) до обезьяны (когнитивные функции).

Поведенческие эксперименты на приматах (макаках-резус), построенные на распознавании зрительных образов успешно проводились К.Н. Дудкиным в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН в течение последних 30 лет. В том числе исследовались способы улучшения когнитивных функций приматов (времени реакции, рабочей памяти и др): в их числе использование антиоксидантов и аноксических смесей. В то же время в качестве превентивного и терапевтического метода в моделях гипоксических, ангиогенных и гормональных нарушений в нашем Институте разрабатывается процедура трехкратного умеренного гипобарического воздействия (ЗУГГ, 3 раза, 2 ч / 24 ч, эквивалентно подъему на высоту 5000 м, скорость подъема/спуска 4 м/с). В 2013 году К.Н. Дудкиным были начаты пилотные эксперименты по применению ЗУГГ для коррекции когнитивных параметров у пожилых обезьян, которые были успешно продолжены нами в настоящей работе.

В рамках работы была существенно модернизирована приматологическая установка и расширены возможности программного обеспечения эксперимента. Исследования проведены на трех пожилых обезьянах (17–20 лет): Фан, Бери, Лужок, ранее обученных работе в установке.

До и после ЗУГГ процедуры обезьянам ставилась экспериментальная задача распознавания зрительных стимулов в нескольких сериях, различающихся парами картинок и искомыми признаками (признаки формы, размера, расположения). При этом регистрируются параметры времени реакции, вероятность правильного выбора, вероятность отказа от работы, период выхода на 85% уровень правильных ответов и ряд других.

В результате было продемонстрировано, что ЗУГГ существенно снижает время когнитивной реакции животного (на 0,3–0,5 с), стабилизирует работу функциональной системы, тесно связанной с мотивацией, что проявляется в уменьшении числа отказов (на 0,2–0,3 от общего числа тестов, принятого за единицу) от выполнения задачи, увеличивается вероятность правильного дифференцирования визуальных стимулов (до 33% дополнительно к уровню до барогипоксии) в том числе на задержках (с учетом индивидуальной, гендерной и возрастной специфики). Кроме этого у тестируемых особей заметно улучшался аппетит и работоспособность. Выявлено также сохранение положительного эффекта ЗУГГ спустя 3–6 месяцев после ЗУГГ.

В числе перспектив развития данных исследований нами планируется 1) повторение серии опытов на молодых обезьянах с введением параллельного количественного мониторинга гормонального и функционального статуса животного; 2) в модельных экспериментах предполагается оценить коррекционное влияние ЗУГГ при тревожно-депрессивных состояниях у обезьян. Актуальность подобных приматологических исследований очевидна, а в силу близости данного биологического объекта к человеку и обнадеживающим результатам следующим этапом должно стать внедрение ЗУГГ-процедур на поликлиническом уровне.

*Беляков Александр Витальевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: belyakov07@gmail.com*

ОПТИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ:
ОПЫТ ОПОСРЕДОВАННОГО ИЗУЧЕНИЯ ЗАДЕЙСТВОВАННЫХ
В АНАЛИЗЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ
МОЗГА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

И. В. Бондарь

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Москва*

Современные методики картирования активности нейронов позволяют быстро и эффективно (и зачастую с минимальной степенью инвазивности!) оценивать функциональную специализацию как определенных областей мозга, так и отдельных компартментов нервных клеток. С помощью оптического картирования по внутреннему сигналу возможно изучение тонкой функциональной архитектуры первичной зрительной коры млекопитающих. Оценка модульной организации этой корковой области важна не только для понимания основополагающих принципов работы зрительного анализатора и создания его работающих моделей, но и для изучения особенностей созревания зрительной функции в процессе онтогенеза.

В основе метода оптического картирования по внутреннему сигналу лежит использование локальных метаболических изменений в кровотоке мозга. Связанное с активацией нейронов накопление дезоксигемоглобина приводит к изменению оптических свойств ограниченного объема мозговой ткани, что может быть зарегистрировано с помощью высокочувствительной камеры с ПЗС-матрицей. Специальные методы анализа оптического сигнала, регистрируемого с поверхности мозга, позволяют обнаруживать отдельные рабочие модули коры и составлять детальные функциональные карты.

Для проведения экспериментов по оптическому картированию мозга в лаборатории физиологии сенсорных систем ИВНД РАН и НФ РАН используется уникальный аппаратно-программный комплекс, который, в отличие от классических, обеспечивает ускорение процесса получения функциональных карт. Непрерывное длительное оптическое картирование позволяет расширить набор зрительных стимулов и характеристик изображения (ориентации линий, направления движения стимула и его контраста) для получения наиболее полной картины функционирования первичной зрительной коры. Кроме того, ускорение процесса построения карт коры способствует использованию данной установки в сочетании с классическими нейрофизиологическими методами. Так, высококачественные функциональные карты могут служить для целенаправленного погружения микроэлектродов при исследовании активности отдельных нейронов-детекторов. Получение карт каждые 10-15 минут делает возможными протяженные во времени исследования как локального, так и глобального воздействия фармакологически активных веществ на функциональную организацию мозга. Все это обеспечивает высокую эффективность

и экономичность исследований.

В докладе будут представлены результаты экспериментов по оптическому картированию первичной зрительной коры кошки, которые позволили: а) оценить степень представленности рабочих модулей, задействованных в анализе информации о базисных и наклонных ориентациях стимула; б) выяснить распределение по функциональным доменам отдельных типов нейронов-детекторов; в) исследовать устойчивость функциональной организации коры к глобальному и локальному фармакологическому воздействию.

*Бондарь Игорь Вячеславович
Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН
117485 Москва, ул. Бутлерова, 5а
E-mail: bondar_iv@inbox.ru*

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF PRECONDITIONING MEDIATED
BY GROUP II METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS AGONISTS
IN EXPERIMENTAL BIRTH ASPHYXIA

E. Bratek, A. Ziembowicz, E. Salińska

*Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences
Warsaw, Poland*

Hypoxic-ischemic encephalopathy is one of the leading causes of neonatal mortality and permanent neurological disability worldwide. The challenge to establish effective neuroprotective therapies has remained a priority in neuroscience for decades; however, except the method of brain hypothermia, no other successful treatment improving the survival rate of infants has been developed.

Group II metabotropic glutamate receptors (mGluR2/3) are predominantly localized at the periphery of synaptic area, where they monitor the glutamate that has escaped from synaptic space. In conditions where spillover of glutamate from synaptic area occurs, mGluR2/3 receptors are activated, which leads to suppression of glutamate release, and prevention of overexcitation of neurons.

It was shown recently that mGluR2/3 activation before or after ischemic insult results in neuroprotection but the exact mechanism of this effect is not clear. The aim of present study was to investigate whether mGluR2/3 activation before hypoxia-ischemia performed on 7-day old rat pups reduces brain damage and if reduction of oxidative stress was involved.

We used the model of experimental neonatal asphyxia which involves hypoxia-ischemia (H-I), where the left (ipsilateral) common carotid artery ligation is followed by 75 min hypoxia. In our experiments animals were injected i.p. with specific

mGluR2 (LY 379268) or mGluR3 (NAAG) agonists 24 h or 1 h before H-I (5 mg/kg). Our results show that application of either of mGluR2/3 agonists at both times reduced H-I evoked weight deficit and the infarct area observed in ipsilateral brain hemisphere. Application of mGluR2/3 agonists at both times before H-I decreased also the damage observed in CA1 area of hippocampus and the number of observed apoptotic cells in ipsilateral hemisphere. mGluR2/3 agonists reduced also level of reactive oxygen species (ROS) which is usually dramatically increased after H-I. The observation that after mGluR2/3 agonists application before H-I the activities of enzymes involved in ROS deactivation, such as superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase were lower than these observed after untreated H-I indicated on an inhibition of the production of ROS after H-I by earlier mGluR2/3 agonists application.

Conclusion. Presented data demonstrate the neuroprotective effect of preconditioning with mGluR2/3 agonists on neonatal hypoxic-ischemic brain damage. These data also show that application of mGluR2/3 agonists decreases H-I evoked increase in ROS production which is probably the result of a sensitization of these receptors which leads to the inhibition of H-I evoked overexcitation of neurons.

This work was made under MMRC-KNOW 2013-2017 project.

*Salińska Elżbieta
Mossakowski Medical Research Centre, PAN
Poland, 02-106 Warsaw, Pawinskiego, 5
E-mail: esalinska@imdik.pan.pl*

ДОЛГОВРЕМЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ПОВТОРНЫХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СТРЕССОВЫХ И БОЛЕВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ НА АДАПТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

И. П. Буткевич, В. А. Михайленко, Е. А. Вершинина

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

Повторные психоэмоциональные стрессовые и болевые воздействия в неонатальный период развития являются фактором риска для дальнейшего развития и функционирования не только стрессорной и ноцицептивной систем, но и других систем организма, а также для разных видов адаптивного поведения. Важно выяснить возрастные сроки в неонатальном периоде, во время которых эти воздействия вызывают в центральной нервной системе продолжительные изменения, а также влияние пола, о чем данные литературы отсутствуют. В работе использована модель исследования неонатальной крысы в возрасте одного–двух и семи–восьми дней жизни для изучения влияний

продолжительной боли при воспалении или/и стресса у экстремально недоношенного и рожденного в срок ребенка человека, соответственно, на реактивность адаптивных систем в последующем онтогенезе. Самцы и самки крысы линии Вистар в первый и повторно на второй день жизни (P1,2) или в седьмой и повторно на восьмой день жизни (P7,8) были подвергнуты следующим воздействиям: комплексному – боли при воспалении (подкожная инъекция 0.5 мл 2.5%-го раствора формалина в подошву задней конечности) и кратковременному стрессу отнятию от самки (60 мин), только боли при воспалении без отнятия от самки, инъекции физиологического раствора с отнятием от самки, только инъекции физиологического раствора. Последствия ранних воздействий были исследованы в подростковом периоде развития (25–35 дней), у взрослых крыс (90–100 дней). Оценивали функциональное состояние ноцицептивной системы в тесте горячая пластина и в условиях вновь созданного очага воспаления в формалиновом тесте, а также уровень тревожности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, уровень склонности к депрессивноподобному поведению в тесте принудительного плавания и способность к выработке пространственной дифференцировки в лабиринте Морриса. В тесте горячая пластина обнаружено достоверное увеличение латентного периода поведенческого ответа у взрослых самцов крыс, подвергнутых боли в P1,2, по сравнению с латентным периодом у контрольных крыс. В формалиновом тесте обнаружена гипералгезия – достоверное увеличение продолжительности реакции вылизывания – по сравнению с контролем в тоническую фазу ответа у самцов и самок, подвергнутых стрессу на P1,2 и у самцов, подвергнутых боли на P1,2 и P7,8. Таким образом, новые результаты, полученные при использовании оригинального дизайна исследования, позволяют сделать следующее заключение. Кратковременный стресс отнятия от матери крысят в P1,2 (модель недоношенного новорожденного человека) вызвал долговременное усиление болевой чувствительности к периферическому очагу воспаления у особей обоего пола. Воспалительная боль, пережитая даже в присутствии матери самцами крысятами в P1,2 или P7,8 (модель недоношенного и в срок рожденного младенца, соответственно), вызвала долговременное усиление болевого поведения в условиях воспроизведенной вновь воспалительной боли, что указывает на необходимость применения соответствующего обезболивания в ходе инвазивных процедур, которым подвергают младенцев при их выхаживании в отделении неонатологии. Различная стратегия адаптивного поведения, обнаруженная в других поведенческих тестах, указывает также на зависимость долговременных влияний неонатальных воздействий от срока неонатального воздействия, его вида и пола особи.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00106а).

*Буткевич Ирина Павловна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: Irinabutkevich@yandex.ru*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА ОБЕЗЬЯНАХ

И. А. Варовин, Л. Е. Иванова, З. Н. Коржанова,
А. К. Хараузов, Ю. Е. Шелепин

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

В целях проведения психофизических и поведенческих исследований на обезьянах создан экспериментальный комплекс, позволяющий осуществлять зрительную стимуляцию любой сложности, регистрировать ответную реакцию и обеспечивать пищевое и водное подкрепление в случае правильного ответа. Основу экспериментального комплекса составляет компьютер с сенсорным дисплеем «Iiyama proLite t2250mts» на основе оптической технологии регистрации касаний. Оптическая технология позволяет фиксировать прикосновение любым предметом, при любой силе нажатия, что существенно облегчает процесс обучения обезьян при работе с сенсорным экраном. Использование компьютерных программ предъявления стимулов позволяет синтезировать различные изображения, варьировать контрастом, яркостью, пространственной частотой и другими физическими характеристиками стимулов. Имеется возможность предъявления стимулов в любой последовательности, на различное время.

В зависимости от постановки эксперимента, на сенсорном экране выбираются области различного размера и конфигурации, прикосновение к которым автоматически передается на систему пищевого и водного подкрепления. Задачей обезьяны может быть либо обнаружение одного стимула, либо выбор из нескольких стимулов на основе предварительно выученной инструкции. В обоих случаях обезьяна обучена прикасаться к экрану в области появления целевого изображения. Прикосновение к любой другой области экрана расценивается как неправильный ответ. После получения ответной реакции или по истечении заданного времени тестовые изображения исчезают, затем появляются новые. В соответствии с новым положением целевого стимула меняется положение области экрана, сопряженной с подкреплением. Программа предъявления стимулов позволяет регистрировать количество верных ответов и время реакции в режиме реального времени и выводить данные на дополнительный экран, предназначенный для экспериментатора.

Во время эксперимента обезьяна находится в специальной передвижной клетке из прозрачного оргстекла с отверстием для рук и встроенными системами подкрепления. Расстояние между клеткой и сенсорным экраном составляет 20 см. Система пищевого подкрепления реализована посредством механического дискового раздатчика орехов, который приводится в движение шаговым двигателем. Двигатель управляется с помощью программируемого микроконтроллера, получающего сигналы от стимулирующего компьютера. Водное подкрепление контролируется электромагнитным клапаном, также управляемым

от стимулирующего компьютера. Синхронизация систем подкрепления и системы предъявления стимулов осуществляется по последовательному протоколу com-порта.

Контроль поведения обезьяны во время опыта осуществляется путем видеонаблюдения. Контроль функционального состояния животного осуществляется путем анализа концентрации свободного кортизола в моче. Работа комплекса полностью автоматизирована и не требует присутствия экспериментатора рядом с животным, что повышает объективность результатов проводимых исследований.

*И. А. Варовин
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail:*

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3 В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ВЛИЯЕТ НА СОДЕРЖАНИЕ СИНАПС-АССОЦИИРОВАННЫХ БЕЛКОВ В ТКАНИ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Д. С. Васильев^{1,2}, Н. М. Дубровская^{1,2}, О. С. Алексеева¹, И. А. Журавин^{1,2}

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

Было проведено исследование влияния экспериментально вызванного изменения активности каспазы-3 в раннем постнатальном онтогенезе крысят (первый месяц – период активного синаптогенеза и элиминации клеток) на содержание синапс-ассоциированных белков в ткани коры мозга и поведение половозрелых (P60) животных, подвергшихся действию пренатальной нормобарической гипоксии (на E14, 3 часа при 7% O₂).

На P20–30 у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, был отмечен повышенный уровень содержания и активности каспазы-3 в ткани новой коры (в 3 и 5 раз, соответственно, по сравнению с интактными крысами). На взрослой стадии наблюдалось снижение содержания белка синаптоподина и плотности расположения лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков, ухудшение кратковременной и долговременной памяти.

Введение ингибитора каспазы-3 (*i.v.*, Ac-DEVD-CHO, 10⁻² M) приводило к снижению ее активности (в 4 раза) в ткани коры мозга крыс, перенесших пренатальную гипоксию, в то время как у животных с нормальным онтогенезом от-

мечалось повышение содержания каспазы-3 и её активности в течение 10 дней. Через месяц после введения ингибитора каспазы у крыс, перенесших гипоксию на E14, наблюдалось компенсация когнитивного дефицита и повышение содержания постсинаптических маркерных белков, синаптоподина и PSD95, в сравнении с перенесшими пренатальную гипоксию животными, которым ингибитор не вводился.

У крыс с нормальным развитием, наоборот, после введения ингибитора наблюдалось снижение содержания PSD95, сопровождающееся ухудшением запоминания. Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что поддержание нормального уровня активности каспазы-3 в ткани новой коры мозга, в раннем постнатальном онтогенезе является необходимым условием для нормального функционирования мозга. Повышение активности каспаз в этот период может вызывать деградацию ряда синапс-ассоциированных белков, что приводит к синаптопатии на взрослой стадии. При этом ингибирование активности каспазы-3 в раннем онтогенезе приводит к повышению содержания белков, локализованных в постсинаптических терминалях, и может способствовать компенсации когнитивного дефицита на взрослой стадии.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проекты 13-04-00388 и 12-04-32281).

*Васильев Дмитрий Сергеевич
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: dvasilyev@bk.ru*

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СКОРОСТИ БИНОКУЛЯРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ У ДЕТЕЙ

Н. Н. Васильева

*Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева
Чебоксары*

С целью изучения способности зрительной системы формировать полноценный образ объекта на основе несовершенных изображений в левом и правом глазу у детей разного возраста была проведена оценка скорости бинокулярной интеграции при помощи интерактивной компьютерной программы, разработанной в Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (Москва). В качестве тестовых объектов использовали схематические изображения букв, которые случайным образом разбивались на две части и предъявлялись правому и левому глазу на определенное время. Измерения

проводили в условиях диоптического восприятия, для сепарации правого и левого изображений использовали цветовой анаглифический метод. Время экспозиции варьировали в диапазоне от 50 до 800 мс. В каждом испытании для опознания последовательно предъявляли 10 тестовых символов (букв). Фиксировали вероятность правильного ответа (отношение количества правильно названных букв к общему числу предъявленных тестовых символов). Об интегративных способностях судили по минимальному времени предъявления фрагментов букв, обеспечивающему 75% правильных ответов. В исследовании принимали участие 180 детей в возрасте от 7 до 15 лет.

Установлено, что вероятность правильного ответа во всех возрастных группах находится в зависимости от времени экспозиции тестового объекта. В период от 7 до 15 лет происходит неуклонное повышение скорости бинокулярной интеграции при переходе к более старшему возрасту. Опираясь на средние данные, можно констатировать, что ускорение интегративных процессов происходит дважды: в младшем школьном (9–10 лет) и подростковом возрасте (14–15 лет). Анализ минимального времени предъявления фрагментов тест-объектов, обеспечивающего 75% правильных ответов, позволил установить возрастные критические интервалы времени для осуществления бинокулярной интеграции: в 7–8 лет – 400 мс; в 9–10 лет и 11–12 лет – 150 мс; в 14–15 лет – 60 мс.

Наиболее выраженные достоверные половые различия отмечены в 7–8; 9–10 и 11–12 лет: по средним показателям у девочек этого возраста скорость бинокулярной интеграции была в 1,6–2,0 раза меньше, чем у мальчиков ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ скорости бинокулярной интеграции со скоростью чтения у детей с применением критерия Спирмена позволил установить существование связи между этими показателями у младших школьников ($r = 0,46$, $p < 0,05$), что указывает на необходимость учета скорости бинокулярной интеграции при прогнозировании возможных трудностей формирования навыка чтения у детей на начальных этапах обучения в школе.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации (Проект № 1688).

*Васильева Надежда Николаевна
Чувашский государственный педагогический
университет им. И.Я. Яковлева
428000 Чебоксары, ул. К. Маркса, 38
E-mail: vasnadya@rambler.ru*

ОСОБЕННОСТИ ФОРМЫ ФОВЕА, ИЗУЧЕННЫЕ
ПО ТРЕХМЕРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ СЕТЧАТКИ В ОБЛАСТИ МАКУЛЫ
И ИХ РОЛЬ В ВЫПОЛНЕНИИ ПСИХОФИЗИЧЕСКИХ ЗАДАНИЙ

О. А. Вахрамеева, Г. А. Моисеенко, Д. М. Мальцев*, Е. А. Костюков*,
С. А. Коскин*, Ю. Е. Шелепин

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ
Санкт-Петербург*

За последние 20 лет оптическая когерентная томография (ОКТ) стала важным инструментом в нейрофизиологии и в клинической практике (Song et al 2010; Filho et al. 2013; Liu et al 2014).

В нейрофизиологии метод ОКТ применяется преимущественно в исследованиях на животных для визуализации поперечных срезов участков коры мозга, а также распределения мозговой активности по поверхности коры в ответ на предъявление стимулов. Для офтальмологии возможность неинвазивно и прижизненно изучать структуру сетчатки на основе получаемых методом ОКТ изображений с высоким разрешением значительно улучшило качество обслуживания пациентов.

В настоящее время существует два вида коммерческих приборов ОКТ. Это приборы – осуществляющие временную ОКТ (TD-ОКТ) или спектральную ОКТ (SD-ОКТ). Спектральная ОКТ примерно в 200 раз быстрее, чем временная ОКТ. При помощи коммерческих версий TD-ОКТ (например, Stratus OCT, «Carl Zeiss Meditec», Dublin, CA) можно получить за одну серию измерений только 6 радиальных концентрических сканов размером 6 мм, каждый из которых центрирован на области фовеа. Приборы, использующие спектральную ОКТ (SD-ОКТ), предоставляют новые возможности, а именно: получать большее количество срезов за то короткое время, пока глаз человека относительно неподвижен (1–1.5 с) и восстанавливать трехмерное изображение сетчатки из последовательности ряда сканов.

В данной работе, благодаря использованию нового метода, позволяющего получать трехмерное изображение сетчатки, была измерена такая величина, как объем центральной ямки (фовеа), в дополнение к измеряемым нами ранее по двумерным срезам диаметрам фовеа. Выявлена связь между индивидуальными параметрическими характеристиками формы фовеа и эффективностью выполнения задания на распознавание ориентации разрыва в кольце Ландольта при определенных условиях предъявления стимула.

Изучение роли структуры фовеа (ее диаметр, толщина отдельных слоев и проч.) при выполнении различных зрительных задач здоровыми людьми может пригодиться как в офтальмологической практике, так и при решении некоторых задач в области технического зрения.

Полученные результаты могут способствовать развитию методов ранней диагностики заболеваний зрительного анализатора, связанных с изменением

структуры сетчатки в области фовеа. А кроме того, развитию методов оценки работоспособности зрительного анализатора в различных, в том числе экстремальных условиях (в условиях перегрузки, невесомости, проживания или кратковременного пребывания в высокогорных районах). Знание особенностей механизмов работы зрительного анализатора при наблюдении мелких объектов могут оказаться полезными и при конструировании технических систем видеонаблюдения.

*Вахрамеева Ольга
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail:*

РОЛЬ ГЛУТАМАТА И ГАМК В РЕАЛИЗАЦИИ
РЕСПИРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ВЕНТРОМЕДИАЛЬНОГО ЯДРА
ГИПОТАЛАМУСА

О. А. Ведясова, В. С. Милюткин, Ю. С. Съедугина
Самарский государственный университет

Гипоталамус играет важную роль в процессе адаптации организма к факторам внешней и внутренней среды путем изменения многих вегетативных функций, включая дыхание. Наименее изученным в этом плане является вентромедиальное ядро гипоталамуса (ВМЯГ), имеющее проекции в продолговатый мозг, в область локализации дыхательного центра и смежных с ним структур. Для нейронной сети ВМЯГ показано важное значение глутамата и, особенно, ГАМК на всех этапах онтогенеза организма. Однако вопрос об участии указанных нейромедиаторных систем, представленных на уровне ВМЯГ, в центральных механизмах регуляции дыхания до сих пор не решен.

Исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики в острых опытах на наркотизированных беспородных крысах, у которых изучали реакции внешнего дыхания (спирография) и инспираторных мышц (электромиография) в ответ на электростимуляцию ВМЯГ (параметры тока 5 и 10 Гц; 1, 3, 5 и 7 В) и микроинъекции в него растворов L-глутамата, мусцимола и бикикуллина (объем 0,3 мкл; концентрация 10^{-6} М).

Установлено, что электростимуляция ВМЯГ как модель активации его нейронов вызывала у животных усиление легочной вентиляции, обусловленное ростом дыхательного объема на фоне уменьшения частоты дыхания за счет пролонгирования обеих его фаз, но особенно выдоха. На электромиограммах (ЭМГ) диафрагмы и наружных межреберных мышц этому соответствовало увеличение длительности инспираторных залповых разрядов и интервалов

между ними, а также рост амплитуды осцилляций в залпах. Выраженность респираторных эффектов нарастала по мере увеличения силы раздражения. В начальные сроки после микроинъекции *L*-глутамата в ВМЯГ все параметры паттерна внешнего дыхания и ЭМГ менялись в том же направлении, что и при электростимуляции ВМЯГ. Однако, начиная с 3-й минуты экспозиции формировалась тенденция уменьшения дыхательного объема, что в конечном счете вызывало снижение легочной вентиляции. В отличие от этого микроинъекции в ВМЯГ агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола и их антагониста бихукуллина меняли только частоту дыхания, не вызывая закономерных отклонений дыхательного объема и амплитуды осцилляций ЭМГ инспираторных мышц. Вероятно, именно это определяло слабо выраженные изменения общей величины легочной вентиляции при нейрхимическом воздействии на ГАМКергические механизмы ВМЯГ. Что касается фаз дыхания, то на фоне активации ГАМК_A-рецепторов ВМЯГ на спирограммах отмечалось увеличение длительности вдоха и укорочение выдоха, а на ЭМГ имело место укорочение инспираторных залпов и удлинение межзалповых интервалов. При блокаде ГАМК_A-рецепторов ВМЯГ развивались прямо противоположные эффекты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной и неоднозначной роли глутамат- и ГАМКцептивных структур вентромедиального ядра гипоталамуса в регуляции частоты и глубины дыхания. Допустимо полагать, что глутаматцептивные механизмы ВМЯГ включены в контроль временных параметров паттерна дыхания по тормозному типу, а в контроль амплитудных параметров – как по возбуждающему, так и тормозному. ГАМКцептивные элементы ВМЯГ, в частности ГАМК_A-рецепторы, в большей мере участвуют в регуляции фазовой структуры дыхательного цикла, обеспечивая реализацию тонических активирующих влияний на механизмы, управляющие длительностью вдоха, и тонических ингибирующих влияний на механизмы управления длительностью выдоха.

Ведясова Ольга Александровна
Самарский государственный университет
443011 Самара, ул. Академика Павлова, 1
E-mail: olgavedyasova@rambler.ru

ВРОЖДЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ МОЗГА К ТЯЖЕЛЫМ ФОРМАМ ГИПОКСИИ: МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ, ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ

О. В. Ветровой^{1,2}, Т. С. Глущенко¹, Е. И. Тюлькова¹,
К. В. Сариева^{1,2}, Е. А. Рыбникова¹

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

Посткондиционирование – предъявление экстремального воздействия умеренной интенсивности особям, пережившим тяжелое повреждающее воздействие, с целью мобилизации врожденных механизмов защиты. В нашей Лаборатории разработан неинвазивный способ посткондиционирования с использованием умеренной гипобарической гипоксии (ПостК) (3 двухчасовых сеанса пребывания в условиях пониженного атмосферного давления (360 мм рт. ст., 10% O₂), осуществляемые с интервалом в 24 часа от предъявления повреждающего воздействия и между собой).

На первом этапе исследовали влияние ПостК на последствия тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ, 3 часа при 180 мм рт. ст., 5% O₂) мозга крыс. Было установлено, что ПостК эффективно предотвращает гибель нейронов гиппокампа и неокортекса крыс (морфологический анализ; оценка фрагментации ДНК), переживших ТГ, нормализует активность процессов перекисного окисления липидов (ТБК-активные продукты, Шиффовы основания), гормональной системы (базальный и стрессорный уровень кортикостерона; экспрессия кортиколиберина, глюко- и минералокортикоидных рецепторов в экстрагипоталамических структурах мозга) и поведение [исследовательская деятельность (тест «Открытое Поле»); тревожность (тест «Приподнятый Крестообразный Лабиринт»)].

На следующем этапе, стремясь в дальнейшем перейти от феномена ПостК к лежащим в основе его действия молекулярным механизмам, мы сосредоточили свое внимание на так называемых молекулярных феноменах. Речь идет о нейропротективных белках, чей вклад в создание описанного выше фенотипа можно предположить на основании данных литературы, а также результатов исследования активности адаптивных факторов транскрипции в моделях УГГ в режиме прекодиционирования, проводимых ранее в нашей Лаборатории. Изучено содержание нейротрофина BDNF, противоапоптотического белка Bcl-2, транскрипционных факторов HIF1a и HIF3a, цитокина эритропоэтина, а также фактора терминальной дифференцировки нейроэпителиальных клеток в нейроны NeuroD2, одного из эффекторов эритропоэтин-опосредованного сигнального каскада, в различных полях гиппокампа и неокортекса крыс в течение четырех суток после ТГ и в процессе предъявления сеансов ПостК.

На основании накопленных данных авторами сформирована концепция о ключевых механизмах гипоксического посткондиционирования и предложен ряд гипотез, требующих дальнейшей экспериментальной проверки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00532) и КНВШ (ПСП № 14084).

*Ветровой Олег Васильевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: vov210292@yandex.ru*

ПОПУЛЯЦИЯ КАЛЬБИНДИНОВЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА СПИННОГО МОЗГА КОШКИ

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

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

Исследование по распределению кальций-связывающего белка кальбиндина 28 кДа в сером веществе люмбосакрального отдела спинного мозга кошки проводили на 5 взрослых кошках, с использованием метода иммуногистохимического анализа.

На фронтальных срезах выявлено несколько областей локализации кальбиндин-позитивных нейронов: 1) пластина I, содержащая крупные нейроны (площадь сомы 280–515 μm^2) нескольких морфотипов: фузиформные, пирамидные и мультиполярные. 2) пластины II–IV, содержащие мелкие и средние нейроны. В этих пластинах нами впервые выявлена регулярная упорядоченная организация мелких нейронов: модули размером 268 ± 23 μm , ориентированные перпендикулярно кривизне дорзальных рогов. Исследование горизонтальных срезов показало, что кальбиндиновые модули упорядочены и в rostrocaudальном направлении и представляют собой периодически расположенные короткие полосы с длинной осью, параллельной медиолатеральной оси мозга. Интернейроны пластин II–III отвечают за интеграцию разномодальной соматосенсорной информации (Yasaka et al., 2010); полагаем, что выявленные модули могут быть одной из основ сенсомоторной интеграции на уровне спинного мозга. 3) В пластинах V–VIII выявлены средние и крупные иммунопозитивные нейроны нескольких морфотипов, имеющие специфическое распределение по сегментам спинного мозга.

В соответствии с этим, мы выделяем 4 группы этих клеток: (1) в наиболее латеральной части пластины VII на уровне сегментов L1–L4. Полагаем, что эта группа соответствует локализации интермедиолатерального ядра, состоящего из преганглионарных симпатических нейронов. (2) Удлиненная группа клеток

на границе пластин IV–V в сегментах L5–L7, (3) Удлиненная группа клеток на дорзальной границе пластины VII, также в сегментах L5–L7. Локализация этих групп сходна с расположением ветвления волокон, приходящих от гигантоклеточной области ретикулярной формации (Liang et al., 2015); что позволяет предположить участие кальбиндиновых интернейронов в интегративных ретикулоспинальных связях. (4) В пластине VIII сегментов L5–S3 выявлены средние и крупные иммунопозитивные нейроны, некоторые из которых формируют скопление, ориентированное вдоль вентрального края пластины.

Существует множество данных, свидетельствующих о том, что нейрональные сети, генерирующие локомоторный паттерн (так называемый «центральный генератор»), локализованы в вентро-медиальной части тораколюмбального отдела спинного мозга (Kremer, Lev-Tov, 1997; Kiehn, Butt, 2003; Zhong et al., 2007; Tazerart et al., 2008; Gosgnach, 2011). Полагаем, что выявленные нами кальбиндин-позитивные клетки этой зоны спинного мозга могут являться элементами этого генератора, тем более, что некоторые из них (в наиболее вентральной части) сходны по морфологии с интернейронами Реншоу, вызывающими возвратное торможение мотонейронов (Renshaw, 1946). Полученные результаты позволяют предположить, что популяция нейронов, иммунопозитивных к кальбиндину, играет важную роль в организации интегративных нейронных сетей, обеспечивающих контроль за движениями задних конечностей.

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного центра молекулярных и клеточных технологий Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ РМукТ СПбГУ).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-15-00788).

*Вещицкий Александр Александрович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: veschickiyalex@mail.ru*

НЕЙРОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОВЫШЕННОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ АЗОТА И МЕХАНИЗМЫ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ

А. Н. Вётош

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

Главными компонентами атмосферы Земли являются азот и кислород. Длительное время молекулярный азот считался индифферентным, биологически не активным газом. Однако с 1935 года в научной литературе начали появлять-

ся сведения о нейротропном действии молекулярного азота на организм человека и животных в условиях повышенного барометрического давления.

Пятикратное увеличение парциального давления азота в дыхательной газовой смеси приводит к изменениям сначала в эмоциональной, а затем в когнитивной, моторной и сенсорной сферах функционирования мозга человека и животных. Такая трансформация функционального состояния мозга обычно встречается в водолазной практике при дыхании воздухом на глубине более тридцати метров. По мере повышения парциального давления азота вышеназванные изменения усиливаются. При двенадцатикратном увеличении парциального давления азота организм человека оказывается в коматозном состоянии. Млекопитающие животные в разы более устойчивы к гипербарическому действию азота, чем люди. При снижении давления симптомы исчезают в обратном порядке, что позволяет квалифицировать действие гипербарического азота как наркотическое.

Повышение парциального давления азота в тканях организма, в том числе в клетках мозга, приводит к увеличению концентрации активных форм кислорода. Одна из таких форм – пероксинитрит (ONOO^-). Концентрация этого радикала увеличивается пропорционально повышению концентрации молекул азота. Пероксинитрит способствует частичной денатурации белков, размыкая $-S-S-$ связи и деформируя третичную структуру внутриклеточных ферментов. В свою очередь стресс-белки семейства HSP70 обеспечивают репарацию повреждённых пероксинитритом внутриклеточных молекулярных агрегатов.

Таким образом, азотный наркоз реализуется как результат оксидативного стресса с ведущим участием ONOO^- . Клетки мозга, являющегося тахитрофным органом, в первую очередь реагируют на прооксидантную атаку, активизируя при этом сначала конститутивные, а затем и индуцибельные стресс-белки HSP70. Если баланс между прооксидантным влиянием избытка молекул азота и антиоксидантным действием стресс-белков в ходе продолжающейся компрессии под водой или в барокамере нарушается, то разворачивается выше описанная симптоматика азотного наркоза. При уменьшении парциального давления азота в дыхательной газовой среде, в крови и клетках мозга концентрация короткоживущих молекул пероксинитрита быстро снижается, а репаративная активность HSP70 восстанавливает повреждённые белки. Симптомы азотного наркоза исчезают без следовых эффектов.

Блокирование синтеза конститутивных HSP70 у крыс породы Wistar приводит к появлению симптомов азотного наркоза при атмосферном давлении. Напротив, активизация синтеза индуцибельных HSP70 методом гипоксического пре кондиционирования позволяет в 1,6 раза увеличить устойчивость экспериментальных животных к действию гипербарического азота. Усиление оксидативного стресса в гипоксических условиях провоцирует значительное снижение устойчивости крыс к наркотическому действию азота.

На сегодняшний день наличие нейротропного действия повышенного парциального давления азота не вызывает сомнений. Одним из механизмов реализации этого экзотического феномена является нарушение баланса проок-

сидантных и антиоксидантных систем организма человека и млекопитающих животных.

*Вётош Александр Николаевич
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И. М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: vjotnn@yahoo.com*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ АКТИВАЦИИ ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Е. В. Волкова, С.А. Лукина

Ижевская государственная медицинская академия

Органические поражения и дисфункция структур головного мозга приводят к возникновению дизрегуляционной патологии, одним из проявлений которой является развитие висцеропатий. Очень часто в клинической картине у пациентов преобладают явления прогрессирующей дыхательной недостаточности. Было установлено, что вентиляционным изменениям в динамике дыхательных расстройств при этом, как правило, предшествуют нарушения метаболической активности легких. Среди причин, приводящих к развитию дизрегуляционной патологии, весьма часто называют острую церебральную ишемию. При этом выраженные гипоксические нарушения происходят в первую очередь в структурах, наиболее чувствительных к ишемическому повреждению мозга, в том числе, в нейронах CA_1 -поля гиппокампа.

Целью данного исследования стало изучение метаболических функций легких при моделировании очага патологической активности в области дорсального гиппокампа (CA_1) в условиях неполной глобальной ишемии мозга.

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах с соблюдением требований, предъявляемых к работе с экспериментальными животными. Для формирования очага патологической активности под этаминаловым наркозом (50 мг/кг) имплантировали 1 мг мелкодисперсного кобальта в область дорсального гиппокампа (НР) ($n=21$), второй группе животных сочетали активацию НР с последующей односторонней окклюзией общей сонной артерии на стороне сформированного очага патологической активности ($n=14$). Контрольную группу составили ложнооперированные животные с погружением микроинъектора в НР ($n=13$). На 10-е сутки исследовали метаболизм липидов сурфактанта, его свойства. Оценивали состояние водного баланса легких. Оп-

ределяли гемостатическую активность легочного эндотелия по тестам АЧТВ и ПВ в артериальной и венозной крови.

Установлено, что при активации НР увеличилось содержание липидов в составе сурфактанта, преимущественно за счет инертного холестерина ($p < 0,01$), ухудшились его поверхностно-активные свойства, понизилась активность фосфолипазы ($p < 0,001$). В условиях неполной глобальной ишемии изменения метаболизма сурфактанта легких, вызванные активацией НР, еще более усугубились: увеличилось содержание фосфолипидов в его составе, уровень холестерина оставался высоким, возросла активность фосфолипазы в 1,7 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Повышение активности катаболических процессов в легочной ткани может быть результатом стресс-индуцированной реакции организма на церебральную ишемию. В большей степени ухудшились свойства сурфактанта легких: возросло поверхностное натяжение минимальное и статическое ($p < 0,01$), значительно уменьшился индекс стабильности альвеол ($p_1 < 0,01$), что может быть обусловлено детергентным действием лизосоединений на поверхностно-активную выстилку. В водном балансе наиболее выраженные изменения с явлениями гипергидратации легочной ткани отмечались при активации НР: увеличилась общая и экстравакулярная жидкость легких, уменьшилось их кровенаполнение ($p < 0,01$). При оценке гемостазконтролирующей функции легких было установлено, что явления гиперкоагуляции артериальной крови с инверсией артерио-венозной разницы по сравнению с контролем наблюдались в обеих опытных группах животных ($p, p_1 < 0,001$).

Таким образом, в условиях неполной глобальной ишемии мозга усугубляются нарушения метаболизма липидов сурфактанта, индуцированные дисфункцией дорсального гиппокампа, понижается гемостатическая активность легких, что проявляется значительным понижением поверхностной активности сурфактанта и повышением коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения.

Волкова Елена Владимировна
Ижевская гос. медицинская академия
Удмуртская Республика
426034 Ижевск, ул. Коммунаров, 281
E-mail: volcs-forever@mail.ru, saluk@mail.ru

КРЫСЫ-«ПРАВШИ» И КРЫСЫ-«ЛЕВШИ» – РАЗНЫЕ СТРАТЕГИИ ПОВЕДЕНИЯ

Д. А. Галкин, Е.Б. Малашичев

Санкт-Петербургский государственный университет

Известно, что крысы могут выбирать определённое направление движения в лабиринте, а также использовать определенную лапу для доставки корма (Рябинская, 1982; Бианки, 1985; Моренков 2001; Удалова, Карась, 2004; Гилев, 2010). Однако поведенческие различия крыс («правшей» и «левой») в реакциях, напрямую не связанных с выбором направления или конечности (таких, как двигательная и исследовательская активность), при попадании в новую обстановку ранее почти не исследовались (Петросиенко, 2010). Цель работы – выяснить, существуют ли различия ориентировочного поведения, двигательной и исследовательской активности крыс-«правшей» и крыс-«левой» в новой для них обстановке. Мы предполагаем (опираясь на данные Петросиенко, 2010), что у крыс-«правшей» и крыс-«левой» время адаптации и поведение будут отличаться: «правши» будут меньше пугаться и проявлять большую двигательную и исследовательскую активность, чем «левы». У крыс в возрасте 6–8 месяцев мы исследовали предпочтение право-леворотного движения в тесте «открытое поле», определили процентное соотношение «правшей»–«левой»–амбидекстров среди самок (20 животных) и самцов (30 животных), а также сравнили особенности ориентировочного поведения, двигательной, исследовательской активности крыс – «правшей» и «левой». Внутренние перегородки делили установку на 6 квадратов и заставляли крыс во время эксперимента совершать повороты. Установка позволяет одновременно определить тип асимметрии и наблюдать особенности поведения крысы.

В ходе эксперимента крысу на 3 минуты помещали в установку и регистрировали ее поведение видеокамерой. Опыт с каждой крысой повторяли 3 раза (с промежутком 20–30 дней). Тип асимметрии движения определяли по стандартной методике (Сташкевич, 2000), вычисляя коэффициент асимметрии: $\text{Касс.} = 100(\%)*\frac{(П-Л)}{(П+Л)}$; где П – количество поворотов вправо, Л – количество поворотов влево. Фиксировали горизонтальную двигательную активность (число пересечений границ между квадратами), исследовательскую активность (число обнюхиваний углов и отверстий), время адаптации (затаивания). Статистическую достоверность определяли по критерию Манна-Уитни при $P < 0.05$ (Сидоренко, 2007).

Было установлено, что в среднем «левы» имеют наименьшие показатели активности и наибольшее время адаптации; «правши» имеют наибольшие показатели активности и наименьшее время адаптации; амбидекстры занимают «промежуточную позицию». Асимметрия поворотов у самок выражена более

существенно, поскольку «процент» амбидекстров среди самок был меньше – 25% (5 животных), чем среди самцов – 43% (13 животных).

Полученные результаты позволяют заключить, что общая картина поведения у крыс всех трёх групп при попадании в новую обстановку была сходной. Новая ситуация вызывала ориентировочное и исследовательское поведение. Количество «правшей» и «левшей» оказалось почти одинаковым, что соответствует данным литературы (Бианки, 1985). Нам удалось показать, что между крысами «правшами» и «левшами» действительно существуют поведенческие различия.

Выводы. 1) В смешанной выборке крыс различных пород количество «правшей», «левшей» и амбидекстров оказалось примерно одинаковым. 2) Крысы «правши» меньше пугаются и имеют большую двигательную и исследовательскую активность, чем «левши», амбидекстры же занимают промежуточное положение. 3) Асимметрия поворотов у самок была выражена сильнее, чем у самцов.

Галкин Денис Андреевич

*Санкт-Петербургский государственный университет
(академические классы школы № 232 Санкт-Петербурга)
199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
E-mail: ratus.galkin@yandex.ru*

СПОСОБЫ ОПИСАНИЯ ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СУБЪЕКТА В РЕЧИ ДЕТЕЙ С НОРМАЛЬНЫМ РЕЧЕВЫМ РАЗВИТИЕМ И ДИАГНОЗОМ «ОБЩЕЕ НЕДОРАЗВИТИЕ РЕЧИ»

Е. В. Галкина¹, Н. Н. Уржумова²

¹*Институт лингвистических исследований РАН*

²*Центр восстановительного лечения «Детская психиатрия им. С.С. Мнухина»
Санкт-Петербург*

Вопрос о том, какими средствами русского языка обозначаются и описываются те или иные психические состояния человека в настоящее время широко изучается на материале разговорной речи взрослых носителей языка, а также различных литературных текстов (Матханова, 2002; Камалова, 2009; Цейтлин, 1976; Меньшикова, 2007; Шаховский, 1988), однако, практически, не рассматривается в речевой деятельности ребенка (Швец, 2007; Овчинникова, 2003; Казаковская, 2004; Осипова, 2009). Способность размышлять о собственном состоянии и состоянии другого в когнитивной психологии принято относить к становлению «модели ментальности», имеющей особое значение в сфере психического развития человека (Сергиенко, 2009; Flavell 2004). Выделяют следующие основные группы вербальных способов выражения психическо-

го состояния (Левитов, 1964; Осипова, 2009; Gagarina, 2012): описание **восприятия** (видеть, слышать); описание **физиологических состояний** (быть голодным, чувствовать боль, холод); описание **эмоций** (грустный, радостный); обозначение **ментальных процессов**, таких как желание, намерения, мнение, волеизъявление (хотеть, собираться что-либо сделать, знать о чем-либо), описание **актов говорения** (сказать, назвать).

Целью данной работы было исследовать высказывания, содержащие описание психического состояния персонажей детьми 4,5–5,5 лет в серии рассказов по картинкам. В ходе исследования предполагалось обнаружить отличия в частоте и разнообразии лексических средств, используемых для описания психологического состояния героев истории детьми с нормальным речевым развитием (НР) и детьми с диагнозом общее недоразвитие речи (ОНР).

Материалом послужили устные рассказы 40 русскоязычных детей 4,5–5,5 лет с НР и ОНР по серии картинок «Dog story», «Cat story» (Gagarina, 2012). Речь записывалась на диктофон, аудиозаписи транскрибировались и анализировались.

Результаты. При анализе материала было обнаружено, что дети чаще всего описывают ментальное состояние героев (94% информантов НР; 87% – ОНР). Наряду с различными способами «прямого» выражения (НР: 30%, ОНР 32% случаев) при помощи лексем русского языка, обозначающих **мыслительные процессы**: глагольных моделей и неопределенно-личных конструкций (только у НР): «мальчику захотелось достать свой шарик» (4,7) «мальчик решил достать свой шарик» (5,3), дети широко применяли косвенную стратегию (НР: 70%; ОНР: 68% случаев) и описывали действия или речь персонажа («а мальчик не заметил = не знал, как собачка ест его сосиски» (4,7). Описание **эмоционального состояния** встречается у 63% детей НР и 50% ОНР. Используется прямое выражение (НР 60%; ОНР 46% случаев) – глагольные и адъективные конструкции [«мышка испугалась» (5,7); «он был рад» (4,6)] и косвенное описание (НР: 40%; ОНР 54%) – «мышка смеётся» (5,3); «мышка спряталась» (5,2). Описание **физиологического состояния** персонажей, отмеченное у 78% НР и 43% ОНР информантов, происходило в основном по косвенным признакам и сопровождалось изменением голоса (собачка си-ильно ударила! (=ей больно) (5,2); кошка упала в ко-люч-ки! (= ей больно) (5,02). **Процессы восприятия** героев дети (90% НР и 81% ОНР) описывали при помощи глаголов «увидеть», «смотреть», «посмотреть» – [«Он увидел ведро с рыбкой и посмотрел, что там» (5,3)]. Описание **речевого поведения** персонажей наблюдается у 26% НР и 5% детей ОНР: глаголы «сказать», «говорить» [и сказал мальчик: «Кошка, что ты делаешь там?» (5,3)].

Выводы: 1) Наибольшие различия в использовании лексических средств у детей 4,5–5,5 лет с НР и ОНР выявлены при описании ментальных процессов, таких как желание, намерения, мнение, волеизъявление, а также физиологического и эмоционального состояния героев. При описании говорения и восприятия дети с НР и ОНР используют сходный набор лексических средств. 2) Прямые и косвенные способы передачи психического состояния персонажей

в равной степени отмечаются в речи детей с НР, так и с ОНР. 3) В рассказах детей с ОНР практически отсутствует описание речевого поведения персонажей; физиологическое и эмоциональное состояние героев упоминается значительно реже, чем у детей с НР.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ (проект 14-18-03668 «Механизмы усвоения русского языка и становление коммуникативной компетенции на ранних этапах развития ребенка»).

*Галкина Елена Владимировна
Институт лингвистических исследований РАН
199004 Санкт-Петербург, Тучков пер., 9
E-mail: dinotama@yandex.ru*

ВЛИЯНИЕ СЕРОТОНИН-МОДУЛИРУЕМОГО
АНТИКОНСОЛИДАЦИОННОГО БЕЛКА НА ВЫБОР КАРПАМИ
CYPRINUS CARPIO НАПРАВЛЕНИЯ ПОВОРОТА
В Т-ОБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

Д. В. Гарина, В. А. Непомнящих, А. А. Мехтиев*

*Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, Борок
*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

Исследование механизмов формирования пространственной памяти у рыб представляет большой интерес в сравнительно-физиологическом и эволюционном аспектах, а также имеет важное практическое значение. Для корректной интерпретации результатов экспериментов, направленных на изучение поведения рыб в лабиринтах различной конструкции, необходимо учитывать важный фактор – наличие врожденной асимметрии поведенческих реакций (склонность животного поворачивать вправо или влево при выборе коридоров лабиринта), в основе которой лежит функциональная асимметрия ЦНС. Целью настоящей работы было выяснить 1) наличие врожденной поведенческой асимметрии у молоди карпов; 2) влияние серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка (СМАБ), обладающего свойством нарушать формирование следов памяти у млекопитающих и рыб, на выбор карпами направления поворота в Т-образном лабиринте. Формировали три группы рыб ($n=8$): группу негативного контроля (интактные особи); опытную группу (ICV-инъекция нативного СМАБ); группу активного контроля (ICV-инъекция СМАБ, инактивированного нагреванием). Регистрировали поведение карпов в лабиринте без пищевого подкрепления через 1, 2, 3 и 6 суток после инъекции. В качестве критерия врожденной асимметрии рассматривали число поворотов вправо при выходе особи из стартовой камеры из пяти произведенных ею поворотов в течение

каждых суток эксперимента. В результате эксперимента не обнаружено предпочтения поворотов вправо или влево. Не обнаружено также статистически значимых различий среднего числа правых поворотов в разные дни опыта в пределах группы, а также достоверных различий по этому показателю между группами рыб в любой из дней после инъекции. ICV-инъекция СМАБ не влияла на выбор направления поворота особью, однако вызывала тенденцию к увеличению латентного периода поворота. Таким образом, у молоди карпов не выражена врожденная асимметрия выбора направления поворотов в Т-образном лабиринте, и введение СМАБ в желудочек мозга рыб не влияет на это свойство поведения рыб. Предположено, что тенденция к замедленному снижению значений латентного периода поворота на протяжении эксперимента у животных опытной группы обусловлена нарушением привыкания рыб к обстановочным сигналам экспериментальной камеры вследствие ингибирования процессов памяти под влиянием СМАБ. Полученные данные важны для правильной трактовки результатов экспериментов по исследованию влияния серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка на обучение и формирование пространственной памяти у рыб.

*Гарина Дарина Владимировна
Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН
152742 Ярославская обл., Некоузский р-н, п. Борок
E-mail: garinady@mail.ru*

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ
У СЕРЕБРИСТО-ЧЁРНЫХ ЛИСИЦ И ИХ ПОВЕДЕНИЕ
ПО ОТНОШЕНИЮ К ЧЕЛОВЕКУ

Ю. Э. Гербек, А. Р. Хантемирова, Е. В. Антонов, Н. И. Гончарова,
Р. В. Кожемякина, Р. Г. Гулевич, Л. Н. Трут

*Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН
Новосибирск*

Формирование поведения – многогранный процесс, который затрагивает множество уровней организации. Последнее десятилетие множество работ посвящено эпигенетической регуляцией генов, затрагивающих поведение. Однако связь эпигенетических механизмов с поведением по-прежнему неясна. В данной работе мы попытались выяснить, вовлекаются ли эпигенетические механизмы в эффекты экстремального отбора лисиц на доместикационное поведение. В качестве контроля использовались неселекционированные и селекционированные на агрессивное поведение по отношению к человеку лисицы.

В данном исследовании проанализирована экспрессия генов ДНК-метилтрансфераз *DNMT1* и *DNMT3A*. Показано, что у domesticированных лисиц экспрессия гена *DNMT3A* повышена более чем в 2 раза в префронтальной коре, гиппокампе и селезёнке по сравнению контролем. В то же время экспрессия гена *DNMT1* не отличалась у ручных, агрессивных и неселекционированных животных. Возможной причиной обнаруженных различий в экспрессии *DNMT3A* могли быть изменения в метаболизме метионина – донора метильной группы при метилировании ДНК метилтрансферазами. Действительно, у ручных крыс, селекционированных подобно domesticированным лисицам по поведению по отношению к человеку, метионина в крови в два раза больше, чем у агрессивных крыс. Однако в данном исследовании показано, что ни экспрессия в префронтальной коре генов ферментов серингидрокси метилтрансферазы (*SHMT2*), глициндегидрогеназы (*GLDC*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), участвующих в метаболизме метионина, ни концентрация самого метионина в сыворотке крови не отличаются у domesticированных, неселекционированных и агрессивных лисиц.

Кроме того, нами были проведены исследования экспрессии генов *Dnmt1* и *Dnmt3a* в префронтальной коре ручных и агрессивных крыс. Несмотря на разницу в количестве метионина в крови, отличий в экспрессии генов этих ДНК-метилтрансфераз у ручных и агрессивных животных обнаружено не было.

Полученные результаты, во-первых, демонстрируют различия в молекулярно-генетических механизмах экспериментальной domesticации разных видов млекопитающих, которая, однако, привела к сходным морфофизиологическим эффектам. Во-вторых, позволяют предположить, что эти механизмы могут быть связаны с эпигенетической регуляцией генетической экспрессии, которая у лисицы и крысы изменяется при влиянии отбора по поведению на разные этапы процесса метилирования ДНК.

Гербек Юрий Эмильевич
Институт цитологии и генетики СО РАН
630090 Новосибирск, пр-т Лаврентьева 10
E-mail: herbek@bionet.nsc.ru

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕКТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ V_{1a} -РЕЦЕПТОРОВ НА ВЫВЕДЕНИЕ ИОНОВ НАТРИЯ ПОЧКОЙ

Д. В. Голосова, К. В. Зайцева

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

Аргинин-вазопрессин (АВП), гормон нейрогипофиза млекопитающих, участвует в регуляции водно-солевого баланса организма, стимулируя V_{1a} -

V_{2} , V_{1b} -рецепторы. Особое значение в деятельности почки имеет транспорт Na^+ , на регуляцию реабсорбции которого оказывает действие АВП. Представляло интерес изучить в условиях *in vivo* роль стимуляции V_{1a} -рецепторов. Задачей настоящей работы явилось исследование изменения баланса Na^+ при использовании селективного агониста V_{1a} -рецепторов.

Эксперименты проведены на самках крыс линии Wistar массой тела 150–240 г. Ненаркотизированным животным вводили дезамино-вазотоцин (дАВТ) в дозе 0.05 нмоль/100 г массы тела, селективный агонист V_{1a} -рецепторов [Фен²-Иле³-Орн⁸]-вазопрессин – 0.1 нмоль/100 г массы тела, фуросемид – 3 мкмоль/100 г массы тела ($n=10$ в каждой группе). Препараты растворяли в 0.9%-м растворе NaCl и инъецировали внутримышечно. Для подавления секреции эндогенного вазопрессина крысам вводили *per os* водную нагрузку из расчета 5% от массы тела с использованием желудочного зонда. Пробы мочи разделяли в течение 4 часов при произвольных мочеиспусканиях. Кровь собирали из сонной артерии крыс под золотильным наркозом (5 мг/100 г массы тела) в конце эксперимента. Осмоляльность мочи и сыворотки крови определяли на микроосмометре «3300 Advanced Instruments» (США), концентрацию Na^+ в моче – на пламенном фотометре «Sherwood-420» (Великобритания), концентрацию креатинина в пробах и Na^+ в сыворотке крови измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-220» (Чехия). Сравнение групп проводили с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p<0.05$. Результаты представлены в виде $M\pm m$.

При введении фуросемида, одного из самых сильных диуретиков, и дАВТ, обладающего как V_{1a} -, так и V_{2} -активностью, диурез возрастает с 6.6 ± 2.1 мкл/мин в контрольной группе до 91 ± 11 ($p<0.05$) и 35 ± 8 мкл/мин ($p<0.05$), экскреция Na^+ увеличивается с 0.10 ± 0.02 мкмоль/мин до 9.4 ± 1.1 ($p<0.05$) и 8.2 ± 1.6 мкмоль/мин ($p<0.05$), экскретируемая фракция Na^+ (FE_{Na}) достигает $19\pm 2\%$ ($p<0.05$) и $15\pm 3\%$ ($p<0.05$) при $0.26\pm 0.05\%$ в контроле. дАВТ резко увеличивает реабсорбцию осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$) с -0.3 ± 1.7 до 53.7 ± 7.9 мкл/мин ($p<0.05$), фуросемид не оказывает влияния на $T_{H_2O}^C$. При инъекции агониста V_{1a} -рецепторов диурез возрастает в 8 раз и достигает 55 ± 6 мкл/мин ($p<0.05$), экскреция Na^+ растет в 90 раз и на максимуме эффекта равна 9.0 ± 1.4 мкмоль/мин ($p<0.05$), FE_{Na} увеличивается в 50 раз до $14\pm 1\%$ ($p<0.05$), $T_{H_2O}^C$ достигает 30 ± 6 мкл/мин ($p<0.05$). На фоне водной нагрузки агонист V_{1a} -рецепторов также вызывает высокий уровень экскреции Na^+ (8.8 ± 1.0 мкмоль/мин, $p<0.05$), но не изменяет $T_{H_2O}^C$.

Таким образом, инъекция агониста V_{1a} -рецепторов стимулирует экскрецию Na^+ почкой и не препятствует реабсорбции воды в условиях высокого эндогенного уровня вазопрессина. Полученные данные свидетельствуют, что возможно достичь резкого увеличения количества выделяемого Na^+ с помощью селективной стимуляции V_{1a} -рецепторов.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00990) и Программы ОФН РАН.

Голосова Дарья Викторовна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: dholasava@gmail.com

ГРУППОВОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОСОБЕЙ *Drosophila melanogaster* ПРИВОДИТ К ВЫРАБОТКЕ У НИХ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО СТРАХА

А. А. Гончарова

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

Агрегация дрозофил имеет множество функций. Это повышает шансы встречи полового партнера, свидетельствует о пригодности пищевого субстрата, а массовая откладка самками яиц увеличивает шансы на выживание личинок. Однако, находясь в составе скоплений, насекомые предпочитают соблюдать индивидуальную дистанцию. В большинстве случаев чрезмерно приблизившуюся особь наказывают ударами ног и крыльев. В результате, как было показано на группе самок, насекомые подавляют свою двигательную активность и начинают пребывать большую часть времени в покое. Однако после изоляции у самок не было обнаружено последствий группового содержания – их двигательная активность сразу восстанавливалась до прежнего уровня. В нашей более ранней работе мы показали, что при групповом содержании у самцов дрозофилы наблюдается долгосрочное (до 5 дней после изоляции из группы) подавление двигательной активности, вызванное, вероятнее всего, пролонгированным действием мужских феромонов. В настоящей работе мы исследовали изменения полового поведения самцов и самок дрозофилы, вызванные их групповым содержанием.

Самцов и самок *Drosophila melanogaster* собирали сразу после вылупления и содержали поодиночке или в группе из 20 особей. Были использованы следующие линии: линия дикого типа Canton-S (CS), а также 2 мутантные линии с нарушенным ко-рецептором обонятельных рецепторов (*Orco*¹ и *Orco*², odorant receptor coreceptor). У 3-суточных мух измеряли половую активность и звукопродукцию (только у самцов). При регистрации половой активности самцов ссаживали с оплодотворенной живой или декапитированной самкой, регистрировали все действия самца за 5 минут. Кроме того, при тестировании с жи-

вой самкой были использованы камеры разного диаметра (15 мм, стандартная, и 25 мм). Был измерен уровень звукопродукции самца при ухаживании за оплодотворенной подвижной самкой. Мутантов тестировали только с подвижной самкой в стандартной камере. Также была проведена регистрация поведения ухаживания самцов CS в присутствии гексановой вытяжки из половозрелых самцов. Для оценки половой активности самок измеряли латентное время до начала копуляции, т.е. время, которое самец тратил на ритуал ухаживания для подготовки самки к спариванию.

Результаты проведенного исследования показали, что содержание особей дрозофилы в однополых группах в течение 3 дней после вылупления приводит к подавлению у них полового поведения. Данная модификация происходит как у самцов (снижение ухаживания, но одновременное увеличение двигательной активности, и звукопродукции при тестировании с оплодотворенной подвижной самкой в стандартной камере), так и у самок (увеличение латентного времени до копуляции). Данный эффект, вызванный условиями предшествующего содержания, не является результатом специфического действия мужских феромонов, так как фиксируется у мутантов *Orco* и у CS в присутствии гексановой вытяжки из половозрелых самцов. С другой стороны, увеличение размеров экспериментальной камеры или обездвиживание (декапитация) самки приводят к нивелированию разницы в двигательной активности при регистрации ухаживания между самцами, содержащимися поодиночке и в группе.

Полученные результаты свидетельствуют о выработке у дрозофилы в процессе пребывания в группе состояния, подобного условно-рефлекторному страху. Оно проявляется в активном стремлении мух избежать контактов с другой особью, что препятствует запуску ритуала ухаживания. Увеличение размеров камеры или обездвиживание самки уменьшает вероятность встречи между мухами и, как следствие, снижает двигательную активность самца, содержащегося в группе.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-02153).

Гончарова Анна Алексеевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: anetonenemorosa@ya.ru

ФЕРОМОНЫ, СИНТЕЗИРУЕМЫЕ САМЦАМИ ДРОЗОФИЛЫ,
ОКАЗЫВАЮТ ПОДАВЛЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
НА ИХ ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

А. А. Гончарова

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

Модуляция поведения животных химически активными веществами широко распространена в природе. Дрозофила не является исключением. Самки дрозофилы синтезируют аттрактанты и репелленты для управления поведением самцов. Самцы синтезируют феромоны, в чьи функции входит привлечение насекомых обоих полов, а также подавление ухаживания и взаимной агрессии между особями мужского пола.

При групповом содержании самцов дрозофилы, широко используемом в лабораториях, было показано снижение интенсивности их последующего ухаживания и агрессии. Ранее мы показали, что содержание в однополых группах приводит к сильному (до трех раз) и длительному (до 5 суток после изоляции из группы) подавлению двигательной активности самцов. У самок при аналогичных условиях содержания изменения двигательной активности отсутствовали. В настоящей работе мы решили выяснить, опосредовано ли наблюдаемое подавление двигательной активности действием феромонов, синтезируемых самцами дрозофилы.

Самцов *Drosophila melanogaster* собирали сразу после вылупления и содержали поодиночке или в группе из 20 особей. На 3-й день без обездвиживания переносили мух в индивидуальные камеры и тестировали в автоматическом режиме их двигательную активность в течение 5 часов.

Были использованы следующие линии дрозофилы: линия дикого типа Canton-S (CS), а также 2 мутантные линии с нарушенным ко-рецептором обонятельных рецепторов (*Orco*¹ и *Orco*², odorant receptor coreceptor). Кроме того, была измерена двигательная активность самцов дикого типа при тестировании в присутствии гексановой вытяжки из половозрелых самцов CS, которую наносили на фильтровальную бумагу на дне экспериментальной камеры.

Было показано, что самцы мутантных линий *Orco*¹ и *Orco*² не снижают свою двигательную активность после группового содержания. Самцы CS, содержащиеся индивидуально, при тестировании в присутствии вытяжки из половозрелых самцов, наоборот, снижают свою двигательную активность до уровня самцов, содержащихся в группе. Наличие вытяжки не оказывает влияния на поведения насекомых, предварительно содержащихся в группе.

На основании новых полученных данных, а также уже известного отсутствия подавления двигательной активности у самок при их содержании в однополых группах, мы пришли к выводу, что снижение двигательной активности вследствие группового содержания является результатом действия феромонов, синтезируемых самцами дрозофилы. Самым вероятным кандидатом, на наш

взгляд, является цис-вакценил ацетат, действию которого приписывают подавляющее действие на половую активность и агрессию самцов.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-02153).

Гончарова Анна Алексеевна

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: anetonenemorosa@ya.ru

ГИПОТАЛАМО–ГИПОФИЗАРНО–АДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА (ГГАС)
ПРИ СТРЕССЕ И СТАРЕНИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
НА ПРИМАТАХ

Н. Д. Гончарова

*Научно-исследовательский институт медицинской приматологии
Сочи*

Стресс и старение взаимосвязаны. Стресс – неспецифическая адаптивная реакция организма на воздействие различных факторов окружающей среды, изменяется в онтогенезе. Старение – физиологический период развития, охватывающий поздние этапы жизни организма, характеризующийся прогрессирующим нарушением функции различных органов и нарушенной адаптацией к стрессорам. В настоящее время большую популярность приобрело понятие «преждевременного/ускоренного старения», которому подвергается все возрастающее количество лиц молодого и среднего возраста вследствие возросшей стрессогенной нагрузки на организм. В связи с этим чрезвычайно актуальность приобретают исследования, направленные на изучение особенностей функционирования при стрессе и старении ГГАС, ключевой нейроэндокринной стрессовой системы, ответственной как за адекватную адаптацию, так и за негативные последствия стресса. Исследованиями, проведенными нами по данной проблеме в эксперименте на двух видах лабораторных приматов (*Papio hamadryas*, *Macaca mulatta*), были получены приоритетные данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение. В частности, нами впервые было установлено, что хроническое стрессовое воздействие, индуцированное тяжелым патологическим процессом, вызывает нарушения надпочечникового стероидогенеза, носящие сходный характер с изменениями функции коры надпочечников при старении у человека и лабораторных приматов. Формируемый при этом стероидный дисбаланс (снижение содержания дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерона сульфата, прегненолона, 17-оксипрегненолона и 17-оксипрогестерона при относительном увеличении уровня кортизола и 11-дезоксикортизола) играет важную роль в стимуляции

процессов преждевременного/ускоренного старения. Было выявлено также, что при старении сглаживается циркадианный ритм стресс-реактивности ГГАС, характерный для молодых приматов, и появляются возрастные различия в стресс-реактивности ГГАС с более низкими показателями у старых животных в послеполуденное время. Доказано, что возрастные повреждения циркадианных ритмов секреции кортикостероидов лежат в основе возрастного снижения надежности антиоксидантной ферментной защиты, активации свободно-радикальных процессов в эритроцитах и нарушении транспорта кислорода. При изучении механизма, лежащего в основе возрастных нарушений стресс-реактивности ГГАС, мы обнаружили зависимость реакции ГГАС от психофизиологического типа индивида (особенностей поведения в условиях мягкого стресса). Оказалось, что наиболее уязвимы к стрессовому воздействию животные с депрессивноподобным поведением и с повышенной тревожностью (DAB). По сравнению с контрольными животными (со стандартным поведением, SB) молодые животные с DAB демонстрировали более выраженную реакцию на тест с аргинином-вазопрессином (AVP) и кортиколиберином. При старении выявлялись выраженные межгрупповые различия в реакции аденогипофиза на острое стрессовое воздействие при наличии сходной реакции коры надпочечников. В то время как у старых животных обоюго поведенческого типа в условиях острого стресса наблюдалось понижение секреции кортизола, возрастные изменения реакции АКТГ носили зависимый от психотипа характер: секреция АКТГ снижалась у животных со SB и увеличивается у животных с DAB. В основе выявленных возрастных нарушений стресс-реактивности гипофиза, по-видимому, лежат возрастные изменения в реакции аденогипофиза на AVP, которые можно было ликвидировать с помощью введения старым животным с DAB антагонистов вазопрессиновых V1b-рецепторов. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о важной роли нарушений функции ГГАС, индуцированных тяжелым стрессом в активации процессов старения; о существовании индивидуальной устойчивости и уязвимости приматов к стрессу, которые можно прогнозировать уже в молодом возрасте и предупреждать развитие негативных последствий стресса у стареющих индивидов с помощью селективных антагонистов вазопрессиновых V1b-рецепторов.

Работа частично проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-07896).

*Гончарова Надежда Дмитриевна
Научно-исследовательский институт медицинской приматологии
Краснодарский край, Сочи 354376, Веселое, Адлер, ул. Мира, 177
E-mail: ndgoncharova@mail.ru*

СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ 2–3 И 6–7 ЛЕТ К КОГНИТИВНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ ПРИ ДОСТИЖЕНИИ ЦЕЛИ

М. В. Горбачева, Т. Г. Кузнецова, И. Ю. Голубева

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

Приоритетным направлением исследований Лаборатории физиологии ВНД является изучение функциональной организации целенаправленного поведения приматов.

Создавая модельные ситуации разной степени трудности, изменяя скорость движения объекта, используя методику приближающейся цели (МПЦ) [Кузнецова с соавт., 1988] или усложняя задачи выбора по образцу [Ладыгина-Котс, 1923; Веюкова, 2011; Голубева, 2014], появляется возможность анализа структуры и динамики поведенческих и вегетативных реакций саморегуляции у детей дошкольного возраста. Анализ реакций саморегуляции позволяет выявлять онтогенетические особенности адаптивных стратегий при психофизиологических нагрузках [Голубева, Кузнецова, 2012; Горбачева с соавт., 2013].

Цель исследования – сопоставление адаптивных (защитных) реакций саморегуляции у 6–7-летних детей (20 человек) при достижении ими цели, приближающейся с различными скоростями, и у 2–3-летних (20 человек) – при выборе стимулов разной степени сложности по образцу.

Для анализа адаптивных возможностей к когнитивно-эмоциональным нагрузкам у старших детей использовалась МПЦ, представляющая собой лентопротяжное устройство длиной 1000 мм, на котором помещалась цель–объект, и два пульта управления. Нажимая на кнопку, ребенок запускал транспортер, приближая к себе цель (игрушку), а экспериментатор задавал скорость движения объекта. При этом скорости приближения цели, равные 250–125 мм/с, воспринимались детьми как легкое задание, а скорости 50–25 мм/с – как трудные [Кузнецова с соавт. 2006]. Младшим детям предлагался альтернативный выбор по образцу, приближенный к игровой ситуации. Аналогично использовались два варианта заданий: легкий – выбор цветной геометрической фигуры и трудный – выбор абстрактного изображения.

В целях качественной и количественной оценки поведенческих реакций саморегуляции велась видеозапись. Для оценки вегетативного компонента реакций саморегуляции регистрировалась ЭКГ во 2-м грудном отведении с помощью блока усиления «Мицар-ЭЭГ». Ее обработка проводилась в программе «WinHRV», где оценивали индекс напряжения (ИН или стресс-индекс).

Показано, что высокие скорости достижения цели, равно как и легкие когнитивные задачи, активируют систему положительных эмоций, низкие скорости и трудные задания ведут к возникновению реакций пассивного избегания,

вплоть до полного отказа от продолжения работы [Кузнецова с соавт., 2011]. Дети, независимо от возраста, адекватно воспринимали ситуацию эксперимента, но степень фактического приспособления к ситуации определялась их индивидуальными особенностями и уровнем тревожности. Вместе с этим оказалось, что младшие дети с повышенной тревожностью оказались более адаптированы к когнитивно-эмоциональным нагрузкам, в сравнении со старшими, что говорит о большей пластичности процессов ВНД у детей в раннем дошкольном возрасте.

Таким образом, сам процесс адаптации к когнитивно-эмоциональной нагрузке может проходить как за счет преимущественной перестройки поведенческих реакций, так и перестройки механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Анализ поведенческих и вегетативных реакций саморегуляции является важным аспектом исследований в этиопатогенезе психосоматических заболеваний, неврозов и различных нарушений. Дети с повышенной тревожностью, исходно находясь в группе риска уже в младшем дошкольном возрасте, требуют к себе особого внимания, как со стороны педагогов, так и родителей.

*Горбачева Мария Владимировна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: jaisa@yandex.ru*

АНАЛИЗ ПРОВЕДЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО РАЗЛИЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ И ЕЁ ИНТЕГРАЦИИ В ПРОЕКЦИОННЫХ СИСТЕМАХ, СВЯЗЫВАЮЩИХ БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ С НИЖЕЛЕЖАЩИМИ ЯДРАМИ СТВОЛА МОЗГА СОБАКИ

А. И. Горбачевская

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

В последние годы показано, что не только базальные ганглии, но и ядра среднего (глубокое мезенцефалическое, педункулопонтинное, перипедункулярное, ростромедиальное тегментальное) и промежуточного (неопределённая зона) мозга вовлечены в патогенез неврологических заболеваний и привлекают внимание клиницистов как возможные мишени, высокочастотная стимуляция которых или хирургическое удаление способствуют облегчению патологических симптомов у неврологических больных [Plaha, 2006; Galati et al., 2008; Wichman et al., 2011]. Эти ядра, как и основные ядра базальных ганглиев (стриатум, паллидум), гетерогенны по структурным, функциональным, нейрохимическим характеристикам. Однако вышеназванные ядра до недавнего времени не учитывали в создаваемых моделях, в которых функционирование базальных ганг-

лиев в норме и при их патологии описывали посредством функционально различных сегрегированных параллельных кругов, посредством взаимодействия [Joel et al., 1997] которых осуществлялась селекция необходимого адаптивного поведения в данный момент. Существенно облегчила понимание путей проведения функционально различной информации и её интеграции в мозге модель, в основу которой было положено «сетевое» устройство мозга [Woolf, 1996]. Была предложена гипотеза, что нейроны в мозге разделяются на «глобальные» и «серийные», которые отличаются по нейрохимическим, анатомическим и физиологическим характеристикам. Автор заключил, что «глобальные» холинергические нейроны, взаимосвязанные реципрокно между собой, образуют непрерывную сеть, которая распространяется от базальных ганглиев до спинного мозга и оперирует как единое целое, интегрируя сенсорную информацию, получаемую от «серийных» нейронов. Позднее было признано, что наблюдаемые функционально различные расстройства у неврологических больных [Wichman et al., 2011] являются «сетевыми». Они возникают при дисфункции составляющих сеть не одного, а нескольких функциональных кругов, в состав которых входят функционально различные сегменты ядер базальных ганглиев. Очевидно, что для определения функциональной специфичности расстройств и для уточнения в сети полей, воздействие на которые уменьшит патологические симптомы, необходимо знание связей всех ядер сети, в том числе и ядер среднего и промежуточного мозга.

Организация проекций ядер среднего и промежуточного мозга на функционально различные сегменты ядер морфофункциональной системы базальных ганглиев мозга собаки ($n=24$) была исследована методом ретроградного аксонного транспорта пероксидазы хрена. Кроме того, анализ фронтальных срезов, окрашенных по Ниссля и гистохимически обработанных на NADPH-d, позволил уточнить анатомическую топографию рассматриваемых ядер среднего мозга, сведения о локализации которых у собаки противоречивы, и определить в этих ядрах наличие холинергических нейронов. Установлено, что проекции сегментов исследуемых ядер ствола мозга, которые на основании преобладающих связей их с моторными или лимбическими мозговыми ядрами являются моторными или лимбическими, а также сегменты, получающие проекции от функционально различных структур, иннервируют функционально аналогичные области базальных ганглиев. Наряду с этим, на отдельные области базальных ганглиев выявлены проекции от функционально различных сегментов исследуемых ядер. Представленные данные, свидетельствуют о сегрегированном проведении по рассматриваемым путям специфической информации, что позволяет судить о функциональной специфичности отдельных сегментов исследуемых структур и о возможности вовлечения их в функционально различные круги, компонентами которых являются базальные ганглии. Продемонстрированное конвергентное проведение информации свидетельствует о возможности интегративной обработки в базальных ганглиях, которая лежит в основе механизмов организации адаптивного поведения. Можно полагать, что выявленные в исследуемых ядрах «изодендритические» холинергические

«глобальные» нейроны вместе с «глобальными» нейронами базальных ганглиев, на которые они проецируются, образуют глобальную сеть. Полученные факты поддерживают обоснование существования «сетевых моделей», предлагаемых для понимания функционирования мозговых структур в норме и при их расстройствах.

*Горбачевская Алла Ивановна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: aig@infran.ru*

НАСЕКОМЫЕ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МОДЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ ДВИГАТЕЛЬНОЙ КООРДИНАЦИИ У ПОЗВОНОЧНЫХ

В. С. Горелкин, И. Ю. Северина, И. Л. Исавнина

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

Одной из наиболее важных проблем современной нейрофизиологии является проблема, связанная с нейрональным обеспечением и контролем сложных форм двигательного поведения человека и животных. Особый интерес представляют насекомые – высшие представители иной по отношению к позвоночным филогенетической линии, но обладающие очень сложным двигательным поведением, по многим параметрам сопоставимым с таковым высших позвоночных. Несмотря на то, что количество нейронов, включенных в контроль работы двигательной системы насекомых, на несколько порядков меньше чем у позвоночных, основные принципы управления движением у этих животных во многом очень сходны, что позволяет использовать насекомых в качестве довольно простых модельных объектов для решения проблем не только сравнительной, но и общей нейрофизиологии, в частности, проблемы двигательной координации, обеспечивающейся нисходящими проекциями из высших отделов ЦНС.

Исследовались стрекозы (*Aeschna grandis*) – воздушные хищники, виртуозно ловящие с помощью ног свою добычу на лету и тараканы (*Periplaneta americana*), неспособные к такому полету, но обладающие, в отличие от стрекоз, быстрой высокоманевренной ходьбой. Обнаружено, что у стрекозы основная регуляция моторной системы идет через нисходящие нейроны, получающие информацию от зрительной системы, а у таракана – через нисходящие и восходящие нейроны, получающие механосенсорную информацию. В работе описаны эти системы нисходящих нейронов. У тараканов все нисходящие во-

локна, проходя через торакальные ганглии, отдают свои коллатерали в основном в ипсилатеральном направлении в область моторного нейропиля конечностей. У стрекозы команды, поступающие из мозга, по нисходящим нейронам приходят сразу в несколько областей ганглия – в моторные нейропили крыльев и конечностей, лежащие с левой и правой сторон тела стрекозы. Такого рода иннервационные отношения дают возможность стрекозам осуществлять в полете очень сложные и точные движения ног при ловле добычи, тонко взаимодействуя при этом с работой крыловой системы. Полагаем, что знание этих механизмов позволяет не только лучше понять основные принципы интегративно-координационной деятельности высших отделов ЦНС насекомых, но и будет способствовать пониманию работы функциональных систем, вовлеченных в реализацию сложных форм двигательного поведения не только беспозвоночных, но и высших позвоночных животных.

*Горелкин Валерий Семенович
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: gorelkin@iephb.ru*

ИЗМЕНЕНИЕ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ПИАЛЬНЫХ СОСУДОВ КРЫС В ОТДАЛЕННОМ ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

О. П. Горшкова, В. Н. Шуваева, М. В. Ленцман, А. И. Артемьева

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

Цель исследования: изучение реакций пиальных сосудов крыс на норадреналин до и через 2, 7, 14 и 21 день после перенесенной ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования. Методом прижизненной микрофото съемки у интактных и ишемизированных крыс линии Wistar [окклюзия двух сонных артерий на 12 минут с одновременной управляемой гипотензией (40–45 мм рт. ст.)] исследовались реакции пиальных артериальных и венозных сосудов различных генераций на орошение поверхности головного мозга раствором норадреналина ($2 \cdot 10^{-5}$ г/мл, 1 мин) в отсутствие и на фоне блокады α -адренорецепторов (ницерголин, в/в, 0,02 мг/100 г массы тела). Постишемические изменения оценивали в 4-х отдельных группах крыс: 2, 7, 14 и 21 день после восстановления кровотока.

Результаты. Обнаружено, что у ишемизированных крыс, по сравнению с интактными, уже через 2 дня после перенесенной ишемии увеличивается число констрикторных реакций пиальных сосудов на норадреналин, сохраняя-

ющееся в течение 21 дня после реинфузии. Наибольшие изменения отмечены через 14 дней после ишемии.

В ответ на орошение поверхности головного мозга раствором норадреналина у ишемизированных крыс в среднем сузилось 71.25±8.09% исследованных пиальных артериальных сосудов, 14.31±4.46% – расширилось, диаметр 14.44±3.71% не изменился ($p \leq 0.05$). У интактных животных число сузившихся, расширившихся и не изменивших диаметр артерий составляло соответственно 40.16±6.9, 32.9±8.72 и 26.94±5.75% ($p \leq 0.05$). Наибольшее увеличение числа констрикторных реакций в постишемический период наблюдалось у сосудов 3–5-ой генераций, относящихся преимущественно к группе мелких пиальных артерий и артериол. У ишемизированных крыс, по сравнению с интактными, число сузившихся на норадреналин пиальных венозных сосудов также увеличилось с 24.98±4.76 до 32.8±4.49% ($p \leq 0.05$), число не реагирующих уменьшилось в среднем на 10%, расширившихся – достоверно не менялось. Увеличение числа констрикторных реакций пиальных вен было наиболее выражено в группе сосудов 3-ей генерации.

Блокада α -адренорецепторов у интактных крыс приводила к уменьшению числа констрикций артериальных сосудов на норадреналин в среднем на 31%, а во всех группах ишемизированных – в среднем на 45,5%. Число констрикторных реакций пиальных вен у интактных крыс на фоне блокады достоверно не менялось, а во всех группах ишемизированных – снижалось (в среднем на 23,4%). Эти данные могут косвенно свидетельствовать об увеличении плотности α -адренорецепторов у ишемизированных крыс, что в свою очередь может способствовать усилению констрикторной реакции пиальных артериальных и венозных сосудов на норадреналин в постишемический период.

Заключение. Установлено, что однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит к усилению адренореактивности пиальных сосудов, сохраняющемуся на протяжении 21 дня после реинфузии, вероятно, связанному с увеличением у ишемизированных крыс плотности и повышением чувствительности α -адренорецепторов мозговых сосудов. Наибольшие изменения отмечены через 14 дней после перенесенной ишемии. Преимущественно увеличивается число констрикторных реакций на норадреналин у сосудов, относящихся к группе мелких пиальных артерий и артериол и пиальных вен 3-й генерации.

Горшкова Оксана Петровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: o_gorshkova@inbox.ru

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ГЛЮКОЗЫ В ЭНТЕРОЦИТАХ И В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК Caco2

Н. М. Грефнер, Л. В. Громова*, Я. Ю. Комиссарчик

Институт цитологии РАН

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

Согласно современным представлениям о транспорте глюкозы ее поступление из просвета кишки в энтероциты происходит благодаря работе Na^+ -зависимого транспортера SGLT1, а перенос в кровяное русло обеспечивает транспортер GLUT2. Этот механизм работает при низких концентрациях сахара. При высоких концентрациях глюкозы GLUT2 также включается в транспорт глюкозы через апикальную мембрану.

Для понимания процессов, происходящих при этом в клетке, необходимо знать локализацию транспортеров в энтероцитах, их возможное перераспределение при всасывании глюкозы и взаимодействие с элементами цитоскелета клетки. Мы подробно исследовали эти вопросы на световом уровне с помощью конфокального микроскопа. К сожалению, иммуноцитохимические исследования на электронно-микроскопическом уровне оказались мало информативными. Причиной этого является, по-видимому, деструкция анализируемых антигенов, так как полимеризация заливочной среды идет при относительно высокой температуре. Недавно у нас появилась возможность приготовления ультратонких криосрезов и проведения на них иммунной реакции по выявлению транспортеров глюкозы, тубулинового и актинового цитоскелета.

При исследовании энтероцитов фрагменты тонкой кишки после нагрузок глюкозой фиксировали в течение 2 часов в растворе 2% формальдегида с добавлением 0,1% глутаральдегида на PBS. Затем образец пропитывали последовательно 2- и 12%-м раствором желатина и 2.3 мМ раствором сахарозы. Монослой клеток карциномы ободочной кишки (Caco2), который является распространенной моделью кишечного эпителия, культивировали на полиэфирных фильтрах. При инкубировании культуры в растворах глюкозы разной концентрации наблюдался перенос глюкозы через монослой клеток. По окончании эксперимента культуру клеток фиксировали и пропитывали криопротекторами так же, как образцы тонкой кишки. Фрагменты кишки или клеточной культуры замораживали в жидком азоте и с помощью криоультратома фирмы «Leica» изготавливали срезы толщиной 70–80 нм. Полученные срезы подвергали иммунной реакции, при которой в качестве первых антител использовали поликлональные антитела к указанным транспортерам, а в качестве вторых антител – иммуноглобулин А, конъюгированный с частицами золота. После проведения иммунной реакции срезы контрастировали 2% уранилацетатом в растворе метилцеллюлозы. Готовые препараты просматривали на микроскопе «Libra 120» (Carl Zeiss, Германия).

Результаты исследования показали, что транспортер GLUT2 при добавлении глюкозы в низкой концентрации располагается вблизи базолатеральной мембраны. При добавлении глюкозы в высокой концентрации GLUT2 обнаруживается также и в апикальной части клеток. SGLT1 при разных вариантах нагрузок локализован вблизи апикальной мембраны. В дальнейших исследованиях мы планируем тем же методом исследовать взаимодействие транспортеров с эндосомами и цитоскелетом клетки.

Работа выполнена с использованием оборудования Ресурсного центра СПбГУ «Развитие молекулярных и клеточных технологий».

Грефнер Надежда Михайловна
Институт цитологии РАН
194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4
E-mail: ngrfner@yandex.ru

OXYTOCIN, THE MOLECULE OF DECADE:
PRO-SOCIAL, ANXIOLYTIC AND ANALGESIC PEPTIDE

Valery Grinevich
German Cancer Research Center and University of Heidelberg
Germany

Oxytocin (OT) is the hypothalamic neuropeptide, which attracts attention of scientific community and general public due to a plethora of its behavior effects ranging from fear to empathy. Individual neurons expressing OT and its homologues underwent tremendous morphological transformations during evolution of vertebrates. While the single nucleus (e.g. the preoptic nucleus) in basal vertebrates was transformed to polycentric nuclear system in advanced vertebrates, primitive unipolar neurons was transformed into sophisticatedly organized OT neurons with rich dendritic trees and specialized bifurcating axons. Using virus-based vectors we explored anatomical features of OT neurons in rodents, showing that these neurons are projecting to forebrain, especially to regions controlling fear and social behavior, such as the central amygdala, septum, and prefrontal cortex. Applying the *in vitro* electrophysiology, we showed that neurons (preferentially interneurons) of all these regions are prominently responding to evoked axonal OT release. Recently we developed genetic tools (named Genetic Activity-Induced Tagging, vGAIT) to express genes of interest in only those OT neurons, which have been exclusively activated by fearful and painful stimuli. Employing vGAIT technique, we identified novel OT circuits controlling fear extinction and pain perception. Furthermore, presently we are on the way to trace projections and manipulate of “socially-challenged” OT neurons.

In conclusion, evolutionarily determined axonal OT release seems to be critical for OT signaling in the mammalian brain and its alterations may lead to severe behavioral deficits reported for human patients afflicted with socio-emotional disorders.

Grinevich Valery
German Cancer Research Center DKFZ
University of Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 581 (TP4), Office 3.301
D-69120 Heidelberg, Germany
E-mail: v.grinevich@Dkfz-Heidelberg.de

РЕГУЛЯЦИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ,
ВОВЛЕЧЕННЫХ В ФОРМИРОВАНИЕ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

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

Одной из сложнейших задач нейробиологии является выяснение роли эпигенетических механизмов формирования долговременной памяти (ДП). Важнейшую роль в эпигенетических процессах играют модификации гистонов, приводящие к изменению пространственной структуры хроматина и соответственно влияющие на экспрессию генов. Трудность проведения исследований в этой области связана как с многообразием регуляторных систем, опосредующих действие стимулов вовлеченных в формирование условных рефлексов, так и со сложностью устройства транскрипционного комплекса. Наиболее интенсивно изучается ацетилирование и метилирование гистонов, так как показана возможность через воздействие на эти процессы влиять на ментальные характеристики, нарушенные в ряде патологий.

Существенную роль в прогрессе исследований сыграли животные с простыми нервными системами. Нами в качестве модели обучения используется выработка условного оборонительного рефлекса пищевой аверзии у моллюска *Helix*. Проведенные молекулярные исследования показали, что в формировании пищевой аверзии важную роль играет ацетилирование и метилирование гистона H3. При этом метилирование гистона H3 индуцируется как по активаторным, так и ингибиторным сайтам. Что свидетельствует о вовлечении в обучение как активации, так и репрессии широкого спектра генов. Еще со времен И.П. Павлова известно, что в обучение вовлекаются как активаторные, так и тормозные системы. Активаторным медиатором в ЦНС моллюсков является серотонин, опосредующий действие ноцицептивного стимула, а тормозным – нейрпептид FMRFамид. Эти вещества вызывают усиление и депрессию си-

наптической передачи в сети нейронов оборонительного поведения соответственно. Нами показано, что у животных с дисфункцией серотонинергической системы, подвергнутых обучению, нарушено метилирование и ацетилирование гистона H3, долговременная память не формируется и, что важно, может реверсироваться через воздействие на эпигенетические процессы. Далее мы провели сравнительный анализ влияния серотонина и FMRFамида на метилирование гистона H3. Обнаружено, что инкубация ЦНС *Helix* с серотонином индуцирует метилирование гистона H3 по активаторным и ингибиторным сайтам в подглобочном комплексе ганглиев ЦНС, тогда как инкубация с FMRF-амидом снижает метилирование гистона по данным сайтам. При совместном действии этих веществ наблюдается подавление FMRFамидом метилирования индуцируемого серотонином. Способность FMRFамида оказывать противоположный серотонину эффект на метилирование гистона H3 может отражать роль FMRFамида в целостном поведении животного, а именно в торможении стимулов, утративших значимость. Действие серотонина и FMRFамида на эпигенетические процессы может опосредоваться через регуляторные каскады MAPK/ERK и MAPK/p38 соответственно. Нами показано, что серотонин индуцирует активацию ERK и ингибирует активацию протеинкиназы p38, тогда как FMRFамид активирует p38. Причем динамика активации/ингибирования этих киназ коррелирует с динамикой метилирования гистона H3. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что активаторные и ингибиторные процессы, опосредуемые серотонином и FMRFамидом, могут взаимодействовать на эпигенетическом уровне, через метилирование гистона H3, что может лежать в основе конвергенции активаторных и тормозных путей, вовлекаемых в формирование ДП с дальнейшей регуляцией экспрессии генов, вовлекаемых в пластические перестройки. Важную роль в регуляции модификаций гистонов при обучении играют регуляторные каскады MAPK/ERK и MAPK/p38.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-01681).

Гринкевич Лариса Николаевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: Larisa_Gr_spb@mail.ru

ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ПРОБИОТИКОВ НА МИКРОБИОТУ И ПИЩЕВАРЕНИЕ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБИОЗА У КРЫС

Л. В. Громова¹, Е. И. Ермоленко², Ю. Ю. Борщёв², А. С. Алексеева¹,
Ю. В. Дмитриева¹, А. А. Груздков¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербург

Цель. Сравнить действие ряда пробиотиков: Ламинолакта, Генобакта, Линекса и Бифиформа на микробиоту и активности кишечных пищеварительных ферментов у крыс при коррекции дисбиоза, вызванного введением антимикробных препаратов.

Методы. Крысам в 5 опытных группах в течение 3 дней вводили антимикробные препараты (ампициллин + метронидазол), а затем 5 дней – пробиотики: Ламинолакт (*Enterococcus faecium* L3), Генобакт (*Enterococcus faecium* L3, *Lactobacillus rhamnosus* K32, *Bifidobacterium longum* GT15), Линекс® (*Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium*), Бифиформ® (*Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*) или фосфатный буфер. В контрольной группе животные после введения воды (вместо антибиотиков) получали фосфатный буфер.

Результаты. При бактериологическом анализе фекалий во всех группах крыс, получавших пробиотики, в конце эксперимента выявлены остаточные признаки дисбиоза кишечника. После введения Линекса или Бифиформа в фекалиях обнаружены *Proteus mirabilis* и повышенное (в случае Линекса) или пониженное (в случае Бифиформа) содержание бактерий *Enterococcus spp.* Введение пробиотиков способствовало коррекции изменений в массе слизистой оболочки в подвздошной и толстой кишке, которые имели место в отсутствие пробиотика. В отношении массы химуса в толстой кишке корректирующий эффект наблюдался только в случае Ламинолакта. После введения каждого из пробиотиков была повышена активность щелочной фосфатазы в слизистой оболочке тощей кишки (в меньшей степени – в случае Линекса и Бифиформа) и в химусе (в меньшей степени – в случае Бифиформа). Активность мальтазы в слизистой оболочке кишечника лучше всего корректировал Линекс, а в химусе – Генобакт; аминокептидазы *M* в слизистой оболочке – Генобакт, в химусе – Ламинолакт, Линекс, Бифиформ; глицил-*L*-лейциндипептидазы в слизистой оболочке – Бифиформ, в химусе – Бифиформ, Линекс.

Заключение. Эффекты различных пробиотиков на микробиоту и активности кишечных пищеварительных ферментов при экспериментальном дисбиозе у крыс характеризуются как общими чертами (например, повышение активности щелочной фосфатазы в слизистой оболочке и химусе кишечника), так и специфическими особенностями (например, в отношении изменения актив-

ности кишечных ферментов, участвующих в метаболизме углеводов, белков и липидов).

*Громова Людмила Викторовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: lvgrom53@rambler.ru*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ И РЕГУЛЯЦИИ ВСАСЫВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В ТОНКОЙ КИШКЕ

А. А. Груздков, Л. В. Громова, Н. М. Грефнер*, Ю. В. Дмитриева,
А. С. Алексеева, Я. Ю. Комиссарчик*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
*Институт цитологии РАН
Санкт-Петербург*

Вопрос об основных механизмах и регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке млекопитающих остается дискуссионным.

В последние десятилетия было обнаружено, что транспортер GLUT2, обеспечивающий по механизму облегченной диффузии перенос глюкозы через базолатеральную мембрану энтероцита, может включаться также и в его апикальную мембрану. Была выдвинута гипотеза о том, что в условиях нормального пищеварения облегченная диффузия глюкозы через апикальную мембрану с участием транспортера GLUT2 многократно превышает ее натрий-зависимый активный транспорт через эту мембрану с участием SGLT1 и становится основным механизмом всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Однако результаты других исследователей, а также новые данные, полученные нами в хронических опытах на крысах, и их анализ с использованием математического моделирования, показали, что в физиологических условиях возможности активного транспорта значительно выше, чем считалось ранее на основании результатов острых опытов на анестезированных животных. При этом активный транспорт является основным механизмом всасывания глюкозы в тонкой кишке не только при низких, но и при повышенных углеводных нагрузках.

По современным представлениям, существенную роль играет локальное субстратное регулирование транспорта глюкозы через эпителий тонкой кишки. При этом, согласно результатам иммуноцитохимического анализа, повышенная глюкозная нагрузка на изолированный участок тонкой кишки крыс при его регулярной перфузии в условиях хронического опыта приводит к увеличению

концентрации обоих транспортеров (как SGLT1, так и GLUT2) в апикальной мембране энтероцитов.

В последнее время нами предложена методика оценки способности тонкой кишки крыс к всасыванию глюкозы по скорости свободного потребления в течение 4–6 часов ее концентрированного (200 г/л) раствора интактными животными после их предварительного голодания (18–20 часов).

С использованием этой методики показано, что при умеренном стрессе, а также при повышенном уровне глюкокортикоидных гормонов в крови, существенно возрастает, по сравнению с контролем, скорость свободного потребления неоперированными крысами концентрированного раствора глюкозы, что, по-видимому, обусловлено соответствующим повышением способности тонкой кишки к ее всасыванию.

*Груздков Андрей Андреевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: gruzdkov@pavlov.infran.ru*

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМОРБИДНОСТИ ДЕМЕНЦИИ И ДЕПРЕССИИ

Н. В. Гуляева

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ
Москва*

Депрессия рассматривается как стрессорный фактор, ухудшающий состояние мозга. По разным данным коморбидность деменции и депрессии составляет до 65%, причем она наиболее высока на ранних стадиях нейродегенеративного процесса, когда пациент еще способен оценивать свое состояние. Считают, что с деменцией связаны депрессивные симптомы в пожилом возрасте, а депрессия в раннем возрасте повышает риск развития деменции. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией симптомы депрессии прямо связаны с более выраженными нарушениями памяти. Общие механизмы деменции и депрессии включают сосудистые нарушения, высокие уровни глюкокортикоидов (стресс), повышенные уровни β -амилоидных депозитов, воспалительные процессы, гиперреактивность иммунных клеток, дефицит факторов роста/нейротрофинов. Все эти процессы приводят к атрофии гиппокампа. Установлено сходство молекулярных событий, регулирующих нейрональную пластичности при обучении и запоминании, и молекулярных эффектов антидепрессантов, в частности, потенциальных механизмов

стимуляции BDNF селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI). Многие антидепрессанты оказывают положительный эффект на обучение и память, а эффективные энхансеры памяти и антидементные препараты имеют антидепрессивные эффекты. Молекулярные механизмы и каскады, лежащие в основе формирования и реализации памяти, определяют также и настроение; эти механизмы чувствительны к стрессу и повреждениям мозга. Коморбидность деменции и депрессии не случайна, это неминуемое последствие сходных патогенетических механизмов. Тем не менее, до сих пор остается неясным, является депрессия продромом, следствием или фактором риска деменции, а также откладывает (предотвращает) ли деменцию лечение депрессии.

Исследование оддержано грантами РФФИ КОМФИ (№ 13-04-40013-Н и № 13-04-00975).

*Гуляева Наталья Валерьевна
Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН
117485 Москва, ул. Бултерова, 5А
E-mail: nata_gul@mail.ru*

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КРЫС С НЕОНАТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА МЕТФОРМИНОМ И D2-АГОНИСТОМ БРОМОКРИПТИНОМ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ГОРМОНАЛЬНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ

К. В. Деркач, И. Б. Сухов, Л. А. Кузнецова, Д. М. Бузанаков,
А. А. Куликова, А. О. Шпаков

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

Метформин является наиболее распространенным препаратом для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), но его влияние на сигнальные системы гипоталамуса, в том числе на аденилатциклазную систему (АЦС), остается мало изученным. В последние годы для лечения СД2 и его осложнений стали использовать бромокриптин (БК), агонист D2-дофаминовых рецепторов (ДА₂Р), которые через G_i-белки ингибируют аденилатциклазу (АЦ). Однако данные о влиянии БК на АЦС гипоталамуса при СД2 отсутствуют. В то же время изучение влияния МФ и БК на активность АЦС в гипоталамусе при СД2 важно для понимания механизмов их действия и оценки потенциала БК и МФ для коррекции нейродегенеративных изменений в ЦНС в условиях диабетической патологии. Цель работы состояла в изучении влияния длительной терапии

БК и МФ крыс с неонатальной моделью СД2 на регуляцию АЦС гипоталамуса агонистами ДА₂Р, серотонинового рецептора 1В-подтипа (С_{1В}Р) и меланокортинового рецептора 4-го типа (МК₄Р), а также на экспрессию кодирующих эти рецепторы генов.

Неонатальную модель СД2 вызывали обработкой 5-дневных крысят стрептозотоцином (75 мг/кг), что через 3 месяца приводило к развитию признаков СД2. В возрасте 4 месяцев диабетических крыс разделили на 3 группы – без лечения (Д, n=10), с лечением МФ (200 мг/кг/день, Д+МФ, n=5) и БК (0.6 мг/кг каждые двое суток, Д+БК, n=5). После лечения в течение 60 суток крыс декапитировали, выделяли плазматические мембраны из гипоталамуса и определяли в них активность АЦ, используя субстрат [α -³²P]АТФ. Для оценки экспрессии рецепторов использовали метод qRT-ПЦР и прибор «7500 Real-Time PCR System» (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Статистический анализ проводили с помощью ANOVA.

У крыс с СД2 отмечали нарушенную толерантность к глюкозе, на что указывало повышенное содержание глюкозы в крови через 120 минут после глюкозной нагрузки (12.5±1.6 мМ против 4.1±0.3 мМ в контроле, P<0.05). Лечение БК и МФ восстанавливало толерантность к глюкозе, причем МФ был более эффективным. Экспрессия ДА₂Р в гипоталамусе диабетических крыс достоверно снижалась в сравнении с контролем, но при лечении БК и МФ частично восстанавливалась. При СД2 отмечали снижение экспрессии МК₄Р, причем лечение МФ полностью ее восстанавливало. Экспрессия С_{1В}Р при СД2 не менялась. Таким образом, в условиях СД2 в гипоталамусе отчетливо снижается экспрессия ДА₂Р и МК₄Р, а лечение БК и МФ ее восстанавливает. При изучении АЦС показано, что ингибирующие АЦ эффекты БК и С_{1В}Р-агониста 5-нилокситриптамина в гипоталамусе диабетических крыс снижаются. Лечение БК и МФ восстанавливало эффект БК, в случае терапии МФ – до его значений в контроле, и нормализовало эффект 5-нилокситриптамина. Стимулирующий АЦ эффект МК₄Р-агониста ТНIQ при СД2 снижался на 38%, а лечение БК и МФ его восстанавливало.

Таким образом, лечение БК и МФ восстанавливало экспрессию и активность ДА₂Р и МК₄Р в гипоталамусе крыс с СД2. Поскольку эти рецепторы вовлечены в регуляцию энергетического обмена, то восстановление их активности в гипоталамусе является одним из механизмов терапевтического действия БК и МФ, а сами эти препараты могут быть использованы для коррекции нарушений ЦНС в условиях диабетической патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект 14-15-00413).

*Деркач Кира Викторовна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: derkatch_k@list.ru*

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КОРТИКОСТЕРОНА
НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ КИШЕЧНИКА

Ю. В. Дмитриева, Л. В. Громова, А. С. Алексеева, Н. М. Грефнер*,
Т. Р. Багаева, А. А. Никитина, А. А. Груздков

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

**Институт цитологии РАН*

Санкт-Петербург

Цель – исследовать действие кортикостерона на активность кишечных пищеварительных ферментов и всасывание глюкозы в тонкой кишке в зависимости от дозы и длительности введения гормона.

Методы. Крысам Вистар ежедневно вводили растворитель гормона (пропиленгликоль – контроль) или кортикостерон (КОРТ) в дозах 4 мг/кг или 12 мг/кг. Через 21 день опыта у животных определяли содержание кортикостерона в плазме крови и активность пищеварительных ферментов в слизистой оболочке кишечника. Всасывание глюкозы оценивалось через каждые 3–5 дней опыта по скорости свободного потребления животными 20%-го раствора глюкозы после предварительного голодания в течение 18–20 часов.

Результаты. Введение различных доз КОРТ сопровождалось сниженным приростом массы тела крыс и повышенным всасыванием глюкозы. Каждый из этих эффектов зависел от дозы, но не от длительности введения гормона. Через 21 день инъекций с высокой, но не низкой, дозой гормона были понижены масса слизистой оболочки тонкой кишки и уровень кортикостерона в крови, определённый в конце опыта (теста) с потреблением 20%-го раствора глюкозы. При этом в слизистой оболочке тонкой кишки были повышенными активности глюкоамилазы и мальтазы (мкмоль/мин/участок кишечника). После высокой дозы КОРТ активность щелочной фосфатазы была повышенной в тонкой кишке, а после низкой дозы – сниженной в толстой кишке. Активность аминопептидазы *M* была повышенной в тонкой кишке в одинаковой степени после обеих доз гормона.

Заключение. Высокая доза кортикостерона, по сравнению с низкой, оказывает более значимое (по величине и числу затрагиваемых показателей) влияние на структурно-функциональные параметры кишечника. Характер этой зависимости по-разному проявляется в отношении ферментов, играющих различную роль в общем метаболизме и защите против антигенов.

Дмитриева Юлия Владимировна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: ulia_dmitrieva@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОФИЛИНА
В НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ КОНТАКТАХ *Drosophila melanogaster*
ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТЕПЛООВОГО ШОКА
У ДИКОГО ТИПА И МУТАНТНОЙ ЛИНИИ *agn^{ts3}*

Ю. Ф. Долгая¹, А. И. Останин², Е. А. Никитина^{1,2}, Е. В. Савватеева-Попова¹

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*

²*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена*
Санкт-Петербург

В настоящее время проблемы диагностики и профилактики развития нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) приобретают особенный интерес в связи с поиском возможных путей для терапии (фармакология, генная терапия).

Среди диагностических признаков этих болезней выделяют три основных: 1) нарушение памяти, 2) моторную дисфункцию и 3) образование белковых агрегатов.

Последнее время НДЗ относят к болезням цитоскелета – кофилинопатиям. Это утверждение основано на том, что образование кофилин–актиновых комплексов в нейронах нарушает везикулярный транспорт и регистрируется на ранних стадиях деменции. Поэтому в центре внимания экспериментальной клинической медицины оказался сигнальный каскад ремоделирования актина, обеспечивающий передачу сигнала по цепочке: рецепторы нейротрансмиттеров – малые ГТФазы Rho семейства – **Л1М киназа 1 (L1MK1) – кофилин – актин**. Главный аргумент в пользу использования нейромышечных контактов (НМК) дрозофилы как модели кофилинопатий – высокая степень гомологичности с геномом человека. Линия *agn^{ts3}* – мутантная линия, дефектная по синтезу L1MK1, ключевого фермента ремоделирования актина, фосфорилирующего кофилин.

Мы использовали методику *whole mount* иммунохимического окрашивания препаратов для конфокальной микроскопии. Данные анализировали при помощи конфокального микроскопа «LSM 710 Carl Zeiss» (Центр конфокальной микроскопии Института физиологии им.И.П. Павлова РАН). У линии дикого типа *Canton-S* (норма) кофилин располагается в глиальных клетках вдоль нервного волокна. У мутанта *agn^{ts3}* (патология) кофилин располагается в аксонах, его количество увеличено по сравнению с диким типом. Под действием теплового шока (стресс) у *Canton-S* количество кофилина остается неизменным, а у *agn^{ts3}* – уменьшается. В условиях стресса у линии дикого типа кофилин перемещается из глии в аксоны; у *agn^{ts3}* сохраняется локализация кофилина в аксонах.

Работа выполнена в рамках Программы Президума РАН № 7 «Механизмы интеграции молекулярных систем при реализации физиологических функций» проект «Поиск генов-кандидатов и регуляторных микро-РНК, контролирующих моторные функции у дрозофилы».

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-07738).

Долгая Юлия Фёдоровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: ilinykh80@mail.ru

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТСТРЕССОРНЫХ СОСТОЯНИЙ В СВЯЗИ С ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н. А. Дюжикова, Н. В. Ширяева, М. Б. Павлова,
Е. Б. Скоморохова, А. И. Вайдо

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

Стрессорные воздействия на организм человека на разных этапах онтогенеза являются триггером нарушения психосоматического гомеостаза, что ведет к развитию постстрессорных патологий (стресс-зависимых заболеваний), долговременных нервных расстройств, сопровождаемых длительными нарушениями в функционировании нейроэндокринной и иммунной систем. Патогенетическую базу этих заболеваний составляют механизмы травматической памяти, или памяти психоэмоционального стресса. Действие стресса связано с влиянием как на структурную целостность самой ДНК (генетические эффекты), так и на более высокий уровень ее организации во взаимодействии с гистоновыми белками – хроматин и его модификации (эпигенетические эффекты), на активность ретротранспозонов, регулирующих пластичность генома в постмитотических нейронах зрелого мозга. Особую актуальность в связи с этим приобретает изучение долгосрочных цитогенетических и молекулярно-клеточных механизмов постстрессорных патологических состояний, выявление генов-кандидатов, контролирующих эти процессы. При этом важно учитывать индивидуальные (типологические) различия, обусловленные генетически детерминированным функциональным состоянием нервной системы, которые влияют как на предрасположенность к их формированию, так и на особенности проявления.

Цитогенетическими, иммуноцитохимическими и молекулярно-биологическими методами исследовали структурно-функциональные характеристики хроматина (С-гетерохроматина) нейронов, а также эпигенетические модификации ДНК и гистонов и экспрессию ретротранспозона LINE 1 в клетках разных структур мозга у крыс линий, прошедших длительный отбор по порогу возбудимости нервной системы (ВП – высокий порог возбудимости, низковоз-

будимая линия; НП – низкий порог возбудимости, высоковозбудимая линия). Выявлены как общие, независимые от функционального состояния нервной системы, так и специфические, зависимые от него, механизмы реакции на эмоционально-болевого стресс хроматина, а также экспрессии ретротранспозона L1 в клетках гиппокампа. Низкая возбудимость нервной системы является фактором риска развития постстрессорной патологии, определяемой как сильное, устойчивое, длительное депрессивно-подобное состояние, которое по совокупности модификаций поведения может рассматриваться как модель посттравматического стрессового расстройства. Длительное проявление депрессивно-подобного состояния опосредовано устойчивой модификацией активности генома пирамидных нейронов, связанных с деконденсацией хроматина (С-гетерохроматина), последовательным снижением содержания метилцитозинсвязывающего белка и повышением ацетилирования гистона H4 в гиппокампе и устойчивым повышением ацетилирования гистонов H3 и H4 в сенсомоторной зоне коры головного мозга. Высокая возбудимость нервной системы является фактором риска развития постстрессорной патологии с преимущественным проявлением стереотипных, навязчивых движений, – синдрома навязчивых состояний на фоне двигательных нарушений. Это не связано с изменениями общей конденсации хроматина, но сопровождается последовательным повышением фосфорилирования по серину 10 и ди-, три-метилирования по лизину 4 гистона H3 в гиппокампе и разнонаправленными изменением ацетилирования гистонов H3 и H4 и фосфорилирования гистона H3 в сенсомоторной зоне коры головного мозга. Генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы является фактором риска развития постстрессорных патологических состояний и определяет специфику их проявления, обеспечиваемую различными цитогенетическими и молекулярно-клеточными механизмами.

Дюжикова Наталья Алековна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: dyuzhikova@mail.ru

УЧАСТИЕ НИТРЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В РЕАЛИЗАЦИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1β

А. Д. Евсеева, Т. С. Туманова, В. А. Меркурьев, В. Г. Александров
*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербург*

К настоящему времени нейрофизиологическими исследованиями доказано, что цитокины играют важную роль в нейроиммунных взаимодействиях, учас-

твужа в межкулеточной коммуникации в качестве нейромодуляторов, оказывающих прямое или опосредованное действие на клетки центральной нервной системы. Возможность участия основного провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (*IL-1 β*) в центральном контроле функции дыхания подтверждено экспериментально. Предполагается, что механизмы, которые активируются *IL-1 β* и опосредуют его респираторные эффекты, являются комплексными и реализуются через высвобождение простаноидов, норэпинефрина, кортикотропинрилизинг фактора, и, вероятно, оксида азота (*NO*). Целью настоящей работы явилась проверка предположения о возможном участии *NO*ергической системы в реализации влияния повышенного системного уровня *IL-1 β* на паттерн дыхания и объёмно-зависимую обратную связь в системе дыхания. Для достижения этой цели было изучено влияние действия *N*-нитро-*L*-аргинин метилэфира (*L-NAME*) – неспецифического блокатора *NO*-синтазы, на эффекты *IL-1 β* .

Эксперименты были проведены на 34 трахеостомированных, спонтанно дышащих крысах линии Wistar (самцы, масса 250–300 г), наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана из расчёта 1250 мг/кг массы тела. Для регистрации объёмно-временных параметров внешнего дыхания использовался метод пневмотахографии. Регистрировалась электрическая активность основной дыхательной мышцы – диафрагмы. Для оценки силы инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера (ИТР), использовался метод конечно-экспираторной окклюзии. Сигналы пневмотахограммы и электромиограммы поступали на устройство сбора данных «PowerLab 8» (ADInstruments, Австралия), оцифровывались, записывались на твёрдом диске персонального компьютера, обрабатывались и выводились на экран.

При проведении исследования было проведено 4 серии экспериментов контрольная, с введением физиологического раствора ($n=6$), серии экспериментов с введением *L-NAME* ($n=12$) и *IL-1 β* ($n=11$) и наконец, серия экспериментов, в которых введению *IL-1 β* предшествовало введение *L-NAME* ($n=5$). Объём вводимого раствора во всех случаях составлял 2 мл, *L-NAME* вводился в дозе 10 мг/кг, *IL-1 β* – в количестве 500 нг. При обработке результатов производилось нормирование параметров внешнего дыхания, а именно частоты дыхательных движений, дыхательного объёма и вентиляции, а также силы инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера (ИТР). Для оценки достоверности различий использовались *U*-критерий Манна-Уитни и *T*-критерий Уилкоксона, а также однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались статистически достоверными при $p<0,05$. Было установлено, что сам по себе *L-NAME* не оказывал влияния на паттерн дыхания или ИТР. Вместе с тем *L-NAME* устранял усиливающее действие *IL-1 β* на ИТР, но его действие на паттерн дыхания не изменялось: при повышении системного уровня *IL-1 β* по-прежнему наблюдалось увеличение частоты дыхания, дыхательного объёма и вентиляции лёгких. Полученные результаты позволили сделать вывод об участии *NO*ергической системы в реализации эффектов *IL-1 β* на рефлекторные механизмы регуляции дыхания.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-15-00119).

*Евсеева Анна Дмитриевна
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
191186 Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48
E-mail: evseevaad2009@rambler.ru*

ВЛИЯНИЕ ДЕРМОРФИНА И ЕГО АНАЛОГОВ НА РАЗВИТИЕ КОМПЕНСАТОРНЫХ ВАЗОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ МЕДЛЕННОГО И БЫСТРОГО ТЕМПЕРАТУРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Т. Г. Емельянова, Л. С. Гузеватых, А. Л. Чуличков,
А. П. Гузеватых, М. Г. Уранова

Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

Ранее нами было установлено, что терморегуляторная активность дерморфина (ДМ), его пролиновых аналогов – [Нур⁶]-ДМ, [dHPro⁶]-ДМ, [DdHPro⁶] и [DAIa⁴]-ДМ, зависела от температуры окружающей среды, в которой находились животные. Это может быть обусловлено влиянием пептидов на центральный уровень температурной регуляции («set point») или воздействием на чувствительность периферических температурных рецепторов.

В настоящем исследовании изучали влияние ДМ и его аналогов на развитие компенсаторной вазомоторной реакции (КВР) в условиях медленного повышения температуры в камере (Тк) (0.2 град/мин), когда в запуске важную роль играют и периферические и центральные терморепериторы. А также в условиях быстрого нагрева (10 град/с), когда в запуске КВР преимущественную роль играют периферические терморепериторы.

Результаты проведенных исследований показали, что в условиях медленного повышения Тк, температура тела (Тт) постепенно возрастала и достигала порога, при котором развивалась КВР, направленная на активизацию механизмов теплоотдачи и предохраняющая животное от перегрева. В этих условиях ДМ и его пролиновые аналоги вызывали не предотвращаемую налоксоном (NL) задержку развития КВР, которая наступала при более высокой и Тк и Тт, чем у контрольных животных, что указывает на снижение центральной и периферической температурной чувствительности. Введение же [DAIa⁴]-ДМ также задерживает развитие КВР, однако только при более высокой Тк и неизменной Тт, что характеризует только нарушение периферической температурной чувствительности.

В условиях быстрого нагрева ДМ и его пролиновые аналоги вызывали, задержку КВР, не зависящую от предварительно введенного NL, которая наступ-

пала при более высокой T_t , тогда как при инъекции $[DA]_a^4$ -ДМ увеличивалось время возникновения КВР при неизменной T_t , т.е. исключительно за счет изменения периферической температурной чувствительности. Таким образом, можно заключить, что КВР ДМ и его аналогов не связана с их опиатной активностью.

*Емельянова Татьяна Георгиевна
Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН
119991 Москва, ул. Косыгина, 4
E-mail: emel@chph.ras.ru, tgemel@yandex.ru*

ВОСПРИЯТИЕ ВРЕМЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗВУКОВЫХ СИГНАЛОВ В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЛУХА

Е. В. Жилинская¹, М. Ю. Бобошко¹, Е. А. Огородникова²,
С. П. Пак², М. А. Салахбеков³

¹*Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова*

²*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*

³*Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
Санкт-Петербург*

Цель исследования состояла в сравнении особенностей временной обработки звуковых сигналов слуховой системой человека в норме и при нарушениях слуха. Выбор проблемы был обусловлен тем, что анализ временных характеристик звуковых сигналов является одной из важнейших функций слуховой системы человека, составляющей основу процессов распознавания речи и восприятия невербальной акустической информации.

Было обследовано 52 человека: 31 пациент пожилого возраста с хронической двусторонней симметричной сенсоневральной тугоухостью 2–3-й степени (группа 1), 10 испытуемых пожилого возраста с нормальным слухом (группа 2) и 11 молодых лиц с нормальным слухом (группа 3). Наряду с тональной пороговой аудиометрией проводились измерения на основе: модифицированного теста по оценке восприятия ритмических последовательностей стимулов, теста обнаружения паузы и дихотического числового теста.

Полученные данные позволили выявить существенные различия в восприятии временных характеристик звуковых сигналов в группах сравнения. Так, при опознавании ритма средние показатели правильных ответов составили в среднем 50.8% (группа 1), 58.3% (группа 2) и 71.3% (группа 3). Результаты теста обнаружения паузы соответствовали норме у 19.4% пациентов 1-й груп-

пы, 50% испытуемых 2-й группы и у 100% испытуемых 3-ей группы. Испытуемые 1-й и 2-й групп, как правило, лучше выполняли тест по оценке восприятия ритмических последовательностей стимулов и дихотический числовой тест, чем тест обнаружения паузы.

Результаты исследования подтвердили ухудшение показателей, характеризующих состояние временной обработки звуковых сигналов, у лиц пожилого возраста. Эта тенденция наиболее выражена при хронической сенсоневральной тугоухости и может свидетельствовать о развитии центральных слуховых расстройств с нарушением всех звеньев временной обработки звуковых стимулов вследствие дегенеративных изменений слуховой коры и мозолистого тела. Полученные данные позволяют также сделать вывод о целесообразности комплексного использования тестов по оценке восприятия ритмических последовательностей стимулов и обнаружения паузы при обследовании состояния процессов временной обработки звуковых сигналов в группах риска (пожилой возраст, снижение слуха), особенно в случае регистрации ненормативных показателей по результатам одного из них.

*Жилинская Екатерина Викторовна
Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова
197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8
E-mail: xelloss@mail.ru; boboshkom@gmail.com;
speech.inf@gmail.com*

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

И. А. Журавин

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
Санкт-Петербург*

Для выяснения молекулярных механизмов когнитивных нарушений в результате действия патогенных факторов в эмбриональный период проанализированы структурные и нейрофизиологические изменения в нервной ткани мозга, поведение и сохранность когнитивных функций. Показано, что у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, увеличивается выброс возбуждающего медиатора глутамата в коре головного мозга, а секреция тормозного медиатора ГАМК усиливается в гиппокампе, происходит изменение соотношения активных и пассивных особей в популяции. У активных и пассивных крыс,

по-разному реагирующих изменением когнитивных функций на действие экстремальных стимулов среды в постнатальном онтогенезе при нормальном эмбриональном развитии, после пренатального стресса наблюдаются нарушения всех видов памяти.

Получены данные, свидетельствующие о вовлечении каспазы-3 в нормальное развитие мозга. Показано, что изменение в каспазной активности в раннем постнатальном развитии может влиять на нейрональную пластичность и когнитивные функции у взрослых особей. Например, инъекция ингибитора каспаз «гипоксическим» крысам в возрасте 20 суток, когда наблюдается максимальная активностью каспаз, приводит к снижению активности каспазы-3, восстановлению экспрессии постсинаптических белков и количества лабильных шипиков, улучшению памяти.

Показана взаимосвязь между изменениями когнитивного дефицита, метаболизма предшественника амилоидного пептида – APP и синаптической пластичности нервной ткани мозга. Пренатальная гипоксия и процесс старения сдвигают баланс активности всех ферментов метаболизма APP, нарушая процесс формирования памяти. Установлено, что уровень экспрессии НЕП (амилоид-деградирующий фермент), определяется присутствием на промоторе его гена, ферментов гистондеацетилаз, которые подавляют экспрессию НЕП, в то время как внутриклеточный фрагмент APP – AICD – является активатором гена НЕП. Улучшение когнитивных функций и повышение уровня экспрессии амилоид-деградирующих ферментов наблюдается после предварительной тренировки животных к гипоксии или добавления ингибитора гистондеацетилаз.

Обнаружена взаимосвязь между уровнем содержания и активности каспазы-3, содержанием НЕП и C-концевого внутриклеточного фрагмента белка предшественника амилоидного пептида AICD, регулирующего экспрессию НЕП. У крыс, перенесших пренатальную гипоксию, через 3–5 суток после однократной инъекции ингибитора каспаз (*i.v.* введение Ac-DEVD-CHO на P20) содержание AICD и НЕП повышалось до уровня, наблюдаемого у контрольных крыс. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение ферментативной активности каспазы-3 при гипоксии может влиять на экспрессию НЕП посредством протеолитической деградации его транскрипционного фактора AICD. Полученные данные демонстрируют роль каспаз в AICD-зависимой регуляции синтеза НЕП в головном мозге млекопитающих и существенно расширяют наши представления о механизмах фармакологической и эпигенетической регуляции для улучшения когнитивных функций на стадии мягкого когнитивного снижения.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00388).

*Журавин Игорь Александрович
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: zhuravin@iephb.ru*

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ ГЕНА *limk1*
ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЯДРА
А. В. Журавлев¹, А. В. Медведева¹, 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

Актуальной проблемой современной нейронауки является понимание этиологии и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), таких как болезнь Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП), Хантингтона (БХ), и делеционно-дупликационных синдромов, называемых многофакторными болезнями (МБ). МБ являются результатом сложного взаимодействия неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, предрасполагающих к развитию болезни.

Эти заболевания с различными этиологией, возрастом возникновения, поражаемыми структурами мозга, тем не менее перекрываются на одном уровне – сигнального каскада ремоделирования актина.

В связи с этим в фокусе нашего исследования оказались линии *D. melanogaster*, несущие полиморфизмы по гену *LIMK1* – ключевого фермента ремоделирования актина – *Canton-S*, *Berlin*, *Oregon-R*, *agn^{ts3}*.

Сложные взаимодействия между различными генными путями для МБ требуют высокоточной эпигенетической регуляции, обязательным этапом которой является ремоделирование хроматина. Формирование пространственной организации ядра основывается на спаривании между различными геномными районами (эктопических контактах) хроматина, что происходит на основе гомологии участков ДНК в конъюгирующих районах. Частота эктопических контактов хроматина, являющаяся генетическим признаком, у *agn^{ts3}* выше в 3 раза, чем у линий дикого типа.

Поэтому линия *agn^{ts3}* может служить хорошей платформой для исследования эпигенетических модификаций. В эктопической конъюгации должны участвовать районы, свободные от нуклеосом (nuclear free regions, NFR). Чтобы оценить их вклад в пространственную организацию ядра, с помощью программы NCBI BLAST был выполнен поиск генов, имеющих частичную гомологию с NFR гена *limk1*. Цитогенетическая локализация этих генов соответствует паттернам эктопических контактов, формируемых районом 11В X-хромосомы и другими районами хромосом X, 2L, 2R, 3L, 3R у линий *CS*, *agn^{ts3}*, *Berlin*, *Or-R*. Была исследована частота совпадений между участками формирования эктопических контактов и локализации генов, имеющих гомологию с NFR, соотношенная с общим числом имеющих эктопические контакты районов хромосом.

Наиболее интересным оказалось 3-кратное увеличение этой частоты по сравнению с линией *CS*, наблюдаемое в районе 3256-3496 NFR, несущем вставку в 28 п.н. в первом интроне у линий *agn^{ts3}* и *Or-R*. Причиной повышения частоты эктопических контактов у *agn^{ts3}* и *Or-R* за счет негомологического спаривания

данного района с другими участками хромосом, прямых или опосредованных микроРНК, как раз и может являться вставка 28 п.н. в интроне 1 с частичной гомологией к *dme-miR-1006*.

Геномная ДНК последовательность сама по себе с высокой вероятностью способна формировать нуклеосомы *in vivo* и организовывать программу генетической регуляции на уровне транскрипции. Включая как относительно закрытые (покрытые нуклеосомой) участки хроматина в области связывания транскрипционных факторов, так и относительно открытые (свободные от нуклеосом) участки в районе поли(dA:dT) трактов, последовательность ДНК может диктовать правила взаимодействия между различными областями хроматина. Именно это и показано нами при изучении нуклеосомной заселенности гена *limk1*.

Журавлев Александр Владимирович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: beneor@mail.ru

РАЗВИТИЕ ФОНЕМАТИЧЕСКОГО СЛУХА У ДЕТЕЙ С КОХЛЕАРНЫМИ ИМПЛАНТАМИ

В. В. Журкина^{1,2}, И. В. Королева^{1,2}, Е. А. Огородникова³

¹*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена*

²*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи МЗ РФ*

³*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН*
Санкт-Петербург

Необходимым условием разборчивого восприятия речи является способность человека распознавать звуковые единицы (фонемы) родного языка как изолированно, так и в потоке речи. Эффективность такого распознавания в естественных условиях определяется сформированностью системы фонемных категорий и их различительных признаков – акустических «ключей», а также способностью выделять эти «ключи» в слышимой речи. При нормальном развитии слухоречевой функции система фонематических признаков родного языка в основном формируется у ребенка в течение первых 2-х лет его жизни. При этом отдельные признаки определяются свойствами слуховой системы человека и не являются специфичными для конкретного языка, другая часть признаков имеет языковую специфичность и усваивается ребенком спонтанно в процессе восприятия и имитации речи окружающих.

Цель настоящей работы состояла в исследовании особенностей восприятия фонем русского языка у детей с кохлеарными имплантами (КИ), протезиро-

ванных в позднем возрасте. В нем приняли участие 30 ранооглохших детей, имплантированных в возрасте 6–9 лет (КИ Orus 2, FS4 стратегия кодирования), имеющих навыки чтения. Дети были разделены на 2 подгруппы: 1 – занимались по традиционному для коррекционных занятий «устному методу», 2 – по специальной программе слуховой тренировки, направленной на формирование устойчивой системы фонемных категорий и их акустических «ключей» (спектрально-временных характеристик звуков речи). При обследовании использовали стимулы, соответствующие изолированным гласным звукам и слогам «гласный–согласный–гласный», которые были произнесены женским голосом. После прослушивания стимулов ребенок выбирал ответ (фонему, слог) в представленном ему списке. Обследование проводилось в течение 3-х дней после подключения процессора КИ и через 1, 3, 6 месяцев после занятий с сурдопедагогом.

Результаты показали, что при первом тестировании с КИ дети не могли опознать фонемы, предъявляемые на слух, хотя при прослушивании со слуховым аппаратом изолированные гласные распознавались ими в 40–80% случаев. Через 1 месяц после использования КИ и занятий в 1-й группе правильное опознавание изолированных гласных составило 80%, гласных в слогах – 50%. Различение акустических признаков основных групп согласных соответствовало 18%, распознавание согласных в слогах – 6%. Через 3 месяца эти показатели составили 89, 67, 28 и 15%, через 6 месяцев – 92, 85, 36 и 21%. Дети 2-й подгруппы, занимавшиеся по специальной программе, через 1 месяц опознавали 85% изолированных гласных и 68% гласных в слогах. Различение ими акустических признаков основных групп согласных составило 30%, распознавание согласных в слогах – 17%. Через 3 месяца показатели достигли 98, 85, 73 и 20%, через 6 месяцев – 100, 95, 100 и 72%. Кроме того, в ошибках распознавания детей 1-й группы преобладали случайные замены, а у детей 2-й группы – замены из одной фонемной категории с соответствующими акустическими «ключами». Важно также, что результаты опознавания фонем положительно коррелировали с показателями шкалы слуховой интеграции.

Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что ранооглохшие дети, имплантированные в позднем возрасте, нуждаются в формировании структурированной системы акустических признаков фонемных категорий при восприятии с КИ. При этом направленный тренинг обеспечивает не только формирование такой системы и развитие фонематического слуха, но и способствует повышению мотивации ребенка к использованию слуховых навыков в ежедневных ситуациях речевого общения.

Журкина Валерия Викторовна
Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена
197046 Санкт-Петербург, Малая Посадская ул., 26
E-mail: valerochka20@gmail.com; speech.inf@gmail.com

ОСОБЕННОСТИ СВЕТОГИГИЕНЫ В СВЕТОВОЙ СРЕДЕ СОВРЕМЕННОГО МЕГАПОЛИСА

П. П. Зак, Н. Н. Трофимова, И. Ю. Новицкий

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
Департамент топливно-энергетического хозяйства г. Москвы

Световая среда современных городов стремительно меняется в связи с началом массового внедрения светодиодных искусственных источников освещения. Светодиодное освещение, как правило, характеризуется избыточным излучением в синей области видимого спектра, обладающего выраженным фотобиологическим действием на многие параметры как организма в целом, так и на зрительную систему человека. Реальная опасность умеренного повседневного светодиодного освещения пока не поддается оценке из-за отсутствия долговременных исследований на экспериментальных животных и из-за недостаточно проработанной нормативной базы по требованиям безопасности (Заключение Европейского Комитета по идентификации новых рисков для здоровья, SCENIHR 2012, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/policy/index_en.htm). Согласно данным последнего десятилетия наиболее чувствительной мишенью к уровню осветительного синего диапазона является выработка мелатонина. Многими авторами показано, что недавно открытые синечувствительные меланопсиновые ганглиозные клетки сетчатки чутко реагируют на световые изменения в пределах физиологических границ освещенности с сопутствующими изменениями концентрации мелатонина. Светозависимые изменения мелатонина крови сопровождаются нарушениями циркадных ритмов, а также морфологическими нарушениями структур глаза. В соответствии с этим, Международный Комитет по Освещению (МКО, SIE) в настоящее время работает над созданием системы расчетов «меланопсиновой безопасности» светодиодных источников освещения, построенных на физиологических данных об индивидуальной спектральной чувствительности разных видов фоторецепторов сетчатки. При этом учитывается необходимость щадящего подхода к группам риска, таким как дети и пожилые офтальмологические больные, а также соблюдение соответствия естественным фазам дневного освещения. В упрощенном виде, представляется очевидным, что осветительные светодиоды холодного белого света с высокой синей компонентой (6500 К и выше) по всем параметрам не являются светогигиеничными, в то же время светодиоды теплого белого свет (2700–3000 К), спектральные аналоги ламп накаливания, вызывают наименьшие замечания. В настоящее время многими исследователями, и в том числе нами, ведется поиск границ, лимитирующих предельные уровни нейтрального белого света в рамках границ 3200–5000 К.

Зак Павел Павлович

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
117997 Москва, ул. Косыгина, 4
E-mail: pavelzak@mail.ru*

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ГИПОТАЛАМУСЕ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПРИ МЕТИОНИНОВОЙ НАГРУЗКЕ

И. В. Залозная, Ю. П. Милютин, А. В. Пустыгина, А. В. Арутюнян

*Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
Санкт-Петербург*

При старении в организме происходит усиление продукции оксидантов и снижение эффективности работы антиоксидантной системы, что приводит к прогрессивному развитию окислительного стресса (ОС), являющегося одним из маркеров старения. Увеличение продукции свободных радикалов вызывает повреждение основных клеточных структур, приводя к серьезным расстройствам клеточного метаболизма. С возрастом у человека происходит увеличение содержания в сыворотке крови аминокислоты – гомоцистеина, токсический эффект которой связан с образованием активных форм кислорода.

Целью работы явилось изучение возрастной динамики показателей ОС в сыворотке крови и гипоталамусе крыс в модели экспериментальной гипергомоцистеинемии (ГГЦ), вызванной метиониновой нагрузкой. О степени развития ОС судили по содержанию продуктов окислительной модификации макромолекул. Состояние АОС системы оценивали по концентрации аскорбиновой кислоты и активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови и гипоталамусе молодых (6 месяцев) и старых (22 месяца) крыс.

В сыворотке крови молодых крыс, при метиониновой нагрузке, было выявлено достоверное повышение содержания продуктов окисления нуклеиновых кислот (8-окси-2-дезоксигуанидина) и белков (3-нитротирозина), снижение активности СОД, а также тенденция к повышению малонового диальдегида (МДА) – продукта перекисного окисления липидов. В гипоталамусе животных, перенесших метиониновую нагрузку, не наблюдалось изменения содержания показателей окислительного повреждения макромолекул, однако было отмечено существенное снижение активности СОД. У старых животных метиониновая нагрузка не приводила к достоверному изменению содержания в сыворотке крови и гипоталамусе исследованных показателей. Показано, что у старых крыс, по сравнению с молодыми, были достоверно повышены уровни 3-нитротирозина и МДА в сыворотке крови, что свидетельствует о закономерной интенсификации процессов окислительного повреждения белков и липидов с возрастом, что сопровождается отмеченными нами снижением активности СОД и содержанием аскорбиновой кислоты в сыворотке и гипоталамусе старых животных. Отсутствие наблюдаемых различий в уровне 8-окси-2-дезоксигуанидина и 3-нитротирозина в гипоталамусе может быть связано с антиоксидантным действием аскорбиновой кислоты, содержание которой в головном мозге в несколько раз превышает ее содержание в сыворотке крови и которая компенсирует характерную для мозга низкую активность каталазы,

пероксидазы и СОД. Кроме того, согласно полученным нами данным, повышение в сыворотке крови общего ГЦ не может служить хорошим критерием оценки развития ОС в гипоталамусе животных. Несмотря на то, что ГЦ проникает через гематоэнцефалический барьер, большинство токсических эффектов при повышении его содержания в крови, он реализует прямо в сосудах, влияя на клетки эндотелия и форменные элементы крови.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00776).

*Залозная Ирина Владимировна
Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
E-mail: irinabiolog@rambler.ru*

ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДОВ И ВХОДЯЩИХ В ИХ СОСТАВ КОМПОНЕНТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАМЯТИ У МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ

Т. Г. Зачепило, Н. Г. Камышев, Н. Г. Лопатина, Н. И. Чалисова

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

Олигопептиды различной степени сложности играют значительную регулируемую роль как в развитии организма, так и в его функционировании во взрослом состоянии, при этом независимо от уровня филогенеза (Ашмарин, 1999; Galisia, 2012). Целый ряд синтезированных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии олигопептидов, как-то кортаген, эпиталон, пинеалон имеют терапевтическое значение и успешно применяются при лечении дисфункций центральной нервной системы различного генеза (Хавинсон и др., 2014). Модулирующее влияние пинеалона на процессы памяти показано в исследованиях на медоносной пчеле (Хавинсон и др., 2015).

В дальнейших исследованиях на крысах были выявлены наиболее эффективно действующие комбинации из минимального числа аминокислот как в составе олигопептидов – дипептиды –, так и содержащихся в свободном состоянии в смеси в одном растворе (Хавинсон и др., 2014). В задачу настоящей работы входило изучение регулирующего влияния дипептидов AspPro (аспарагиновая кислота + пролин), AspSer (аспарагиновая кислота + серин) и входящих в их состав отдельных компонентов, присутствующих в одном растворе на процессы памяти у медоносной пчелы (возраст 7–30 суток). Ранее было выявлено стимулирующее воздействие на формирование следа памяти аспарагиновой кислоты (10^{-6} М) и ингибирующее влияние – пролина (10^{-6} М) и серина (10^{-7} М).

В работе использовали апробированный за рубежом (Menzel, 1983) метод образования у иммобилизованных пчел пищевого условного рефлекса вытягивания хоботка (PER, Proboscis Extension Response conditioning) на обонятельный раздражитель. После однократной процедуры обучения у пчел через 1 минуту (кратковременная память) и 180 минут (долговременная память) тестировали наличие условной реакции. За 30 минут до обучения пчелам дорзально в торакс инъецировали 2 мкл раствора изучаемого соединения (опыт) или физиологического раствора (контроль). В каждой серии экспериментов использовали по 60 пчел. Число пчел, ответивших условной реакцией, оценивали в процентах по отношению к контрольному уровню, принятому за 100%. Для статистического анализа использовали парный критерий Вилкоксона. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Установлено, что оба дипептида AspPro и AspSer оказали стимулирующее влияние и на кратковременную (10^{-7} и 10^{-6} М) и на долговременную память (10^{-8} -8 и 10^{-7} М). Инъекция подпороговых концентраций компонентов дипептидов, содержащихся в одном растворе (Asp 10^{-7} М и Ser 10^{-8} М; Asp 10^{-7} М и Pro 10^{-6} М) оказывала на формирование кратковременной и долговременной памяти стимулирующее действие, превосходящее по силе в 2–3 раза влияние как изолированных аминокислот, так и связанных между собой амидной связью (дипептиды).

Таким образом, представленные в настоящей работе данные согласуются с полученными ранее в исследованиях на крысах и свидетельствуют об однонаправленности регулирующего влияния на пролиферативную активность нервной ткани млекопитающих и функциональную активность ЦНС насекомых как изолированных аминокислот и их смеси (стимулирующей и ингибирующей аминокислот), так и синтезированных из них дипептидов. Это позволяет предполагать наличие сложившихся в эволюции общих для позвоночных и беспозвоночных животных механизмов регуляции функций нервной системы.

*Зачепило Татьяна Геннадиевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: Lopatina_ng@mail.ru*

РОЛЬ КОРТИКОЛИБЕРИНА И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ
В РАЗВИТИИ ПОСТСТРЕССОВЫХ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ У КРЫС
И ИХ КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ

М. Ю. Зенько

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

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это одно из наиболее распространенных заболеваний тревожно-депрессивного спектра, возникающее в отдаленный период после сверхинтенсивных стрессорных воздействий. Данное заболевание сопровождается нарушением работы гипоталамо–гипофизарно–адренкортикальной системы (ГГАС), ответственной за адекватный нейроэндокринный ответ на стресс. Ранее нами было установлено, что эффективным способом коррекции ПТСР в моделях на крысах является посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией (3 сеанса – 360 мм рт. ст., 2 ч), обладающее выраженным анксиолитическим и адаптогенным эффектом. В связи с необходимостью раскрытия роли центральных механизмов регуляции ГГАС в патогенезе ПТСР, а также уточнения молекулярных механизмов гипоксического посткондиционирования, целью данной работы являлось изучение роли кортиколиберина и глюкокортикоидов в формировании и коррекции экспериментального ПТСР. Методом количественной иммуногистохимии было показано, что посткондиционирование нормализует экспрессию кортиколиберина и его рецепторов, нарушенную при экспериментальном ПТСР, в экстрагипоталамических структурах-регуляторах работы ГГАС: гиппокампе, фронто-париетальном и префронтальном неокортексе. В модели экспериментального ПТСР гипоксическое посткондиционирование повышает уровень глюкокортикоидных гормонов в крови крыс, в то время как стресс-протективный эффект посткондиционирования в данной модели не проявляется на фоне блокады синтеза кортикостероидов метирапоном. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении экстрагипоталамической кортиколиберинергической системы в патогенез тревожных расстройств и важной роли этого нейрогормона и глюкокортикоидов в реализации проадаптивного действия гипоксического посткондиционирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00532).

*Зенько Михаил Юрьевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: zenkomichail@mail.ru*

ОСОБЕННОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЛЕГКИХ КРЫС
ПРИ ХОЛОДОВОМ СТРЕССЕ

С. В. Зиновьев, С. С. Целуйко, С. С. Селивёрстов, В.И. Тиханов

*Амурская государственная медицинская академия
Благовещенск*

Ионы кальция участвуют в регуляции мышечной дрожи и дыхания при экспериментальной гипотермии (Арокина, 2005). В то же время исследование физиологической активности ионов кальция с помощью введения ЭДТА имеет недостатки. Поэтому обращает на себя внимание выявление ионов кальция в клетках и тканях с помощью ализарина красного С. Целью исследования являлось изучение морфофункциональных особенностей легких крыс при холодном стрессе.

Объектом исследования служили крысы в возрасте 3 месяцев. Первая группа крыс (15 животных) – контрольная. Вторая группа крыс (15 животных) была подвергнута общему охлаждению организма в климатокамере в течение трех часов при минус 15 °С, экспозиция проводилась в течение 10 дней. Животных выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации шейных позвонков. Из грудной клетки извлекался комплекс органов грудной полости, содержащий легкие и др., который помещался в 5%-й спиртовой раствор ализарина красного С на 24 часа. После окрашивания легкие препарировали путем пересечения ножницами органов ворот легких. С помощью микротом криостата из левого легкого крыс изготавливали гистологические срезы. При исследовании респираторного отдела легких крыс отмечается, что ализарин красный С позволяет изучить кровеносные сосуды легких. Он окрашивает эритроциты, которые содержатся в капиллярах, участвующих в образовании аэрогематического барьера в альвеолах легких. При этой гистохимической реакции выявляется цитоплазма части клеток, которые содержатся в составе альвеол легких, что указывает на присутствие ионов кальция в клетках альвеол легких. При исследовании вен корня легких отмечается, что ализарин красный С окрашивает тромбы. Ализарин гранулярно окрашивает клеточные элементы, находящиеся в просвете междольковых вен. При холодном стрессе отмечается гиперемия респираторного отдела легких крыс. В этой группе животных достоверно увеличивается диаметр капилляров альвеол ацинуса легких крыс. При гистохимическом исследовании обнаруживается заполнение капилляров эритроцитами, что способствует агрегации форменных элементов крови. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что левое легкое крыс является удобной моделью для исследования гиперемии легких при холодном стрессе. Результаты нашего исследования подтверждают данные других авторов о наличии в воротах левого легкого крыс долевых бронхов, а также каудальной и краниальной легочных вен (Петренко, 2014). Экспериментальное вскрытие грудной клетки приводит к развитию у животных ателектаза и коллапса лег-

ких, что затрудняет изучение гиперемии легких. При этом известно, что масса левого легкого крыс составляет 0,8–1 г, а масса правого легкого – 1,0–1,2 г, в нем содержатся 4 доли, которые разделены междолевыми щелями. В то же время установлено, что в левом легком крыс отсутствует междолевая щель (Ноздрачев, 2001), что с нашей точки зрения способствует депонированию крови в легочных кровеносных сосудах при стрессе. Поэтому оценка локализации ионов кальция в левом легком крыс с помощью ализарина красного С может служить моделью для исследования периферических механизмов вегетативного обеспечения адаптационных реакций легких в эксперименте.

*Зиновьев Сергей Викторович
Амурская государственная медицинская академия
675000 Амурская область, Благовещенск, ул. Горького, 95
E-mail: agma@nm.ru, sergeiznowiew@yandex.ru*

РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА В АДАПТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский

*Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь*

В последние годы показано, что эритропоэтин (ЭПО) обладает защитным эффектом при краткосрочном использовании на различных моделях ишемии/гипоксии органов. Цитопротективный эффект краткосрочного использования ЭПО связывают со способностью этого гликопротеина ингибировать механизмы апоптоза, подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), улучшать функцию эндотелия и условия микроциркуляции. Роль газотрансмиттеров в механизме протективного влияния ЭПО на печень остается не изученной. Цель исследования – изучить роль сероводорода в защитном действии ЭПО на прооксидантно-антиоксидантный баланс при ишемии-реперфузии печени у крыс.

Эксперименты выполнены на 40 белых крысах-самцах массой 300–350 г, выдержанных в стандартных условиях вивария. Ишемию печени вызывали наложением сосудистого зажима на *a. hepatica* и *v. portae* (маневр Прингла) в течение 30 минут, реперфузионный период длился 120 минут. Животных разделили на 4 экспериментальные группы: 1-ая ($n=10$) – контрольная, во 2-ой ($n=10$) моделировали ишемию-реперфузию печени (ИРП), в 3-ей ($n=10$) – за 30 минут до ИРП крысам вводили рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа (ЭПО, 1000 МЕ/кг), в 4-ой ($n=10$) группе – введение ЭПО ком-

бинировали с ингибитором синтеза сероводорода – *DL*-пропаргилглицином (Sigma, 50 мг/кг, 60 минут до ИРП). Изучали следующие показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния: диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ), α -токоферол, ретинол и активность каталазы.

Установлено, что в конце реперфузионного периода у экспериментальных животных 2-ой группы наблюдалось повышение содержания продуктов ПОЛ в крови и тканях печени. Так, в плазме крови уровень ДК в конце реперфузии увеличился в 4,7 раза ($p<0,001$), а ОШ – в 9,2 раза ($p<0,001$) по отношению к контрольным. В тканях печени количество ДК и ОШ повысилось в 5,5 ($p<0,001$) и 4,1 ($p<0,001$) раза соответственно. Вместе с тем выявлено, что у крыс в конце реперфузионного периода наблюдалось истощение факторов антиоксидантной защиты: уровень α -токоферола в плазме и эритроцитах крови понизился по отношению к контролю на 17,0% ($p<0,001$) и 33,0% ($p<0,001$), а ретинола – на 25,9% ($p<0,001$) и 20,8% ($p<0,001$) соответственно. Также выявлено, что активность каталазы эритроцитов крови животных 2-ой группы падала в конце реперфузии по отношению к контролю на 62,0% ($p<0,001$), а в тканях печени – на 59,1% ($p<0,001$). В 3-ей группе животных, получавших ЭПО, наблюдалось улучшение большинства исследуемых параметров: уровень ДК и ОШ в печени в конце реперфузии по отношению к крысам 2-ой группы снижался на 78,0% ($p<0,001$) и 73,9 ($p<0,001$) соответственно. Одновременно в печени в конце реперфузии уровни α -токоферола, ретинола и активность каталазы у животных группы ЭПО не отличались от контроля. У крыс 4-ой группы уровень продуктов ПОЛ в плазме крови по отношению к крысам 3-ей группы возрастал: ДК – в 2,8 раза ($p<0,001$), ОШ – в 3,5 раза ($p<0,001$); активность каталазы эритроцитов падала в 2,1 раза ($p<0,001$). Содержание α -токоферола и ретинола плазмы понижалось на 14,8% ($p<0,001$) и 17,7% ($p<0,001$) соответственно по отношению к контролю. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что протективный эффект эритропоэтина на параметры прооксидантно-антиоксидантного состояния при ИРП в условиях ингибирования синтеза сероводорода снижается, что отражает участие данного газотрансмиттера в механизме протективного действия ЭПО при развитии реперфузионного синдрома в органе.

*Зинчук Виктор Владимирович
Гродненский государственный
медицинский университет
Беларусь, 230009 Гродно, ул. Горького, 80
E-mail: zinchuk@grsmu.by*

НИТРЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ
ЗАЩИТНОГО БИКАРБОНАТНОГО БАРЬЕРА НА ПОВЕРХНОСТИ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

В. А. Золотарев, Ю. В. Андреева, Л. В. Силин, Р. П. Хропычева
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Увеличение продукции оксида азота (*NO*) в слизистой оболочке желудка (СОЖ), связанное в норме с активностью конститутивных синтаз оксида азота, считается одним из главных факторов адаптивной гастропротекции. Тем не менее роль эндогенного *NO* в управлении желудочной секрецией бикарбонатов, ведущим механизмом защиты слизистой оболочки желудка, остается малоизученной. В частности, до сих пор не известно, как в этом процессе участвуют изоформы конститутивных синтаз *NO*, эндотелиальная (eNOS) и нейрональная (nNOS), которые присутствуют практически во всех типах клеток слизистой оболочки желудка.

Цель исследования: оценить роль nNOS и eNOS в регуляции продукции бикарбонатов, вызванной непродолжительной ирритацией слизистой оболочки желудка в условиях физиологической нормы под наркозом, а также после блокады желудочной секреции кислоты омепразолом.

Концентрация HCO_3^- в полостном перфузате желудка наркотизированных крыс рассчитывалась на основе измеренных значений $p\text{H}/\text{PCO}_2$. Селективный блокатор nNOS *in vivo*, 7-нитроиндазол (7-NI), а также неселективный блокатор nNOS и eNOS, *NG*-нитро-*L*-аргинин (*L*-NNA), вводились в спланхничный кровоток с помощью ретроградной инъекции в селезеночную артерию (1 мг/кг массы тела).

Раздражение слизистой оболочки желудка в течение 20 минут перфузии желудка подкисленным гипертоническим раствором (1 M NaCl, pH 2.0) приводило к значительному усилению секреции HCO_3^- независимо от присутствия омепразола. В нормацидном состоянии вызванная ирритацией секреция HCO_3^- подавлялась после инъекции 7-NI, но не изменялась под действием *L*-NNA. На фоне омепразола продукция HCO_3^- угнеталась в равной мере как 7-NI, так и *L*-NNA. Эффект 7-NI (но не *L*-NNA) устранялся блокатором циклооксигеназ (ЦОГ) индометацином, который сам по себе также угнетал секрецию HCO_3^- . Кроме того, продукция бикарбонатов в значительной мере подавлялась блокатором растворимой гуанилатциклазы (ГЦ) метиленовой синью. Вызванная раздражением слизистой оболочки желудка секреция HCO_3^- снижалась более чем на 80% в присутствии блокатора мембранного транспортера $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ (DIDS, 5 мг/кг, в.в.), но не зависела от блокады карбоангидразы ацетазоламиллом (50 мг/кг/ч, в.в.).

Сделан вывод, что вызванное ирритацией усиление $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -зависимого транспорта HCO_3^- из подслизистого слоя на поверхность слизистой оболочки желудка связано преимущественно с активностью интрамуральной nNOS

и опосредуется ГЦ-ЦОГ. Эффект eNOS в нормацидном желудке теоретически выражается в уменьшении секреции HCO_3^- и находится в прямой зависимости от секреции кислоты.

Золотарев Василий Авенирович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: basil@infran.ru

ЭНЕРГЕТИКА – БАЗА ЖИЗНИ

К. П. Иванов

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

Когда наука начинает искать основные причины зарождения жизни, развития жизни, причин существования и развития различных физиологических функций, причин существования и развития интеллектуальных способностей живых организмов, причин и способов борьбы живых организмов за существование в нашем мире, то оказывается, что единственной базой существования живого мира на нашей планете является энергия. Мы не собираемся обсуждать вопрос о том, что такое энергия и каково ее происхождение. Это тайны всего сущего и они еще полностью не раскрыты. Мы затрагиваем лишь особые конфликтные случаи энергетических процессов, когда само понятие «энергия» и ее значение оказывается на грани их научного понимания. Один из таких случаев – тайные проблемы обычного теплообмена млекопитающих, в том числе и человека. Для сохранения температурного гомеостаза мы столько же отдаем энергии, сколько получаем ее с пищей. Спрашивается, за счет какой же энергии мы живем? Другой интересный вопрос – вопрос полужизни, т.е. существования живых организмов при чрезвычайно малом потреблении энергии или почти совсем без потребления энергии. Надо сказать, что в учебниках по физиологии и биологии вопросы обмена энергии занимают едва 3–4% их объема. В физиологической литературе вопросы энергетики обсуждаются исключительно редко. Поэтому у преподавателей и у студентов, закачивающих вузы биологического профиля, знания по этим вопросам совершенно недостаточны. Согласно моему преподавательскому опыту вопрос, на что тратится энергия при полном покое организма человека (основной обмен) ставит в тупик не только студента, но и преподавателя. Поэтому рассмотрение неординарных проблем биоэнергетики очень важно для физиологии и физиологов

даже на современном, достаточно высоком, уровне развития биологических дисциплин.

*Иванов Кирилл Павлович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: kpivanov@nc2490.spb.edu*

ИЗМЕРЕНИЕ ПОРОГОВОЙ КОНТРАСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ОБЕЗЬЯН

Л. Е. Иванова, З. Н. Коржанова, С. В. Пронин,
А. К. Хараузов, Ю. Е. Шелепин

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

Психофизическими методами измеряли контрастную чувствительность к изображениям разной пространственной частоты у двух обезьян макак-резусов. Контрастная чувствительность является одним из ключевых факторов, наряду с пространственной и цветовой чувствительностью, определяющих функциональное состояние зрительной системы.

В качестве зрительных стимулов использовали решетки Габора с пространственными частотами 0,03, 0,3 и 2 цикла на угловой градус. Элементы Габора были выбраны потому, что они соответствуют рецептивным полям нейронов первичной зрительной коры. Стимулы разного контраста предъявляли в левой или правой половине сенсорного экрана с компьютера, синхронизированного с системой подкрепления. Животное было обучено касаться лапой области экрана, в которой находился стимул. В случае правильного ответа автоматически подавалось подкрепление в виде небольшого количества сока. Если обезьяна касалась экрана не в области стимула, а в любом произвольном месте, фиксировалась ошибка, подкрепление не подавалось. На случай, если обезьяна откажется нажимать на экран, было установлено время ожидания ответа, по истечении которого фиксируется ошибка. Размер области правильного ответа и время ожидания ответа были подобраны эмпирически в процессе обучения.

Для измерения порогового контраста использовали адаптивную «лестничную» процедуру. Измерение начинается с контраста стимула 0,5 (рассчитанного по формуле Майкельсона), при котором изображение хорошо различимо. При данном контрасте два раза производится измерение видимости. Если все два раза точно угадано, в какой половине экрана демонстрировалось изображение, программа снижает контраст на 25%. Если сделана хоть одна ошибка, контраст повышается на 25%, и затем этот цикл повторяется. В результате кон-

траст-тестового изображения постепенно понижается до порогового уровня, при котором животное с вероятностью 0,5 будет делать хотя бы одну ошибку, и далее начинает колебаться относительно этого уровня. Измерение завершается, когда значение контраста совершит заданное число реверсий относительно порогового уровня контраста.

Средняя контрастная чувствительность у одного животного составила 0,005, у другого – 0,008. Значения контрастной чувствительности зависели от пространственной частоты стимула. У обоих животных максимум чувствительности наблюдался в области средних пространственных частот и снижался при наблюдении изображений с относительно низкими пространственными частотами.

*Иванова Л Е
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail:*

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АКТИНА НА ЭКСПРЕССИЮ GDNF И БТШ70 У ЛИНИЙ *D. melanogaster* С ПОЛИМОРФИЗМОМ ПО ГЕНУ *limk1*

П. Н. Иванова¹, Ю. Ф. Долгая², Е. А. Никитина^{1,2}

¹*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена*

²*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург*

Проблема разработки терапевтических стратегий для лечения нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) человека, развивающихся в пожилом возрасте и сопровождающихся деменцией, не перестает быть актуальной. Согласно современному взгляду на проблему таких заболеваний, их следует рассматривать в рамках анализа молекулярных механизмов, вовлеченных в поддержание целостности синапсов и дендритов нейронов. Открытие нейротрофических факторов (НТФ) и белков теплового шока (БТШ) направило исследование целостности синапсов и дендритов нейрона по новому пути. Наиболее изученное и многочисленное семейство БТШ – БТШ70. БТШ70 занимают центральное место в защите клетки в условиях стресса. НТФ обеспечивают выживание нейронов и других клеток в экстремальных условиях. К ним относится глиальный нейротрофический фактор (Glial Derived Neurotrophic Factor, GDNF). GDNF имеет выраженное нейропротекторное действие на дофаминэргические нейроны и мотонейроны спинного мозга, стимулирует рост аксонов, вовлечен

в адаптационные перестройки синаптических связей в центральной и периферической нервной системе, обуславливая этим синаптическую пластичность. Выраженное влияние на поддержание целостности синапсов и дендритов имеет и LIMK1. Как ключевой фермент ремоделирования актина LIMK1 фосфорилирует кофилин, блокирует деполимеризацию актина, что и вызывает перестройку шипиков дендритов, обеспечивая синаптическую пластичность. Помимо этого LIMK1 взаимодействует с нейрегулинами – факторами стимуляции синтеза GDNF. БТШ рассматривают в качестве одного из ведущих факторов регуляции активности LIMK1. В связи с этим крайне важным является изучение взаимосвязи сигнального каскада ремоделирования актина, GDNF и БТШ. Материал нашего исследования – линии *D. melanogaster*, несущие полиморфизмы по гену *limk1* – *Canton-S, Berlin, Oregon-R, agn^{ts3}*. Использование методики «whole mount» иммунофлюоресцентного окрашивания органов дрозодилы для конфокальной микроскопии позволило проследить локализацию GDNF и БТШ70 в нервно-мышечных синапсах. В интактном контроле в нервно-мышечных контактах личинок линий дикого типа *Canton-S, Berlin* и *Oregon-R* и мутанта *agn^{ts3}* GDNF локализуется преимущественно в глии. Моделирование стрессорной ситуации происходило путем применения теплового шока (ТШ). После действия ТШ GDNF локализуется во всех компонентах синапса – мышечных, нервных и глиальных клетках. У всех исследуемых линий после ТШ увеличивается количество GDNF. БТШ70 в интактном контроле у личинок линий дикого типа *Canton-S, Berlin* и *Oregon-R* и мутанта *agn^{ts3}* локализуется в глии. После действия ТШ БТШ70 сохраняет свою локализацию. У линий дикого типа *Canton-S, Berlin* и *Oregon-R* количество БТШ70 при действии стресса возрастает. У мутанта *agn^{ts3}* с дефектом синтеза LIMK1, напротив, количество БТШ70 в ответ на стресс становится меньше. После воздействия ТШ у мутанта *agn^{ts3}* с дефектом синтеза LIMK1 количество БТШ70 и GDNF ниже по сравнению с линиями дикого типа, что свидетельствует о неспособности данной линии к адаптации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-07738а) и Программы Президиума РАН № 7 и № 30.

*Иванова Полина Николаевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: ivanovapolina19@mail.ru*

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. Н. Исачкина¹, А. С. Гурков², Г. И. Лобов²

¹Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург

Сосуды микроциркуляторного русла первыми вовлекаются в различные патологические процессы и, в частности, при хронической почечной недостаточности в терминальной стадии (ТХПН). Микрососудистое русло (МЦР) кожи, как одно из составляющих сердечно-сосудистой системы в целом, является удобным объектом для исследования регуляции микрокровотока, поскольку является наиболее доступным. Не менее важным является и то, что в акральных частях конечностей в сосудах МЦР функционируют практически все виды регуляторных механизмов: нервный, миогенный и эндотелийзависимый.

Цель работы: исследовать механизмы регуляции микрокровотока у пациентов с ТХПН, находящихся на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом.

Методика исследования: объектом исследования были 32 пациента с ТХПН, получающих лечение гемодиализом, 25 пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом и 18 здоровых добровольцев. Параметры микроциркуляторного кровотока оценивали в коже подушечки второго пальца руки методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Активность Na⁺-K⁺-АТФазы эритроцитов определяли с помощью жидкостного хроматографа, а концентрации кардиотонических стероидов (КС): эндогенного оубаина (ЭО) и маринобуфагенина (МБГ) в плазме крови – методом конкурентного иммунофлюоресцентного анализа с применением антител к маринобуфагенину и оубаину.

Результаты: Данные, полученные методом ЛДФ, показали, что у пациентов с ТХПН снижена перфузия кожи (в среднем на 19,3±4,38 % по отношению к контролю). Проведенные расчеты продемонстрировали, что в сосудах МЦР повышен нейрогенный тонус (НТ) (на 14,6±4,72%), миогенный тонус (МТ) (на 27,3±6,15%) и эндотелийзависимый тонус (ЭТ) (на 19,2±4,93%). Концентрация ЭО у пациентов с ТХПН (0,39±0,06 нмоль/л) незначительно превышала его концентрацию у здоровых субъектов (0,34±0,04 нмоль/л). В то же время концентрация МБГ в плазме крови пациентов с ТХПН была существенно повышена (0,96±0,07 нмоль/л) по сравнению с контролем (0,26 ± 0,02 нмоль/л). Активность Na⁺-K⁺-АТФазы эритроцитов у пациентов с ТХПН составила около 44% по сравнению с контролем (1.24±0.10 мкмоль Pi/мл/ч против 2,80±0,09

у здоровых добровольцев). Активность $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ демонстрировала отрицательную корреляцию с концентрацией МБГ в плазме крови.

Выводы: У пациентов с ТХПН выявлены выраженные нарушения регуляции сосудов МЦР. Снижение перфузии тканей вызвано повышением НТ, МТ и ЭТ микрососудов. Наиболее выраженные изменения у этих пациентов выявлены в величинах МТ. Полученные данные позволяют сделать заключение, что основной причиной повышения МТ микрососудов является возрастание концентрации в плазме крови КС, а именно – МБГ. Возрастание концентрации МБГ в крови этих пациентов приводит к ингибированию $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ гладкомышечных клеток (ГМК) микрососудов. Одним из последствий снижения активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ является деполяризация ГМК, сопровождающаяся повышением их тонуса. Однако основной причиной нарушения регуляции тонуса ГМК, по нашему мнению, является ингибирование сигнальной функции $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$. Известно, что наномолярные концентрации оубаиноподобных стероидов лишь незначительно ингибируют насосную и ферментативную функции $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, при этом они сильно изменяют ее сигнальную (трансдукторную) функцию, реализуемую насосом в присутствии киназ семейства Src.

*Исачкина Алина Николаевна
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
195067 Санкт-Петербурге, Пискаревский пр., 47
E-mail: anisachkina@mail.ru*

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ГОРОДА БАКУ

З. М. Кадимова

*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

Согласно современным представлениям скорость биологического старения определяется возрастанием повреждений в клетках и тканях, и эти процессы взаимосвязаны не только генетическими факторами, но и условиями окружающей среды. Повышение радиоактивного фона в последние годы на территории города Баку и на Апшеронском полуострове негативно влияет на здоровье местного населения. Радиоактивное загрязнение окружающей среды этого региона в основном связано с ростом нефтегазовой промышленности, в результате которого на поверхность земли происходит выброс радионуклидов. Известно, что радиоактивные вещества негативно влияют на нормальное функциониро-

вание клетки и на здоровье живого организма в целом. Эти изменения также влияют на раннее старение организма. Загрязнение окружающей среды радиоактивными веществами и ионизирующим излучением прежде всего отражается на кровеносной системе организма.

В соответствии с планом нашего исследования, было изучено состояние здоровья людей, входящих в геронтологические возрастные группы и зарегистрированные в поликлинике «Зона здоровья», которая находится в городе Баку. В течении года в амбулаторном отделении поликлиники «Зона здоровья» было зарегистрировано 1339 пациентов. Для выполнения исследования были изучены анкеты пожилых и старых людей, которые зарегистрированы в геронтологическом центре.

В амбулаторном отделении данной поликлиники было зарегистрировано: 105 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), 130 гипертонией, 196 больных атеросклеротическим кардиосклерозом, 103 больных склерозом сосудов головного мозга, 156 больных диабетом и 64 человек с диагнозом нарушения метаболизма которые входят в геронтологическую возрастную группу.

Результаты исследований показали, что среди зарегистрированных амбулаторных пациентов в поликлинике «Зона здоровья» преобладают пожилые люди. Показано, что среди пожилых и старых людей распространено заболевание сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистые заболевания, можно отметить, как одну из самых часто встречаемых причин гибели населения, что в свою очередь является актуальной проблемой гериатрической кардиологии.

Среди пожилых людей города преобладают пациенты с сахарным диабетом. В связи со старением также наблюдаются значительные изменения в эндокринной системе. Процесс старения организма сопровождается снижением физиологической активности эндокринных клеток поджелудочной железы, которое приводит к возникновению сахарного диабета.

Основываясь на данных литературы, можно сказать, что в процессе старения адаптивно-компенсаторные возможности организма ослабевают и это прежде всего объясняется возрастными изменениями функциональной активности сердечно-сосудистой системы.

Полученные результаты показали, что у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в городских условиях, сердечно-сосудистая система подвергается значительным возрастным изменениям. А это в свою очередь можно расценивать как негативное воздействие окружающей среды, образа жизни, и ряда других факторов на живой организм.

*Кадимова Земфира
Институт физиологии им. А.И. Караева
НАН Азербайджана
Азербайджан, AZ1100 Баку, ул. Шарифзаде, 2
E-mail: physiolog_81@hotmail.com*

МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕРАЦИИ РИТМИЧЕСКОЙ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ: ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н. Г. Камышев

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

Мы живём и, кроме критических ситуаций, не задумываемся о том, как мы дышим, с какой частотой бьётся наше сердце. Мы идём и не думаем о том, какую ногу привести в движение в данный момент. Всё это благодаря тому, что эти процессы автоматизированы и не требуют ежесекундного управления сознанием. За это отвечают центральные генераторы моторного паттерна (ЦГМП), нужно только запустить их работу и вовремя её остановить. центральные генераторы моторного паттерна – это нейронные сети, которые управляют активностью мотонейронов и могут это делать в отсутствие обратной сенсорной связи. центральные генераторы моторного паттерна – это генераторы ритма. В своём сообщении я постараюсь привести ту информацию о работе центральных генераторов моторного паттерна, которая получена с помощью генетических методов исследования на модельных организмах: нематоде, дрозофиле, мышши. Будут приведены собственные данные о тех генах, которые вовлечены в функционирование и управление работой центральных генераторов моторного паттерна у дрозофилы.

*Камышев Николай Григорьевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: nkamster@gmail.com*

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЫВЕДЕНИЯ ИЗБЫТКА НАТРИЯ ПОЧКАМИ САМОК И САМЦОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Т. А. Каравашкина

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

При оценке состояния некоторых функциональных систем наблюдаются гендерные различия. Восстановление водно-солевого равновесия в условиях гипернатриемии происходит при участии почек и систем их регуляции. Известна важная роль половых гормонов в нарушении баланса воды и ионов, особенно при отечных состояниях. Представляло интерес исследовать, имеются ли у самок и самцов крыс различия в выведении почками избытка натрия

из организма.

Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар в возрасте 3–6 месяцев с массой тела 170–250 г у самок и 220–320 г у самцов. Животным внутрибрюшинно вводили 1,8 мл на 100 г массы тела 2,5%-ного раствора NaCl; контрольным группам инъецировали физиологический раствор в объеме 0,1 мл на 100 г массы тела. Крыс помещали в клетки-пеналы, пробы мочи собирали при произвольных мочеиспусканиях. Кровь забирали из сосудов шеи под золотильным наркозом. Осмоляльность сыворотки крови и мочи определяли криоскопическим методом на микроосмометре 3300 (Advanced Instruments, Inc., США), концентрацию ионов натрия и калия в моче – в воздушно-пропановом пламени на двухканальном пламенном фотометре «Sherwood-420» (Великобритания), а концентрацию ионов натрия, калия и хлора в сыворотке крови – с помощью ионоселективного блока на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Чехия). Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента.

В сыворотке крови концентрация ионов натрия составила $143 \pm 0,6$ мМ у самок и $145 \pm 0,2$ мМ у самцов ($p < 0,05$), ионов хлора – $101 \pm 0,5$ мМ у самок и $105 \pm 0,3$ мМ у самцов ($p < 0,05$); осмоляльность и концентрация ионов калия были одинаковы. При обычном водно-солевом режиме выведение мочи, осмотически активных веществ, ионов натрия и калия у самок и самцов не различалось. Через 60 минут после введения гипертонического раствора хлорида натрия у всех крыс наблюдалась гиперосмия (306 ± 1 мОсм/кг H₂O у самок и 305 ± 1 мОсм/кг H₂O у самцов), гипернатриемия ($150 \pm 0,2$ мМ у самок и $150 \pm 0,2$ мМ у самцов) и повышение концентрации ионов хлора до $111 \pm 0,4$ мМ у самок и $110 \pm 0,3$ мМ у самцов. У всех животных после введения избытка натрия диурез, экскреция осмотически активных веществ, ионов натрия и калия, реабсорбция осмотически свободной воды значительно возросли ($p < 0,05$), их динамика у самок и самцов была сходна. Процент выведения натрия от введенного количества за 1 час составил $16 \pm 1\%$ у самок и $15 \pm 2\%$ у самцов ($p > 0,05$), за 4 часа – 48 ± 2 и $42 \pm 3\%$ ($p > 0,05$) соответственно.

Полученные результаты показали, что после внутрибрюшинного введения гипертонического раствора хлорида натрия, вызывающего повышение осмоляльности и концентрации ионов натрия в крови, выведение избытка ионов натрия почкой при сохранении воды в организме у самцов и самок происходит в равной степени. Таким образом, несмотря на достоверные отличия концентрации ионов натрия и хлора в сыворотке крови у самцов по сравнению с самками, половых различий в выведении избытка натрия почками крыс не выявлено.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00990) и Программы ОФН РАН.

*Каравашкина Татьяна Анатольевна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: tanajkan@yandex.ru*

БИОБЕЗОПАСНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА В ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СРЕДЕ

И. Каримов, Б.А. Кизбаева

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ

Санкт-Петербург

Филиал ОФ «Фонд образования Нурсултана Назарбаева»
Казахстан

Масштабы электромагнитного (ЭМ) загрязнения среды обитания людей стали столь существенны, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила эту проблему в число наиболее актуальных для человечества, а многие ученые относят её к сильнодействующим экологическим факторам с катастрофическими последствиями для всего живого на Земле.

Накоплено достаточно данных, указывающих на отрицательное влияние ЭМП на нервную, иммунную, эндокринную системы, нейрогуморальную реакцию, половую функцию, также наблюдаются и другие медико-биологические эффекты. Нахождение в зоне с повышенными уровнями ЭМП в течение определенного времени приводит к ряду неблагоприятных последствий: наблюдается усталость, тошнота, головная боль. При значительных превышениях нормативов возможны повреждения сердца, мозга, центральной нервной системы. Излучение может влиять на психику человека, появляется раздражительность. Возможно развитие трудно поддающихся лечению заболеваний, вплоть до раковых. Очевидна необходимость в существенном углублении сведений о действии ЭМИ на живые организмы.

Объекты и методы исследования. В процессе исследования проводилось: измерение напряженности ЭМП вблизи мониторов; математическая обработка измерений: расчёт плотности ЭМ-потока энергии; сравнение излучений ПК с электронно-лучевой трубкой с излучениями жидкокристаллических мониторов; измерение ЭМП клавиатур в компьютерных классах; комплексное обследование компьютерных классов и сравнение с нормами СанПиН РК: измерение температуры и влажности воздуха; параметров компьютерных классов и рабочих мест; напряженности ЭМП 30 компьютеров. По результатам измерений проводился анализ полученных результатов, сравнение с нормами СанПиН РК и социологическое исследование состояния здоровья пользователей ПК.

Исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе специалисты Центра санитарно-эпидемиологической экспертизы г. Талгара провели измерения напряженности ЭМП (электрической и магнитной составляющим) 30 компьютеров марки Samsung Sync Master 933, 2009 г. выпуска). Измерения проводились прибором ВЕ-метром АТ002 №285707 в соответствии с «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к эксплуатации ПК, видеотерминалов и условиями работы с ними» (приказ Министерства здравоохранения РК №631 от 18.08.04).

На втором этапе производилась математическая обработка измерений.

На третьем этапе производилось сравнение излучений компьютеров ста-

рого поколения (с электронно-лучевой трубкой) и нового (с жидкокристаллическим монитором). Рассчитаны средние значения характеристик и найдены их отношения (во сколько раз отличаются).

На четвёртом этапе специалисты Центра санитарно-эпидемиологической экспертизы Талгарского района, Алматинской области провели измерения напряженности ЭМП по электрической и магнитной составляющим 30 компьютерных клавиатур. Измерения проводились прибором СТ-01 – это микропроцессорный прибор, используемый для экспрессных измерений в жилых и рабочих помещениях биологически опасных уровней электростатических полей, источниками которых являются электроустановки, средства отображения информации (дисплеи компьютеров, телевизоры, игровые автоматы), а также отделочные строительные материалы.

На пятом этапе проведена математическая обработка измерений. Была рассчитана плотность потока энергии излучения каждой клавиатуры, затем было вычислено предельно-допустимое значение в диапазоне 2–400 $\mu\text{Вт}/\text{см}^2$. Оно равно 1 $\mu\text{Вт}/\text{см}^2$.

На шестом этапе для каждого компьютера на расстоянии 0,5 м от монитора на высоте 1,3 м от пола произведено измерение напряженности электромагнитного поля (ЭМП). Измерения напряженности ЭМП 30 компьютеров вблизи жидкокристаллических мониторов показали высокое излучение четырех компьютеров. В диапазоне частот 2–400 кГц максимальная напряжённость электрического поля составляет 1,09 $\text{В}/\text{м}$ при предельно-допустимом значений 2,5 $\text{В}/\text{м}$; максимальное значение магнитной индукции 4 нТл при предельно-допустимом значений 25 нТл . Измерения напряженности ЭМП 30 компьютерных клавиатур показали высокое излучение трех клавиатур. В диапазоне частот 2–400 кГц максимальная напряжённость электрического поля составляет 2,12 $\text{В}/\text{м}$ (предельно-допустимое значение – 2,5 $\text{В}/\text{м}$); максимальное значение магнитной индукции 3,4 нТл (предельно-допустимое – 25 нТл). Для сравнения предельно-допустимых значений плотности потока энергии ЭМ-излучений используют единицу измерения $\mu\text{Вт}/\text{см}^2$. Например, в России, Белоруссии и Венгрии предельно-допустимое значение составляет 10 $\mu\text{Вт}/\text{см}^2$, в США, Шотландии, Норвегии и Голландии – 100 $\mu\text{Вт}/\text{см}^2$, в Украине – 2,5 $\mu\text{Вт}/\text{см}^2$. По измерениям электрической составляющей ЭМП, индукции магнитного поля и плотности потока энергии составлены диаграммы для всех 30 клавиатур. По диаграмме плотности потока энергии можно судить о степени излучения энергии каждой клавиатурой.

На седьмом этапе были изучены параметры компьютерных классов: количество рабочих мест, площадь кабинета, площадь одного рабочего места, размещение компьютеров в кабинете, марка и год выпуска компьютеров. Также изучены требования СанПиН РК для компьютерных классов. Сравнение ЭМ-характеристик с СанПиН РК «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к эксплуатации ПК, видеотерминалов и условиями работы с ними» проводилось по выписке из СанПиН. Четыре компьютера показали высокий уровень излучения. Их можно считать «опасными» и предложить к утилизации.

Социологическое исследование проводилось в виде анкетирования 80 учащихся лицея. Из-за отсутствия официальной статистики в поликлиниках, научных медицинских центрах по заболеваемости пользователей ПК, людей, работающих в среде с ЭМ-загрязнением, в данном исследовании пришлось ограничиться анкетированием старшеклассников школы. Анкетирование проводилось дважды для одного и того же контингента учащихся с периодом в 1 год с целью выявить влияние стажа и длительности работы с ПК на здоровье; наличие защитных фильтров; динамика роста количества жалоб или их отсутствие в течение 2-х лет.

Особое внимание в опросе уделено наличию компьютера дома, его марке, году выпуска, стажу работы и длительности работы с ПК. Результаты анкетирования подводились за 2 года. Расчёты параметров проводились по количеству учащихся и в процентном отношении.

В результате проведенного исследования рассчитана плотность потока энергии ЭМП клавиатур в диапазоне частот работы компьютерной техники. Измерениями доказана потенциальная опасность компьютерных клавиатур посредством сравнения с СанПиН РК. Определено предельно-допустимое значение плотности энергии излучения компьютеров: 1 мкВт/см^2 для Казахстана. Доказана биобезопасность ЖК-мониторов.

Данная работа поможет врачам учебных заведений в планировании рабочих мест, дозировании работы с ПК. Учителям физики (информатики) полезно использовать материалы работы в исследовательской работе учащихся с целью получения наглядной картины ЭМИ от используемых компьютеров и приобщения учащихся к глобальной проблеме.

Каримов Исламжон
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ
Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
E-mail: islamk97@mail.ru

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМЫ МЫШЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДОСИМПТОМНОЙ И РАННЕЙ СИМПТОМНОЙ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

А. Р. Ким, А. А. Колачева, М. В. Угрюмов

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
Москва*

Важной характеристикой болезни Паркинсона является длительный период развития на досимптомной стадии и появление первых двигательных нарушений только после дегградации большинства тел дофаминергических (ДА-ерги-

ческих) нейронов в черной субстанции и аксонов в стриатуме, что приводит снижению уровня дофамина (ДА) в стриатуме на 60–70%. Целью данной работы был поиск механизмов нейропластичности, направленных на предотвращение двигательных нарушений на досимптомной стадии, и триггеров перехода досимптомной стадии в в симптомную. Для этого на разработанных нами моделях БП (Ugrumov et. al., 2011) была дана оценка функционального состояния сохранившихся ДА-ергических нейронов и дофаминовой нейротрансмиссии по следующим показателям: активность тирозингидроксилазы (ТГ), экспрессия гена ТГ, содержание ТГ, спонтанное и стимулированное выделение ДА (слайсы), обратный захват ДА (слайсы), экспрессия генов и активность MAO A и MAO B. Было показано, что моторные нарушения не проявляются на досимптомной стадии благодаря активации таких механизмов нейропластичности ДА-ергических нейронов как: увеличение активности ТГ, повышение спонтанного и стимулированного выделения ДА, снижение активности MAO B. Более того, доказано, что ДА в стриатуме синтезируется не только в аксонах ДА-ергических нейронов, но и в неДА-ергических моноферментных нейронах, содержащих по одному из ферментов синтеза – ТГ или декарбоксилазу ароматических L-аминокислот, в кооперации. На симптомной стадии, несмотря на поддержание уровня синтеза ДА в выживших ДА-ергических нейронах на контрольном уровне и усиление кооперативного синтеза ДА в моноферментных нейронах, межклеточная концентрация ДА снижается, что и приводит к возникновению моторных нарушений. Основными триггерами этого являются снижение спонтанного и стимулированного выделения ДА и увеличение активности MAO A. Используемые в данной работе модели доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона могут применяться для разработки превентивной фармакотерапии, направленной на активацию компенсаторных механизмов и подавление триггеров моторных нарушений.

Работа поддержана ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» Минобрнауки России (уникальный идентификатор проекта RFMEFI60414X0073).

Угрюмов Михаил Вениаминович
Институт биологии развития
им. Н.К. Кольцова РАН
119334 Москва, ул. Вавилова, 26
E-mail: tugrumov@mail.ru

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ)

Н. З. Клюева

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

Механизмы формирования артериальной гипертензии – это комплексная проблема, в которую вовлечены молекулярные, клеточные и системные физиологические механизмы регуляции. В многолетних исследованиях Лаборатории экспериментальной и клинической кардиологии было показано, что некоторые формы гипертонической болезни и спонтанная гипертензия у некоторых линий крыс (крысы линии SHR и др.) формируются в условиях депривации кальция в диете и питьевой воде. Это позволило выделить «кальций-зависимые» формы артериальной гипертензии. Поэтому первые исследования таких форм артериальной гипертензии были сфокусированы на нарушениях в работе сердечно-сосудистой системы (ССС) и механизмах формирования повышенного тонуса мышечной стенки сосудов.

В 1989 году группой Панга был обнаружен паратиреоидный гипертензивный фактор (ПГФ), циркулирующий в крови (у людей, и у крыс со спонтанной гипертензией), который вызывал устойчивое и длительное (по сравнению с остальными вазопрессорами) повышение сосудистого тонуса, сердечного выброса и других показателей функционирования ССС. Выяснилось, что особые свойства ПГФ, как вазопрессора, определяются взаимодействием с адренорецепторами как периферическими, так и, возможно, в ЦНС. То, что патогенез такой формы артериальной гипертензией связан с уровнем поступления экзогенного кальция в организм, указывает на его сопряжённость с изменениями обмена кальция в клетке. Действительно, у крыс линии SHR были обнаружены генетически детерминированные нарушения обмена кальция, связанные с изменением трансмембранного транспорта ионов кальция, освобождения и обратной закачки их во внутриклеточные депо, что суммарно ведёт к росту концентрации несвязанных ионов кальция в цитозоле. При этом активируются кальций-зависимые каскады передачи внутриклеточного сигнала, что неизбежно приводит к молекулярным перестройкам в клетках различных систем и тканей.

В таких условиях могут запускаться различные ферментные системы, что приводит к выраженным изменениям функционирования клеток в разных органах и тканях и за пределами ССС, например, ЦНС и почки. Это может привести к формированию не только гипертонической болезни, но и других, например, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (СДВГА), диабета II типа, и других заболеваний. В настоящее время накоплено достаточно доказательств, что важную роль при этом играет уровень поступления кальция

в организм, зависящий от многих экологических факторов, что свидетельствует о причинно-следственной связи этих явлений. Широкое распространение этих заболеваний в областях с маломинерализованной питьевой водой требует разработки надёжных методов ранней диагностики и профилактики заболеваний такого типа.

Вышеописанные изменения приводят к активизации протеинкиназы С. Поэтому, оценивая изменения обмена белков-мажорных субстратов этого фермента (NAP-22, MARCKS, GAP-43) по уровню экспрессии мРНК этих белков и их содержания в клетках, особенно в раннем постнатальном онтогенезе, можно выявить проявления генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетках, что решает проблему диагностики и профилактики путём минерализации питьевой воды.

*Клюева Наталья Зиновьевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: kardio_lab@mail.ru*

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ЯЗВООБРАЗОВАНИЕ
В ЖЕЛУДКЕ, ИНДУЦИРОВАННОЕ ИНДОМЕТАЦИНОМ

О. П. Комкова, О. Ю. Морозова

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

В наших предыдущих работах было показано, что однократное введение кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) защищает слизистую оболочку желудка от образования эрозий, индуцированных индометацином. Цель настоящей работы заключалась в исследовании эффектов хронического стресса на эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка, возникающие после введения индометацина, и влияния КРФ на образование этих эрозий. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Доули (масса тела в начале экспериментов 220–230 г). Крыс ежедневно подвергали иммобилизации на 1 час в течение 14 дней. Для иммобилизации использовали пластиковые пеналы с двумя различными диаметрами, что позволяло создавать умеренную и жесткую иммобилизацию. В качестве контроля использовали крыс, которые не подвергались хроническому стрессу. На 15-й день после начала иммобилизации для индуцирования эрозий в желудке вводили индометацин в дозе 35 мг/кг (подкожно), предварительно голодавшим в течение 24 часов крысам. Через 4 часа после введения индометацина крыс декапитировали и оценивали образование эрозий в желудке, уровень кортикостерона и глюкозы в крови, массу тимуса, надпочечников и селезенки. Массу тела крыс измеряли

в течение всего эксперимента. Для исследования гастропротективного действия КРФ в условиях хронического стресса, в специальной серии экспериментов однократно вводили КРФ или его растворитель – физиологический раствор в однократной дозе 2,5 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, за 30 минут до индометацина хронически стрессированным или контрольным крысам. Согласно полученным данным, ежедневно предъявляемый жесткий хронический стресс в течение 1 часа приводил к уменьшению площади эрозий, индуцированных индометацином. Однако ежедневное стрессирование в течение 1 часа умеренной иммобилизацией не влияло на образование эрозий в слизистой оболочке желудка после введения индометацина. Следует отметить, что удлинение ежедневного стрессирования умеренной иммобилизацией до 4 часов также не влияло на образование эрозий, индуцированных индометацином. Введение КРФ перед индометацином не оказывало влияния на площадь эрозий как у контрольных крыс, так и у хронически стрессированных животных. Таким образом, хронический стресс (1-часовая иммобилизация в течение 14 дней) приводил к ослаблению ulcerогенного действия индометацина только в случае жесткой иммобилизации крыс. Хронический стресс не влиял на гастропротективное действие экзогенного КРФ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-15-00790).

*Морозова Ольга Юрьевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: olga_morozova_68@mail.ru*

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Ю. К. Комлева, Я. В. Горина, О. Л. Лопатина, А. Н. Шуваев,
В. В. Волкова, Н. А. Малиновская, А. И. Черных, А. Б. Салмина

*Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого*

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется активацией астроцитов (астроглиоз и реактивный астроглиоз) и микроглии, усилением отложения β -амилоида вследствие хронического нейровоспаления, нарушением обмена веществ, митохондриальной дисфункцией и энергодифицитом, запуском окислительного стресса, нарушением гомеостаза кальция и индукции апоптоза (Scuderi C., et al., 2013).

Роль астроцитов в патогенезе БА может быть охарактеризована следующими механизмами, в том числе и участием в механизмах развития нейровоспаления; участием в механизмах репаративного нейрогенеза, а также нейрогенеза, ассоциированного с реализацией когнитивных функций и запоминания (Salmina A. et al. 2009).

Цель исследования: Изучить молекулярные механизмы, контролирующие эффективность нейрогенеза, при развитии воспаления, ассоциированного с нейродегенерацией, а также влияния фактора обучения, в частности, исследовать NLRP3-, опосредованные механизмы регуляции активности астроцитов при экспериментальной болезни Альцгеймера, зависимость проявлений нейродегенерации от характера активации астроглии и дисрегуляции нейрогенеза при нейровоспалении.

Методы исследования: Животные. Крысы линии Wistar, самцы, в возрасте 7 месяцев. Опытная группа (экспериментальная болезнь Альцгеймера – БА) (после введения β -амилоида 1–42 (Sigma-Aldrich, USA) в СА1-зону гиппокампа билатерально по 5 мкл по стереотаксическим координатам ML \pm 2,2 мм, в AP -3,0 мм. DV -2,8 мм (Li X. et al., 2011), контрольная группа ложно-оперированных животных (ЛО) (после введения растворителя для бета-амилоида – фосфатно-солевого буфера (Sigma-Aldrich, USA)). Для изучения инфламмасом в клетках глиальной природы использовали методы непрямой иммуногистохимии на свободно плавающих срезах.

Соответствие нормам законодательства. Исследования на животных проводятся в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС).

Результаты: Таким образом, мы показали, что экспрессия NLRP1 и NLRP3 характерна для клеток нейрогенных ниш и астроцитов в норме и при развитии экспериментальной болезни Альцгеймера. Минимальный уровень экспрессии и отсутствие ее чувствительности к действию обучения как фактора, стимулирующего нейрогенез, характерен для стволовых клеток и прогениторных клеток. Увеличение экспрессии инфламмасом в нейробластах и мигрирующих клетках, снижение экспрессии инфламмасом в активно пролиферирующих клетках сопровождает процессы обучения.

Работа выполнена при поддержке гранта президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

*Комлева Юлия Константиновна
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
E-mail: yuliakomleva@mail.ru*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЧАСТОТНОГО ПОДХОДА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

С. А. Коскин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ
Санкт-Петербург

При использовании пространственно-частотного подхода в процессе визометрии единицами измерения различительной способности глаза являются циклы на угловой градус (цикл/град). Во многих зарубежных и отечественных статьях и монографиях остроту зрения выражают в цикл/град, при этом считается, что десятичной остроте зрения 1.0 соответствует пространственная частота 30 цикл/град. Однако это справедливо только для решетчатых оптопов, имеющих прямоугольный профиль оптической плотности.

Измерения остроты зрения имеют два порога – порог распознавания и порог обнаружения тестовых изображений. Пороги определяются угловыми размерами стимулов или дистанцией распознавания. Методы цифровой обработки изображений – иконки позволили создать фигуры нового типа «исчезающие» – дистанции обнаружения и распознавания которых совпадают. Обычно это фигуры со сложным контуром. В нашей работе проведен анализ оптических свойств фигур с различными оптическими профилями контуров. Измерены дистанции распознавания «исчезающих» фигур. Показана зависимость дистанции распознавания «исчезающих» фигур с различным профилем оптической плотности от пространственных и пространственно-частотных характеристик стимула. Создана Тест-карта для определения остроты зрения, состоящая из зрительных тест-объектов в виде контурных колец Ландольта с разноразмерными разрывами, размещенных на сером фоне, имеющем оптическую плотность, равную среднему значению между светлыми и темными контурами. Проведенные исследования показали, что оптоповы одинакового геометрического размера, но с различными пространственно-частотными характеристиками распознаются на разных дистанциях и с различной степенью разброса дистанции распознавания, что позволяет применить их для более точного определения величины остроты зрения в клинической практике.

На основе применения пространственно-частотного подхода в визометрии нами разработана методика определения остроты зрения по верхней граничной частоте. Для определения верхней граничной частоты как контрольного исследования остроты зрения нами была разработана компьютерная программа визометрии на основе использования решетчатых стимулов, имеющих синусоидальный профиль оптической плотности. Решетчатые стимулы, имеющие максимальный контраст, предъявлялись на мониторе компьютера в двух ориентациях (вертикальной и горизонтальной) в случайном порядке. При исследовании контраст решетчатых стимулов оставался неизменным (1,0), а пространственная частота решетки плавно изменялась от высоких частот

(40 цикл/град) к низким (до 0,4 цикл/град). Испытуемых располагали на расстоянии 3 м от монитора и предлагали нажать на кнопку мышки в момент (при достижении стимулами определенной пространственной частоты) различения ориентации полос на экране монитора. Результаты исследования регистрировали в циклах на градус отдельно для полос вертикальной и горизонтальной ориентаций. Величину верхней граничной частоты в цикл/град, полученную с помощью данной методики, сравнивали с остротой зрения, измеренной по оптоповам Ландольта.

Исследование проводили в условиях клиники на 40 испытуемых (79 глаз), имеющих различную остроту зрения (от 0.02 до 2.0) и возраст (в диапазоне от 16 до 80 лет, в среднем – 31 год). В группу испытуемых были включены здоровые лица, а также пациенты с заболеваниями органа зрения, приводящими к снижению остроты зрения для дали. Исследование проводили с оптимальной очковой коррекцией. Средняя величина остроты зрения в ходе проведенного исследования составила 0.88 ± 0.07 , а средняя верхняя граничная частота в выборке составила 23.43 ± 1.18 цикл/град. Коэффициент соотношения между этими величинами составил 27 (округленно 30). Средняя величина пространственной частоты для вертикальных стимулов составила 23.29 ± 1.19 , а для горизонтальных 23.56 ± 1.20 цикл/град. Между величинами верхней граничной частоты, полученными для горизонтальных и вертикальных полос, статистически значимого различия отмечено не было ($P > 0.05$). Статистический анализ показал наличие сильной статистически значимой корреляционной связи между показателями остроты зрения по таблицам с кольцами Ландольта и величиной верхней граничной частоты, полученной в ходе исследования с использованием разработанной программы ($K = 0.88$).

Как известно, за единицу остроты зрения принят угол разрешения в 1 мин и все последующие расчеты для измерений исходят именно из этой величины. При использовании в целях визометрии решетчатых стимулов с прямоугольным профилем (таких, например, как штрих-миры Б.Л.Поляка) угловая величина белых пробелов между черными полосами в таблице для остроты зрения 1.0 должна соответствовать 1 угл. мин. То есть ширина черной полосы, так же как и белой, должна соответствовать 1 угл. мин. Соответственно, один цикл, состоящий из черной и белой полос, соответствует 2 угл. мин, а в угловом градусе размещается 30 таких циклов: $60 \text{ мин} / (2 \times 1 \text{ мин}) = 30 \text{ цикл/град}$. Следовательно, при использовании штрих-мир с прямоугольным профилем оптической плотности, остроте зрения 1.0 соответствует угловая величина, равная 1 угл. мин, или пространственная частота 30 цикл/град. Для штрих-мир с угловой величиной между черными полосками равной 2 угл. мин и предназначенной для измерения остроты зрения 0.5 пространственная частота будет составлять 15 цикл/град. Полученное нами соотношение между верхней граничной частотой решетчатых стимулов, имеющих синусоидальный профиль оптической плотности и остротой зрения, которое составило 27:1, практически совпадает с расчетными данными для прямоугольного профиля (30:1). Таким образом, при определении верхней граничной частоты можно использовать решетки как

с синусоидальным, так и с прямоугольным профилем оптической плотности. По величине верхней граничной частоты можно рассчитать ожидаемую остроту зрения в условных единицах.

При анализе полученных результатов был замечен разброс показателей верхней граничной частоты при одной и той же остроте зрения у разных испытуемых. Несмотря на то, что изменение пространственной частоты предъявляемых стимулов происходило очень плавно, на результаты исследования, оказывал влияние временной фактор. При проведении визометрии по таблицам пациент, как правило, имеет достаточный запас времени, чтобы определить направление разрыва в кольце Ландольта. Для принятия решения о различимости полосчатых оптотипов, предъявляемых на мониторе, при постоянном плавном понижении пространственной частоты испытуемым требовалось разное время, и нажатие на кнопку осуществлялось только в случае уверенности испытуемого в ответе.

В то же время отмечена определенная зависимость между изученным нами соотношением при различной патологии органа зрения. Так, например, некоторые испытуемые с макулодистрофией показывали более низкую остроту зрения по кольцам Ландольта, по сравнению с расчетными данными, полученными на основе верхней граничной частоты. Можно предположить, что это свидетельствует о достаточно высоких функциональных резервах парамаккулярных участков сетчатки в отдельных наблюдениях.

Полученные результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что при применении пространственно-частотного подхода в визометрии появляются новые диагностические возможности.

*Коскин Сергей Алексеевич
Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова МО РФ
Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6
E-mail: eyemillennium@mail.ru*

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕЗИИ: ОТ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВОГО АНАЛЬГЕТИКА

Б. В. Крылов

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

Новый механизм модуляции возбудимости мембраны ноцицептивного нейрона был обнаружен нами ранее (Крылов и др., 1999). Он открывает новые возможности управления активационным воротным устройством медленных

натриевых каналов (Nav1.8), ответственных за кодирование болевых сигналов. Активация опиоидоподобных рецепторов, связанных с этими каналами, может быть осуществлена рядом производных гамма-пирона. Одна из его производных, коленовая кислота, наиболее эффективно рецептор-опосредованно снижает потенциалочувствительность медленных натриевых каналов. Она стала лекарственной субстанцией разрабатываемого нами нового неопиоидного анальгетика «Аноцептина», успешно прошедшего первую фазу клинических исследований.

Функцию трансдуктора сигнала в обнаруженном нами механизме модуляции возбудимости мембраны ноцицептивного нейрона выполняет Na,K-АТФаза. Трансдуктор-опосредованная передача сигнала к воротному устройству медленных натриевых каналов была исследована с помощью низкоинтенсивного (нетеплового) инфракрасного (ИК) излучения CO₂-лазера. Установлено, что мишенью ИК-излучения в этом случае является молекула АТФ. Во время гидролиза она передает свою колебательную энергию Na,K-АТФазе, запуская ее трансдукторную функцию. Это, в свою очередь, ведет к снижению потенциалочувствительности медленных натриевых каналов и к купированию болевых сигналов, передаваемых в ЦНС. Новый физиотерапевтический метод купирования боли находится на стадии клинических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00440).

*Крылов Борис Владимирович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: krylov@infran.ru*

РОЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИ ВВЕДЕННЫХ СЕРТОНИНА И ХОЛЕЦИСТОКИНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ РЫБ

В. В. Кузьмина

*Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН
Борок, Ярославская область*

В последние десятилетия особое внимание уделяется изучению центральных механизмов пищевого поведения рыб. При этом схемы регуляции, как правило, базируются на данных, касающихся лишь количества потребленной пищи, и не учитывают сложного процесса пищевого поведения. Цель работы – исследовать влияние периферически введенных серотонина (5-НТ) и холецистокинина (ХЦК) на пищевое поведение рыб. Проведено несколько серий экспериментов по влиянию внутрибрюшинных и внутримышечных инъекций

5-НТ (10 мкг/г массы тела) и ХЦК (100 нг/г массы тела) на пищевое поведение молоди карпа *Cyprinus carpio* и обыкновенного карася *Carassius carassius*. Установлены различия в характере изменения двигательных характеристик рыб под влиянием 5-НТ и ХЦК. Время пребывания исследованных видов рыб в стартовом отсеке после введения 5-НТ, как правило, достоверно увеличивается по сравнению с контролем на 20–30%, время достижения кормового пятна – на 30–40%. Изменение двигательных характеристик во времени, как правило, носит колебательный характер и сохраняется на протяжении нескольких суток. После введения ХЦК величины указанных показателей обычно достоверно не изменяются по сравнению с контролем. Рацион через 1 час после введения 5-НТ в разных сериях опытов уменьшается на 40–55%. Затем наблюдается постепенное восстановление величины *R*. После введения ХЦК рацион снижается в меньшей степени – максимум на 35% по сравнению с интактными рыбами. При этом максимальное снижение может наблюдаться через 5 часов после введения препарата. Уменьшение рациона в обоих случаях кратковременно и, как правило, через сутки возвращается к норме. Эти и другие сведения позволили дополнить схему пищевого поведения рыб (Павлов, Касумян, 1998) данными по физиологии питания. Показано, что рецептивная фаза (фаза готовности к проявлению пищевого поведения) и фаза пищевого возбуждения обусловлены сигналами, исходящими от interoцепторов желудочно-кишечного тракта и различных тканей, сигнализирующих в ЦНС о состоянии резервов. На стадии поиска пищи происходит интеграция сигналов из периферии о состоянии ЖКТ и метаболизма, а также экстракорпоральных сенсорных систем. После реализации консуматорного акта, а также поступления пищи в желудочно-кишечный тракт и ее деполимеризации, информация от механорецепторов стенки желудка или проксимальной части кишки (у безжелудочных рыб) и хеморецепторов поступает в ЦНС. ХЦК, по-видимому, действует через афференты *n. vagus*, 5-НТ – через серотонинергические нервные волокна. После этого наступает фаза покоя. Таким образом, 5-НТ и ХЦК, подавляя интенсивность питания, прямо и опосредованно включены в сеть периферических механизмов регуляции пищевого поведения рыб. В отличие от ХЦК 5-НТ действует на локомоторные реакции рыб.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00248).

Кузьмина Виктория Вадимовна
Институт биологии внутренних вод
им. И.Д. Папанина РАН
152742 п. Борок Ярославской обл.
E-mail: vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru

РЕЗЕРВЫ ПЛАСТИЧНОСТИ МОЗГА ПРИ ГИПОКСИИ И ГИПЕРКАПНИИ

В. А. Кульчицкий

*Институт физиологии НАН Беларуси
Минск, Беларусь*

В опытах на срезах гиппокампа крысят осуществляли внеклеточную стимуляцию подпороговыми импульсами (15–30 мкА, 100–300 мкс, межстимульный интервал 10 мс) структур в *stratum radiatum* на границе областей СА1–СА3. Регистрировали в СА1-области популяционные спайки в *stratum pyramidale* и возбуждающие постсинаптические потенциалы в *stratum radiatum*. Многократное моделирование гипоксии и гипокапнии систематически сопровождалось блокадой формирования вызванных ответов в гиппокампе, несмотря на увеличение интенсивности раздражения. Во второй серии опытов акцентировали внимание на популяциях клеток вентральной поверхности ствола головного мозга, участвующих в поддержании дыхательного гомеостаза.

В экспериментальных условиях (опыты на белых крысах) и при обследовании пациентов совместно с сотрудниками Республиканского научно-практического центра оториноларингологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь проведено определение чувствительности хеморецепторов мозга к гиперкапническому стимулу. В острых опытах на наркотизированных крысах осуществляли блокаду межнейронных коммуникаций в области вентральной поверхности продолговатого мозга с помощью лидокаина (0,1–1,0%; 50 мкл), что сопровождалось остановкой дыхания и нарушением сердечной деятельности. Ингаляция карбогена (95% O₂ и 5% CO₂) ассоциировалась с уменьшением продолжительности апноэ. В процессе наблюдения 19 пациентов при кратковременном (3–4 минуты) моделировании возвратного дыхания (гипероксическая газовая смесь с прогрессивно нарастающим СО₂) сопоставляли параметры легочной вентиляции с результатами обследования 11 здоровых добровольцев. У всех обследуемых с синдромом обструктивного апноэ во сне установлено ослабление чувствительности хеморецепторов мозга к избытку углекислого газа в организме, то есть, признаки нивелирования резервов пластичности мозга в центрах контроля витальных функций. Следовательно, у пациентов с усиливающимися во сне обструктивными явлениями в воздухоносных путях целесообразно определять также функциональное состояние центральных механизмов генерации дыхательного ритма с целью инициации по показаниям терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение внезапной остановки дыхания во сне как периферического, так и центрального происхождения.

Работа выполнена в рамках проектов РФФИ (грант № 12-04-90033-Бел а) и БРФФИ (грант № Б12Р-047) сотрудниками Института физиологии НАН Беларуси, Казанского физико-технического института КазНЦ РАН, Казанского фе-

дерального университета – С.Г. Пашкевич, Х.Л. Гайнутдинов, Т.А. Семёник, Г.Г. Яфарова, В.В. Андрианов, В.С. Июдин, С.В. Юртаева.

Кульчицкий Владимир Адамович
Институт физиологии НАН Беларуси
Республика Беларусь
220072 Минск, ул. Академическая, 28
E-mail: vladi@fizio.bas-net.by

РОЛЬ V_{1b} -РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА В ЭКСКРЕЦИИ ИОНОВ КАЛИЯ ПОЧКОЙ

А. В. Кутина

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

Вазопрессин участвует в регуляции транспорта катионов в клетках канальцев почки, влияет на секрецию калия (Alpern, Hebert, 2008) в дистальном сегменте нефрона. Данные об участии подтипов вазопрессиновых рецепторов (V_{1a} , V_{1b} , V_2) в этом процессе противоречивы (Amorim et al., 2004). Ранее нами было показано, что аналог вазопрессина [дезамино-Цис¹, Арг⁴]-вазотонин (дААВТ), по структуре близкий к агонисту V_{1b} -рецепторов (Pena et al., 2007), обладает калийуретическим действием (Кутина и др., 2012). V_{1b} -рецепторы в почке локализованы в дистальных канальцах нефрона и начальных отделах собирательных трубок (Saito et al., 2000; Gozdz et al., 2002), функция этих рецепторов в почке неизвестна. Цель работы состояла в исследовании влияния блокады V_{1b} -рецепторов на калийуретическое действие дААВТ и сопоставлении эффекта дААВТ и V_{1b} -агониста.

Эксперименты проводили на самках крыс линии Вистар с массой тела 150–220 г в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными. Агонист V_{1b} -рецепторов ([дезамино-Цис¹, Лей⁴, Лиз⁸]-вазопрессин, Bachem, Швейцария) и дААВТ (СПбГУ, Россия) растворяли физиологическим раствором (0.1–1.0 мг/кг в 1 мл), антагонист V_{1b} -рецепторов (неливаптан, Axon MedChem, США) – 60%-м раствором DMSO (5 мг/кг в 0.25 мл), и вводили внутримышечно и внутривентриально, соответственно. Животных на 4 часа помещали в клетки-пеналы для сбора мочи при произвольных мочеиспусканиях. Кровь у крыс забирали из сонной артерии под нембуталовым наркозом (45 мг/кг внутривентриально) в контроле и через 30 минут после инъекции дААВТ. Концентрацию альдостерона в плазме крови измеряли с помощью набора для иммуноферментного анализа («Enzo Life Science», США). Концентрацию натрия и калия в моче определяли на двухканальном пламенном фотометре «Sherwood-420» (Великобритания), в сыво-

ротке крови – ионоселективным методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Чехия). Данные представлены в виде $M \pm m$. Сравнение групп проводили с использованием *t*-теста с поправкой Бонферрони, $p < 0.05$ считали статистически значимым.

Инъекция крысам дААВТ в дозе 0.5 мг/кг привела к росту экскреции почкой ионов калия (0.87 ± 0.08 ммоль/кг за 2 часа, в контроле – 0.28 ± 0.04 ммоль/кг, $p < 0.05$), но не натрия. При действии пептида уровень калия в крови (4.6 ± 0.1 мМ при 4.7 ± 0.1 мМ в контроле, $p > 0.05$), и концентрация альдостерона (216 ± 26 нг/л по сравнению с 199 ± 27 нг/л на 30-й минуте эксперимента, $p > 0.05$) не изменились. На фоне действия антагониста V_{1b} -рецепторов дААВТ вызывал менее выраженный калийурез, экскреция ионов калия составила 0.37 ± 0.04 вместо 0.66 ± 0.08 ммоль/кг за 2 часа эксперимента ($p < 0.05$). Введение крысам агониста V_{1b} -рецепторов в дозах 0.1–0.25 мг/кг не влияло на экскрецию катионов, в дозе 0.5 мг/кг – значимо увеличивало выведение ионов калия. Калийурез при действии V_{1b} -агониста достигал пика в течение первого часа эксперимента, эффект сохранялся в течение 1.5–2 часов. За 2 часа опыта V_{1b} -агонист увеличивал экскрецию ионов калия на 90% по сравнению с контролем (с 0.21 ± 0.08 до 0.40 ± 0.06 ммоль/кг, $p > 0.05$). Агонист V_{1b} -рецепторов, как и аналог вазопрессина дААВТ, оказывал на почку селективное калийуретическое действие – выведение ионов натрия не изменилось, т.е. стимуляция вазопрессиновых рецепторов этого типа избирательно усиливает выведение ионов калия. Таким образом, в нашей работе впервые получены прямые экспериментальные доказательства участия V_{1b} -рецепторов в селективной регуляции ионного транспорта в почке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-04-00990) и Программы ОФН РАН.

Кутина Анна Вячеславовна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. М. Тореца, 44
E-mail: kutina_anna@mail.ru

DISRUPTION OF CALCIUM HOMEOSTASIS IN NEURONS INDUCED BY BROMINATED FLAME RETARDANT TETRABROMOBISPHENOL A

Jerzy W. Łazarewicz, Dominik Diamandakis, Elżbieta Ziemińska, Elżbieta Salińska
Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences
Warsaw, Poland

Tetrabromobisphenol A (TBBPA) is a brominated flame retardant, which has been used in huge amounts by the electronics, textile and construction industries.

The *in vivo* TBBPA toxicity has been disputed; still there is abundant evidence for its *in vitro* neurotoxicity which may be mediated by increases in intracellular Ca^{2+} concentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Here we studied involvement of ryanodine and NMDA receptors (RyRs & NMDARs, respectively) in TBBPA-evoked increases in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ and cytotoxicity in primary cultures of rat cerebellar granule cells (CGC). CGC were acutely challenged with TBBPA at low μM concentrations and survival was assessed after 24 h. Accumulation of ^{45}Ca was measured, and changes in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ and plasma membrane potential were evaluated with fluorescent probes. The NMDARs and RyRs antagonists, 0.5 μM MK-801 and 200 μM ryanodine co-administered with 2.5 μM bastadin 12 were used. The results showed that TBBPA concentration-dependently increases ^{45}Ca uptake and $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in CGC, depolarizes the cells and reduces their viability. MK-801 completely prevented TBBPA-induced ^{45}Ca uptake. MK-801 or bastadin 12 with ryanodine applied separately partially reduced rise in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ and decreased TBBPA toxicity, pointing to a role of both, NMDARs and RyRs in TBBPA-induced disruption of Ca^{2+} homeostasis and cytotoxicity in neurons. Combination of NMDAR and RyR inhibitors, which completely prevented TBBPA-induced increases in $[\text{Ca}^{2+}]_i$, only partially reduced its cytotoxicity, which revealed a Ca^{2+} -independent portion of TBBPA toxicity. We studied also effects of TBBPA on binding of tritium-labeled MK-801, glutamate and glycine to isolated rat brain cortical membranes. TBBPA potentiated $[\text{^3H}]$ MK-801 binding (maximal effect at 20 μM), indicating activation by TBBPA of the NMDAR channels in the cell-free systems. TBBPA had no significant effect on $[\text{^3H}]$ glycine binding, and at $>5 \mu\text{M}$ concentration inhibited $[\text{^3H}]$ glutamate binding. Since experiments in CGC demonstrated TBBPA-induced depolarization of the cells, we suggest that TBBPA-evoked activation of NMDARs may partially result from depolarization-induced facilitation of the NMDAR channel opening, although a direct interference of TBBPA with NMDARs is also possible.

Supported by the Polish National Research Centre grant no. 2012/05/B/N27/03225.

*Lazarewicz Jerzy W.
Department of Neurochemistry
Mossakowski Medical Research Centre
Polish Academy of Sciences
Poland, 02-106 Warsaw, Pawinskiego, 5
E-mail:*

ГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ АНАЛОГОВ КРЕАТИНА ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА

М. В. Ленцман, В. Н. Шуваева, А. И. Артемьева,
О. П. Горшкова, Д. П. Дворецкий

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

В наших предыдущих исследованиях (Lensman et al., 2006) нами было показано защитное действие нативного креатина при глобальной ишемии мозга при его долгосрочном введении в желудочки головного мозга. В дальнейших работах с аналогами креатина и фосфокреатина, химически модифицированными в направлении улучшения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), было показано их проникновение через ГЭБ *in vivo* (Balestrino M., Lensman M., Parodi M. et al., 2002), и их нейропротекторное действие при парентеральном введении на моделях глобальной (Lensman et al., 2006; Муровец и др., 2006) и фокальной ишемии головного мозга у крыс (Lensman et al., 2011; Ленцман и др., 2009; Муровец, 2007). Защитное действие аналогов проявлялось как в профилактическом (до ишемии), так и лечебном (на разных сроках после ишемии) режимах применения препаратов.

Основным механизмом нейропротекторного действия креатина и его аналогов является их способность повышать энергетические резервы ткани мозга. Применение аналогов фосфокреатина на поздних сроках после ишемии (то есть вне временного окна их эффективности для предотвращения энергетического провала) приводило к существенному уменьшению, но не устранению их защитного действия. Вместе с этим фактом, собственные предварительные и литературные данные позволяют предполагать наличие дополнительного – гемоциркуляторного – механизма противоишемического действия аналогов фосфокреатина.

В настоящей работе у крыс, перенесших ишемию мозга, нами была проведена оценка локального кровотока в коре головного мозга (ультразвуковая компьютеризированная доплерография), регистрация параметров микроциркуляции (прижизненная видео-микроскопия) и оценка реологических свойств крови животных на фоне применения аналога фосфокреатина.

На фоне применения препарата показано частичное восстановление нормальной реактивности пиальных сосудов, частичное устранение двухфазного изменения периферического сосудистого сопротивления, и нормализация реологических параметров на разных сроках после ишемии мозга.

*Ленцман Михаил Валерьевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: MLensman@yandex.ru*

УЧАСТИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЯХ ОРГАНИЗМА

Г. И. Лобов, М. Н. Панькова

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

Лимфатическая система выполняет в организме разнообразные функции. Их осуществление затрудняется или становится невозможным при нарушении ее основной функции – транспортной. Лимфатическую систему принято рассматривать как самостоятельную с ее специфическими морфологическими и физиологическими особенностями, но в то же время она представляет собой вторую (параллельно венозной) систему оттока избытка жидкости из тканей и возврата ее в кровеносную систему.

Цель работы: исследовать транспортную функцию лимфатической системы при электростимуляции нервных окончаний и действии гормонов, регулирующих водно-электролитный баланс: антидиуретического гормона (вазопрессина) и предсердного натрийуретического пептида.

Методика исследования: объектом исследования были выносящие брыжеечные лимфатические сосуды (ЛС) быка диаметром 1,5–2,0 мм, из которых вырезали кольца шириной 2 мм и брыжеечные лимфатические узлы (ЛУ), из капсулы которых вырезали полоски шириной 3 мм и длиной 15 мм. Препараты помещали в термостатируемую камеру, через которую непрерывно протекал оксигенированный физиологический солевой раствор с температурой $37 \pm 0,2$ °С. Регистрацию сократительной активности препаратов проводили с помощью датчика FORT-10 с последующей обработкой информации в программах «Labmaster» и «Microsoft Excel».

Результаты: Электростимуляция ЛС и ЛУ с параметрами, возбуждающими только нервные окончания в препаратах (40 В, 16 Гц, 0,5 мс, длительность серии импульсов 30 с), приводила к выраженному повышению уровня тонического напряжения и увеличению частоты фазных сокращений ЛС и ЛУ. Предварительное введение в раствор фентоламина приводило к снижению частоты фазных сокращений при электростимуляции объектов, а добавление блокаторов нейрокининовых рецепторов NK1 и NK3 (L703606 и SB222200 соответственно) сопровождалось значительным снижением величины тонической реакции ЛС и ЛУ на электростимуляцию.

Вазопрессин ([Arg⁸]-Vasopressin acetate salt, Sigma-Aldrich) в концентрациях 50–100 нМ/л приводил к увеличению частоты фазных сокращений ЛС и ЛУ. Повышение концентрации вазопрессина выше 100 нМ/л сопровождалось значительным увеличением тонуса гладких мышц ЛС и ЛУ.

Предсердный натрийуретический пептид (Atrial Natriuretic Peptide rat, Sigma-Aldrich) (ПНП) в концентрациях 1–20 нг/мл вызывал дозозависимое уменьшение амплитуды и урежение ритма фазных сокращений гладких мышц ЛС и ЛУ. Повышение концентрации ПНП до 50 нг/мл сопровождалось сни-

жением тонического напряжения препаратов. ПНП в концентрации 100 нг/мл приводил к подавлению фазных сокращений и длительному выраженному снижению тонуса гладких мышц ЛС и ЛУ. Показано, что ПНП-индуцированная релаксация ЛС и ЛУ является эндотелий-независимой, эффект ПНП реализуется за счет стимуляции образования в миоцитах цГМФ.

Выводы: Лимфатическая система принимает участие в адаптации организма в экстремальных ситуациях. В стрессовых ситуациях и при уменьшении объема внеклеточной жидкости лимфатическая система обеспечивает быстрое поступление в кровеносное русло значительного объема лимфы и таким образом способствует повышению артериального давления. При гиперволемии лимфатические ЛС и ЛУ под влиянием натрийуретического пептида расслабляются, их объем увеличивается, что позволяет ограничить или приостановить приток лимфы в кровеносную систему и стабилизировать объем циркулирующей крови.

Лобов Геннадий Иванович

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: gilobov@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *Tas1r3* НА ПРЕДПОЧТЕНИЯ САХАРОЗЫ И НЕКАЛОРИЙНЫХ ПОДСЛАСТИТЕЛЕЙ У МЕЖЛИНЕЙНЫХ ГИБРИДОВ МЫШЕЙ

Е. А. Лукина, Е. А. Созонтов, Л. В. Силин, В. О. Муровец

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

Установлено, что ген вкусовой чувствительности к сладким веществам *Tas1r3*, кодирующий мембранный рецепторный белок T1R3, влияет на предпочтение калорийных и некалорийных подсластителей, глутамата натрия и отчасти этанола у грызунов и человека. Описано несколько аллельных вариантов данного гена, которые фенотипически проявляются в разном уровне предпочтения сладких веществ. В частности, у мышей описано два варианта локуса *Sac*, содержащего ген *Tas1r3*, а именно *Sac^b* и *Sac^d*, определяющих, соответственно, повышенное и пониженное предпочтение сахарина и других подсластителей. Основные данные об эффектах полиморфизма *Tas1r3* были получены на инбредных, ген-нокаутных и конгенных линиях мышей. Поскольку потребление сладких веществ имеет сложную генетическую структуру, точное экспериментальное обоснование полиморфного эффекта *Tas1r3* по отношению к остальному генотипу остается актуальным.

В проведенном исследовании сравнивалось предпочтение веществ, стимулирующих T1R3, у гибридов первого поколения (F1), полученных от самок инбредной линии 129P3/J (носители *Sac^d*) и самцов инбредной линии C57BL/6ByJ (*Sac^b*), либо самцов C57BL/6J-*Tas1r3^{tm1Rfm}* с делецией гена *Tas1r3* (*Sac^{null}*). У таких гибридов на фоне одинакового генотипа отличались лишь аллельные варианты локуса *Sac*. Для сравнений были использованы тест краткого доступа (использовался автоматизированный густометр «Davis MS-160») и длительный тест с произвольным выбором (так называемый 48-часовой двухбутылочный тест), в которых оценивалось потребление сахарозы, неметаболизируемых сахарозаменителей (сахарина, ацесульфам калия и сукралозы), а также этанола, хинина и глутамата натрия *per se* и в смеси с инозитолмонофосфатом.

F1-носители обеих аллелей *Sac^b* и *Sac^d*, в сравнении с *Sac^{null}*/*Sac^d* мышами, демонстрировали снижение порогов предпочтения как сахарозы, так и неметаболизируемых сахарозаменителей в обоих тестах. При этом группы не различались по порогам отвергания хинина; уровни потребления этанола и глутамата натрия *per se* и в смеси с инозитолмонофосфатом также были одинаковыми.

Полученные результаты подтверждают данные о влиянии полиморфизма гена *Tas1R3* на предпочтение сладкого вне зависимости от остального генотипа и указывают на доминирование более чувствительной его аллели (*Sac^b*) в отношении вкусового восприятия сахарозы и некалорийных подсластителей, но не растворов этанола и глутамата натрия.

Исследование поддержано грантами РФФИ (15-04-08671) и Национальных институтов здоровья США (NIH) R03DC8411540.

Лукина Екатерина Алексеевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: ecaterinalukina@yandex.ru

СОСТОЯНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ВОДНОГО БАЛАНСА ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОЙ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА И В УСЛОВИЯХ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

С. А. Лукина, Р. В. Трушников

Ижевская государственная медицинская академия

Проблема цереброваскулярной патологии стоит очень остро в современном мире. Ишемическое поражение мозга сопровождается высокой летальностью и инвалидизацией больных с нарушением когнитивных функций, выраженной неврологической симптоматикой и развитием дисрегуляторной нейросоматической патологии. Дисфункция системы внешнего дыхания в 22% случаев

является причиной летальных исходов ишемического инсульта и может проявиться развитием нейрогенного отека легких, застойной пневмонией. Установлено, что предшествующий, нелетальный для нейронов эпизод гипоксии делает мозговую ткань более устойчивой к последующей тяжелой ишемии. Однако если промежуток времени между эпизодами гипоксии незначителен, чувствительность к ишемии может, напротив, возрастать (Ohno, Watanabe, 1996). С целью установить роль прекодиционирования в механизмах дисрегуляции нереспираторных функций легких при острой церебральной ишемии были проведены экспериментальные исследования сурфактантной системы и водного баланса легких у ложнооперированных ($n=11$) и опытных ($n=20$) беспородных крыс-самцов через сутки после двусторонней окклюзии общих сонных артерий, а также в условиях прекодиционирования. Для прекодиционирования использовали модель нормобарической гипоксии, выполненной непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Было установлено, что через сутки от начала эксперимента (летальность 37%) в составе сурфактанта увеличилась фракция фосфолипидов ($p<0,01$), повысился индекс фосфолипиды/холестерин, возросло поверхностное натяжение бронхо-альвеолярных смывов, понизился индекс стабильности альвеол ($p<0,001$). Нарушение поверхностной активности сурфактанта могло быть связано с высокой интенсивностью свободно-радикальных реакций в легочной ткани, о чем свидетельствует увеличение содержания в ней первичных и вторичных продуктов липопероксидации ($p<0,01$). Изменения водного баланса легких в ранние сроки проявились органной гипергидратацией с увеличением объема жидкости в экстраваскулярном секторе ($p<0,01$). При острой ишемии мозга, моделируемой на фоне гипоксического прекодиционирования, летальность животных возросла и составила 53%. В составе сурфактанта также была увеличена фракция фосфолипидов, но поверхностное натяжение бронхо-альвеолярных смывов оставалось низким ($p<0,001$). Активность свободно-радикальных процессов в легочной ткани и интенсивность катаболических реакций в липидном обмене легких сохранялись на высоком уровне. Вместе с тем у выживших животных уменьшились явления гипергидратации легочной ткани, понизилось содержание общей и экстраваскулярной жидкости легких, однако эти показатели не достигли контрольных значений. Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что при незначительном временном промежутке между прекодиционирующим и ишемическим стимулом летальность животных возрастает, у выживших крыс дисрегуляторные изменения сурфактантной системы легких сохраняются, изменения водного баланса проявляются в меньшей степени.

Лукина Светлана Александровна
Ижевская государственная
медицинская академия
426034 Ижевск, Коммунаров, 281
E-mail: saluki@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ЧАСТЕРЕЧНОГО СОСТАВА ТЕКСТА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ

Е. Малахова, А. Ламминпя

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

Исследование особенностей окулomotorной активности при чтении текстов с различными характеристиками важно для нейрофизиологических процессов, отвечающих за обработку семантической и синтаксической информации, на процессы, обеспечивающие зрительное восприятие. В качестве целей данного исследования были выделены: (I) изучение наличия различий в характеристиках движений глаз при прочтении текстовых фрагментов со значительно различающимся частеречным составом; и, в случае их присутствия, (II) выделение признаков, необходимых для предсказания информации о текстовом фрагменте по параметрам окулomotorной активности читающего.

В эксперименте участвовало 13 испытуемых с нормальной остротой зрения. Средний возраст участников составил 30,2 лет (от 21 до 35 лет). Задачей каждого испытуемого было прочесть 15 текстовых фрагментов. В качестве стимулов были использованы текстовые фрагменты классической литературы, в которых разность между процентным содержанием интересующей части речи во фрагменте и средним значением этой величины в тексте составляет более среднеквадратичного отклонения (2 ско, 3ско и т.д.). Во время прочтения велась регистрация окулomotorной активности методом eye-tracking с помощью системы «Jazz Novo Standard» (Ober Consulting), с частотой дискретизации в 1000 Гц. Тексты предъявлялись при помощи LED-монитора с разрешением экрана 1920x1080. Анализ полученных результатов проводился при помощи статистических методов и алгоритмов машинного обучения. Для проверки гипотезы о влиянии частеречного состава на характеристики чтения был выбран метод классификации. Задача классификатора состояла в определении принадлежности текста к глагольной группе (тексты со значительным содержанием глаголов). В качестве классификаторов использовался алгоритм Random Forest, относящийся к деревьям принятия решений и предоставляющий в явном виде информацию о значимости отдельных переменных в задаче классификации, а также Support Vector Machine.

Результаты исследования показывают невозможность явного дифференцирования текстов на группы на основе какого-либо одного признака окулomotorной активности. Это может быть вызвано смешанным составом текстов, так как в любом фрагменте присутствуют все основные части речи. Тем не менее, при помощи алгоритмов классификации удалось достичь результатов определения группы фрагмента, существенно превышающих уровень случайного угадывания (F-мера = 0.7804878), что говорит о необходимости работы с многомерными данными для оценки окулomotorной активности. Наиболее важными признаками, определяющими высокое содержание глаголов в тексте,

являются изменения в количестве символов, захватываемых за одну саккаду, длительности, амплитуде и средней скорости саккады. При обработке данных учитывались индивидуальные особенности испытуемых.

*Ламминпя Айно Михайловна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: infran.visiolab@gmail.com*

ВЫБРОС СЕРОТОНИНА В МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ В ХОДЕ ВЫРАБОТКИ И РЕАЛИЗАЦИИ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ РЕАКЦИИ СТРАХА

О. Э. Марчук, Н. Б. Саульская

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

Медиальная префронтальная кора (мПК) является одним из высших центров внутримозговой системы страха, участвуя в формировании страха и в контроле его проявлений. Важную роль в функционировании мПК играет серотонинергическая иннервация этой структуры волокнами, приходящими из дорсальных ядер шва (дЯШ). Серотонин модулирует активность пирамидных нейронов и интернейронов мПК и влияет на синаптическую пластичность в мПК. В свою очередь, пирамидные нейроны мПК могут оказывать активационные (прямые) и тормозные (непрямые) влияния на нейронную активность серотонин-синтезирующих нейронов дЯШ, регулируя выброс серотонина в мПК. Цель работы заключалась в изучении изменений выброса серотонина в мПК в ходе выработки и реализации условно-рефлекторной реакции страха (УРС), моделирующей формирование и проявления страха. На крысах линии Спрег-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии показано, что выработка УРС (5 сочетаний условного сигнала – тона (1000 Гц, 10 с) и не избегаемого электрокожного раздражения (0.5 мА, 1 с) в условно-рефлекторной камере) сопровождается выбросом серотонина в межклеточное пространство мПК (максимум $-175 \pm 23\%$). Такой выброс наблюдался во время и после выработки УРС и он был достоверен относительно собственного фонового уровня серотонина перед выработкой ($F_{11,43}=5.2$; $p < 0.001$). Реализация УРС (5 предъявлений условного сигнала, но без электрокожного раздражения), проводимая через сутки после обучения, тоже сопровождалась выбросом серотонина в мПК, достоверным относительно собственного фонового уровня перед реализацией ($F_{7,32}=5.1$; $p < 0.001$). Такой условно-рефлекторный выброс серотонина во время реализации УРС, напоминающий выброс серотонина во время вы-

работки, сопровождался значительным ($84\pm 5\%$) замиранием животного (показатель страха), что свидетельствует о высокой выработке УРС, проявляющейся и на поведенческом и на нейрхимическом уровнях. Полученные данные свидетельствуют, что выработка и реализация УРС сопровождается активацией серотонинергической нейротрансмиссии в медиальной префронтальной коре. Для выяснения функционального значения такой активации, а также механизмов ее инициации необходимы дополнительные исследования.

Марчук Ольга Эдуардовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: nbs@infran.ru

ИНГИБИТОР Arp2/3-КОМПЛЕКСА СОЕДИНЕНИЕ СК-0944666 МОДУЛИРУЕТ ВЛИЯНИЕ ГЛУТОКСИМА НА ТРАНСПОРТ Na^+ В КОЖЕ ЛЯГУШКИ

А. В. Мельницкая, З. И. Крутецкая, С. Н. Бутов,
Н. И. Крутецкая, В. Г. Антонов

Санкт-Петербургский государственный университет

Кожа амфибий и другие изолированные эпителиальные системы являются классическими модельными объектами для исследования механизмов транспорта ионов через биологические мембраны. Ранее нами впервые было показано, что транспорт Na^+ в коже лягушки модулируется различными окисляющими агентами, такими как цистамин, цистин, окисленный глутатион (GSSG) и его синтетический аналог препарат глутоксим® (производство «ФАРМА-ВАМ», Санкт-Петербург). Впервые обнаружено, что GSSG и глутоксим, приложенные к базолатеральной поверхности кожи лягушки, имитируют эффект инсулина и стимулируют трансэпителиальный транспорт Na^+ . Известно, что актиновый цитоскелет участвует в регуляции трансэпителиального транспорта Na^+ и активности многих Na^+ -транспортирующих белков, которые локализованы с актиновыми филаментами и актин-связывающими белками (анкирином и спектрином). Ранее нами было показано, что транспорт Na^+ в коже лягушки зависит от структурно-функциональной организации актинового и тубулинового цитоскелета. Обнаружено также, что любые изменения в структуре микротрубочек и микрофиламентов приводят к снижению стимулирующего действия глутоксима на транспорт Na^+ . Ключевую роль в нуклеации разветвленной сети актиновых филаментов играет белковый комплекс Arp2/3 (Actin-Related Proteins), состоящий из семи полипептидов. В связи

с этим представлялось интересным исследовать возможное участие Arp2/3 комплекса и реорганизации актиновых филаментов в регуляции глутоксимом транспорта Na^+ в коже лягушки *Rana temporaria*. В экспериментах использовали ингибитор комплекса Arp2/3 соединение СК-0944666.

Для регистрации вольт-амперных характеристик (ВАХ) кожи лягушки использовали автоматизированную установку фиксации потенциала. В интервалах между измерениями ВАХ трансэпителиальный потенциал (V_T) кожи поддерживали при потенциале открытой цепи V_{OC} ($V_{OC}=V_T$ при трансэпителиальном токе $I_T=0$). Из ВАХ определяли электрические параметры кожи: ток короткого замыкания I_{SC} ($I_{SC}=I_T$ при $V_T=0$), V_{OC} и трансэпителиальную проводимость g_T . Транспорт Na^+ оценивали как амilorид-чувствительный I_{SC} . Статистический анализ проводили с применением *t*-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $x\pm s_x$.

Показано, что СК-0944666 подавляет транспорт Na^+ в коже лягушки. Так, обработка кожи 100 мкМ СК-0944666 (по данным 10 экспериментов) снижает I_{SC} на $25.79\pm 3.5\%$, V_{OC} – на $21.59\pm 8.34\%$, а g_T – на $3.31\pm 0.91\%$. Обнаружено также, что предварительная обработка кожи СК-0944666 снижает стимулирующее действие глутоксима на транспорт Na^+ в коже лягушки. В среднем (по данным 10 экспериментов) изменение электрических характеристик кожи лягушки после добавления 100 мкг/мл глутоксима к базолатеральной поверхности кожи, предварительно обработанной в течение 30 минут со стороны апикальной поверхности 100 мкМ СК-0944666, было следующим: I_{SC} увеличивается на $18.75\pm 4.01\%$, V_{OC} – на $5.98\pm 0.34\%$, а g_T – на $13.47\pm 2.85\%$. Полученные данные свидетельствуют об участии комплекса Arp2/3 в регуляции глутоксимом транспорта Na^+ в коже лягушки.

Мельницкая Анастасия Валерьевна
Санкт-Петербургский государственный университет
199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
E-mail: avm242@hotmail.ru

СРАВНЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НАТРИЙЗАВИСИМОГО ВСАСЫВАНИЯ ДВУХ ДИСАХАРИДОВ (лактозы и сахарозы) В УСЛОВИЯХ КЛИНИКИ

С.Т. Метельский

Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии РАН
Москва

Переносимость молока появилась с распространением гена толерантности к лактозе. Известно, что данный ген возник в Северной Европе около 5000 лет

до н. э., где в настоящее время имеет наивысшую частоту. Хорошая переносимость *молочного сахара* дала носителям этого гена преимущества в борьбе за выживание и позволила широко распространиться. Например, одна корова позволяла пережить зиму целой семье за счёт только лишь молока. Непереносимость молочного сахара (лактозы) является широко распространенной патологией в мире – 1–100% (у русских – 16–18%). Проблема имеет значимость для детей до первого года жизни. С другой стороны, снижение активности лактазы с возрастом является фактором риска развития остеопороза. Существующие методы диагностики интолерантности к лактозе обладают определенными недостатками. Например, они позволяют оценивать только лишь гидролиз данного сахара.

Цель работы. Апробация нового метода диагностики непереносимости лактозы, позволяющего оценивать не только ее гидролиз, но и взаимодействие данного дисахарида со своим специализированным транспортером в щеточной кайме энтероцитов.

Материал и методы. Группа больных (28 человек, возраст – 17–80 лет) с синдромом абдоминальной ишемии, хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка, синдромом раздраженного кишечника. На биоптатах слизистой оболочки залуковичного отдела тощей кишки регистрировали величину (А) ответов тока короткого замыкания на добавление сахарозы и лактозы, обусловленных в основном их транспортом вместе с Na^+ . Величина таких ответов характеризует скорость натрийзависимого транспорта.

Результаты. Выявлена достоверная связь между отношением ответов тока короткого замыкания на лактозу и сахарозу и возрастом больного. Коэффициент корреляции для зависимости отношения ответов тока короткого замыкания на лактозу и на сахарозу от возраста равен -0.546 ($p < 0.05$).

Регрессионная зависимость ответа тока короткого замыкания на сахарозу от возраста (среднее 3.02) описывается уравнением $A_{\text{Сахароза}} \text{ мкА/см}^2 = + 0.021 * \text{Возраст (лет)} + 1.67$, коэффициент корреляции $K_{\text{корр}} = 0.200$. Регрессионная зависимость ответа тока короткого замыкания на лактозу от возраста (среднее 2.83) описывается уравнением $A_{\text{Лактоза}} \text{ мкА/см}^2 = - 0.045 * \text{Возраст (лет)} + 4.81$, коэффициент корреляции $K_{\text{корр}} = 0.176$.

Заключение. В соответствии с литературными данными о увеличении непереносимости лактозы с возрастом и о снижении активности лактазы при старении у наших больных с возрастом активность транспортеров, обуславливающих ответ ТКЗ на добавление лактозы (относительно ответа на сахарозу), также уменьшается. Полученные данные о снижении с возрастом всасывания лактозы, по-видимому, объясняют постепенное появление у пожилых людей непереносимости молока. Предложенный электрофизиологический метод диагностики непереносимости молочного сахара лишен недостатков существующих методов.

Метельский Сергей Тимофеевич
НИИ общей патологии и патофизиологии РАН
1125315 Москва, ул. Балтийская, 8
E-mail: niiorp@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА 5-ЛИПОКСИГЕНАЗ ЗИЛЕУТОНА НА ЭФФЕКТ ГЛУТОКСИМА И МОЛИКСАНА НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ Ca^{2+} В МАКРОФАГАХ

Л. С. Миленина, З. И. Крутецкая, А. А. Наумова,
С. Н. Бутов, Н. И. Крутецкая, В. Г. Антонов

Санкт-Петербургский государственный университет

Фармакологические препараты глутоксим® (динатриевая соль окисленного глутатиона (GSSG) с *d*-металлом в наноконцентрации, ФАРМА-ВАМ, Санкт-Петербург) и моликсан® (комплекс глутоксима и нуклеозида инозина, ФАРМА-ВАМ, Санкт-Петербург) относятся к группе лекарственных средств тиопозитинов, влияющих на процессы редокс-регуляции в клетках; используются как иммуномодуляторы широкого спектра действия.

Ранее нами было впервые обнаружено, что глутоксим и моликсан увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргин-чувствительных Ca^{2+} -депо и последующий депо-зависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крысы.

Активированные макрофаги продуцируют большое количество арахидоновой кислоты (АК) – полиненасыщенной жирной кислоты, освобождаемой из мембранных фосфолипидов при действии фосфолипазы A_2 . Свободная АК легко окисляется по трем энзиматическим путям: с участием ферментов циклооксигеназ, липоксигеназ и эпоксигеназ. Ферменты метаболизма АК являются мишенями действия широкого спектра природных и синтетических фармакологических агентов. Так, продукты 5-липоксигеназного пути окисления АК играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы. Первым специфическим ингибитором 5-липоксигеназ, используемым для терапии хронической астмы, был препарат зилеутон (*N*-[1-(1-бензотиен-2-ил)этил]-*N*-гидроксимочевина, Zylflo®), который уменьшает образование сульфидопептидных лейкотриенов и лейкотриена B_4 , оказывает бронхорасширяющее действие и предупреждает развитие спазма бронхов. В связи с этим представлялось целесообразным исследовать влияние зилеутона на Ca^{2+} -ответы, вызываемые глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы.

Для измерения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ использовали флуоресцентный Ca^{2+} -зонд «Fura-2AM». Опыты проводили на автоматизированной установке для измерения $[\text{Ca}^{2+}]_i$ на базе флуоресцентного микроскопа «Leica DM 4000B» (Leica Microsystems, Германия).

Впервые показано, что предварительная инкубация макрофагов с 1 мкМ зилеутона в течение 5 минут до введения 200 мкг/мл глутоксима или моликсана вызывает практически полное подавление мобилизации Ca^{2+} из депо (на $80,1 \pm 10,2\%$, $n=14$) и существенное подавление входа Ca^{2+} (на $59,5 \pm 9,2\%$, $n=14$), индуцируемых глутоксимом или моликсаном. Показано также, что добавление 4 мкМ зилеутона на фоне развившегося входа Ca^{2+} , индуцированного глутокси-

мом или моликсаном, вызывает значительное (на $41,8 \pm 9,3\%$, $n=11$) подавление депо-зависимого входа Ca^{2+} в макрофаги.

Полученные результаты подтверждают наши более ранние данные об участии 5-липоксигеназ в комплексном сигнальном каскаде, запускаемом глутоксимом или моликсаном, и приводящем к увеличению $[Ca^{2+}]_i$ в макрофагах. Данные о подавлении зилеутоном развившегося входа Ca^{2+} свидетельствуют об участии 5-липоксигеназ в поддержании депо-зависимого входа Ca^{2+} в макрофагах. Кроме того, полученные данные указывают на нежелательность совместного применения в клинической практике глутоксима или моликсана и противоастматического агента зилеутона.

*Миленина Лидия Сергеевна
Санкт-Петербургский государственный университет
199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
E-mail: cozyu@mail.ru*

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

Ю. П. Милютин, К. В. Черноштан, А. В. Кореневский, А. В. Арутюнян

*Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
Санкт-Петербург*

Известно, что избыток гомоцистеина и его производного гомоцистеиновой кислоты в организме оказывает нейротоксическое действие. Их накопление в мозге человека может являться одной из причин изменения уровня нейротрофических факторов и нейромедиаторов, таких как дофамин (ДА), норадреналин (НА), серотонина (5-ОТ), и, как следствие, возникновения нейродегенеративных нарушений, часто ассоциированных с возрастом. В настоящее время гипергомоцистеинемия (ГГЦ) рассматривается как фактор риска для широкого спектра болезней, включая когнитивные и нейропсихические заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессия. Целью данной работы явилось изучение возрастных изменений содержания НА, 5-ОТ и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в гиппокампе крыс в норме и при ГГЦ.

Материалы и методы. Эксперимент был выполнен на двух группах крыс-самок линии Вистар: животных репродуктивного возраста (6–7 месяцев) и животных, у которых эстральные циклы отсутствовали (20–22 месяца). Группа контрольных животных получала в течение 30 дней воду, а экспериментальным животным через зонд перорально вводили метионин в дозе $0,12-0,15$ г

на животное в сутки. Количественный анализ НА, 5-ОТ и его метаболита 5-ОИУК в гиппокампе проводили методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием. Хроматографическое разделение биогенных аминов осуществляли на колонке «Reprosil 80 ODS-2» (100*4 мм, 3 мкм, Dr. Maisch GmbH, Германия). Содержание определяемых веществ рассчитывали в нанограммах на миллиграмм белка. Статистическая обработка данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что метиониновая нагрузка приводит к развиту ГГЦ у животных, и содержание гомоцистеина у опытных животных по сравнению с контрольными повышается у молодых и старых животных в 3 и 11 раз соответственно. Отмечено достоверное снижение содержания НА, 5-ОИУК, а также отношения 5-ОИУК/5-ОТ в гиппокампах 6–7-месячных крыс с ГГЦ, по сравнению с контрольными животными. У 20–22-месячных крыс введение метионина не влияло на содержание исследованных показателей. Однако при старении как у контрольных крыс, так и у крыс с ГГЦ происходит достоверное снижение НА, 5-ОТ и 5-ОИУК, при этом отмечено достоверное повышение отношения 5-ОИУК/5-ОТ, что свидетельствует об усилении интенсивности метаболизма 5-ОТ. Показано, что с возрастом, на фоне снижения уровня содержания исследованных нейромедиаторов в гиппокампе, нивелируется эффект нейротоксического действия ГГЦ, что требует дальнейшего изучения. Полученные нами данные о влиянии ГГЦ на моноаминергические системы гиппокампа крыс молодого возраста, согласуются с результатами исследований, в которых показано негативное воздействие ГГЦ на когнитивные функции организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00776).

*Милютин Юлия Павловна
Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
E-mail: milyutina1010@mail.ru*

КОРТИКОЛИБЕРИН И ВАЗОПРЕССИН КАК НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МАРКЕРЫ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У КРЫС

В. И. Миронова, Н. Э. Ордян, С. Г. Пивина, В. В. Ракицкая
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Согласно эпидемиологическим данным, женщины страдают тревожно-депрессивными расстройствами чаще, чем мужчины, однако чётких объяснений

этого феномена нет. Очевидно, для успешной терапии тревожно-депрессивных расстройств необходимо учитывать гендерный фактор. Основные проявления тревожно-депрессивных расстройств связаны с нарушениями функционирования гипоталамико-адренокортикальной системы (ГАС), обеспечивающей адаптацию организма в изменяющихся условиях окружающей среды и, в частности, стрессорный ответ. Полагают, что причиной рассогласования звеньев ГАС при тревожно-депрессивных расстройствах является нарушение нейроэндокринной регуляции системы. Нейрогормоны гипоталамуса кортиколиберин и вазопрессин, как основные регуляторы и активаторы ГАС, играют ключевую роль в патогенезе различных тревожно-депрессивных расстройств, однако механизмы формирования патологий во многом остаются неизученными.

Целью работы было изучение активности гипоталамического звена кортиколиберин- и вазопрессинергической систем у самцов и самок крыс в сравнительном аспекте в моделях тревожного и депрессивноподобного состояний. В качестве модели тревожного состояния применялась модель «стресс-рестресс», в качестве модели депрессивноподобного состояния использовалась модель «выученная беспомощность». Оценивались поведенческие и гормональные характеристики моделируемых состояний у животных, методом количественной иммуногистохимии оценивалась экспрессия кортиколиберина и вазопрессина в паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса крыс.

У самцов в моделях «стресс-рестресс» и «выученная беспомощность» было обнаружено значимое увеличение экспрессии кортиколиберина в ПВЯ гипоталамуса. Особенностью тревожного состояния являлась гиперактивация крупноклеточной кортиколиберинергической системы гипоталамуса. На ранних сроках формирования тревожного и депрессивноподобного состояний у самцов обнаружено снижение экспрессии вазопрессина в ПВЯ гипоталамуса. В отдалённые сроки развития экспериментальных психопатологий содержание вазопрессина восстанавливалось до показателей контрольных групп. Наиболее существенные изменения в системе нейроэндокринной регуляции ГАС выявлены у самок крыс, находившихся в момент экспозиции стрессорному воздействию в стадии эструса (низкий уровень эстрадиола). При формировании тревожного состояния в модели «стресс-рестресс» было обнаружено увеличение экспрессии кортиколиберина в ПВЯ гипоталамуса самок на 10-й день после рестресса. На 30-й день после рестресса уровень экспрессии кортиколиберина в ПВЯ гипоталамуса крыс восстанавливался до показателей контрольных групп. Было показано значимое увеличение экспрессии вазопрессина в ПВЯ гипоталамуса в ходе развития тревожного и депрессивноподобного состояний у самок крыс с низким уровнем эстрадиола в крови.

Таким образом, можно сделать заключение о гендерной специфике нейроэндокринных механизмов формирования экспериментальных постстрессовых тревожно-депрессивных состояний у крыс. Механизмы формирования тревожно-депрессивных состояний у самцов можно охарактеризовать как кортиколиберин-зависимые, тогда как у самок в формирование экспериментальных психопатологий в моделях «стресс-рестресс» и «выученная беспомощность»

вовлечено преимущественно гипоталамическое звено центральной вазопрессинергической системы.

*Миронова Вера Ивановна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: viablos@mail.ru*

ОРИЕНТАЦИОННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ В ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ЧЕЛОВЕКА. ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Е. С. Михайлова, Н. Ю. Герасименко, А. В. Славуцкая,
М. А. Крылова, И. В. Изьюров

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Москва*

Ориентационная чувствительность влияет на многие аспекты зрительного поведения человека. При анализе контура изображения первой операцией на уровне коры является выделение ориентаций. Определение контрастной чувствительности, опознание объектов лучше выполняются при ориентации изображений вдоль горизонтали и вертикали. Успешная ориентация в зрительном пространстве, навигационное поведение, многие виды профессиональной деятельности зависят от корректного выделения базовых осей пространства и чувствительности к отклонению от них. Несмотря на важность функции ориентационной чувствительности, сведения о ее мозговой организации у человека пока недостаточны. В настоящей работе механизмы ориентационной чувствительности человека исследовали в поведенческих и нейрофизиологических экспериментах.

В поведенческой части исследования показано, что базовые ориентации определяются точнее и быстрее по сравнению с промежуточными, независимо от способа оценки (бланковые методики, психофизический эксперимент), что указывает на существование у человека устойчивой системы базовых ориентаций. Ошибочные оценки наклонных линий связаны с эффектом «нормализации наклона», что проявлялось в их смещении в сторону базовых осей. Характер ошибок зависел от условий тестирования. В условиях нормальной освещенности, то есть при наличии зрительной информации о кардинальных осях, преобладали ошибки в сторону горизонтали, а при низком уровне освещенности (3 лк.) доминировали ошибки в сторону вертикали, что говорит о пластичности внутренней референтной системы отсчета и ее зависимости от характера доминирующей внешней афферентации. Женщины хуже вы-

полняли задания, которые требовали точной оценки ориентации и совершали больше ошибок при определении промежуточных ориентаций.

В нейрофизиологическом эксперименте регистрировали ЭЭГ высокой плотности в задаче идентификации базовых и наклонных ориентаций. Использован комплексный подход, включающий моделирование распределенных внутримозговых дипольных источников компонентов ВП методом взвешенных минимальных нормальных оценок (wMNE), совмещение дипольных источников с данными магниторезонансной томографии и статистический анализ. Показано, что ориентационная чувствительность обеспечивается динамически меняющейся системой корковых областей. На ранних этапах переработки информации ориентационно-селективные ответы регистрируются не только в затылочной, но в теменной и височной коре. Более поздние стадии выделения ориентаций поддерживаются системой центральных и префронтальных отделов коры, обеспечивающих целенаправленное зрительное поведение. Получены новые сведения об участии в детектировании ориентаций структур, ответственных за навигационное поведение – парагиппокампальной извилины и энторинальной области. Выявлена связанная с полом специфика: у мужчин выше амплитуда ВП, шире область локализации распределенных дипольных источников, в большей степени вовлечены височные и префронтальные области коры. Полученные данные существенно дополняют сведения о механизмах ориентационной чувствительности зрительной системы человека и предполагают ее важную роль в навигационном поведении.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00706) и РГНФ (проект 15-36-01349а).

*Михайлова Елена Семеновна
Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН
117485 Москва, ул. Бутлерова, 5А
E-mail: esmikhailova@mail.ru*

ПРИЗНАКИ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК Y ПРОВОДЯЩЕГО КАНАЛА НАРУЖНОГО КОЛЕНЧАТОГО ТЕЛА КОШКИ

А. А. Михалкин, Н. С. Меркульева

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

В рамках теории параллельной обработки информации, на всех уровнях зрительной системы хищных принято рассматривать три основных проводящих канала: X -, Y - и W -каналы. Выделение этих каналов производили на базе многочисленных морфологических и функциональных параметров составля-

ющих их клеток. Несмотря на наличие информации о том, что разные клетки Y проводящего канала в наружном коленчатом теле (НКТ) формируют связи с разными областями зрительной коры, их рассматривали как единую популяцию. Присутствие функциональных различий в пределах популяции Y нейронов НКТ показано в электрофизиологическом исследовании С.И. Уех и коллег только в 2003 году. Морфологических критериев для демонстрации неоднородности популяции Y клеток пока не обнаружено. С целью проверки наличия нескольких субпопуляций Y нейронов мы оценивали динамику их параметров в центре и на границах слоёв A и $A1$ и вдоль медиолатеральной протяжённости НКТ. Положение клетки на медиолатеральной оси НКТ соответствовало её положению вдоль горизонтального меридиана поля зрения, это позволило отдельно оценивать изменения исследуемых параметров в представительствах центра (медиальная часть НКТ) и периферии (латеральная часть НКТ) поля зрения. Клетки Y проводящего канала визуализировали иммуногистохимическим методом при помощи антител SMI-32 [Bickford et al., 1998, Carden et al., 2000]. SMI-32 позитивные клетки оценивали по нормированной площади сомы и количеству. Также иммунопозитивные нейроны были поделены на четыре группы в зависимости от ориентации их сомы: перпендикулярной границе слоёв НКТ (вертикальные клетки), параллельной границе слоёв (горизонтальные), занимающей промежуточное положение (наклонные) и клетки с невыраженной ориентацией сомы (круглые). Результаты показали, что площадь сомы иммунопозитивных клеток достоверно снижается на 26–32% от центра к периферии поля зрения во всех слоях НКТ. Количество клеток в слоях A и $A1$ незначительно меняется в направлении от медиального к латеральному полюсу, а в слое $См$ меняется куполообразно: увеличивается от бинокулярного центра к бинокулярной периферии и снижается в монокулярной периферии поля зрения. Группы по ориентациям сомы претерпевают одинаковую динамику в слое $См$, а в слоях $A/A1$ значительно выделяется группа вертикально ориентированных клеток. Их количество больше, чем клеток других групп, и их количество минимально в центре поля зрения. Остальные группы распределены по НКТ равномерно. В итоге удалось зафиксировать различия между клетками слоёв $A/A1$ и $См$, а также ярко выраженную группу клеток с сомой, ориентированной перпендикулярно слоям НКТ. Представленные данные свидетельствуют о возможности выделения субпопуляций в пределах Y клеток на основе морфометрических параметров.

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного Центра Развития молекулярных и клеточных технологий СПбГУ.

*Михалкин Александр Александрович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: michalkin@mail.ru*

РОЛЬ AgRP В РЕГУЛЯЦИИ БИОСИНТЕЗА ДОФАМИНА

А. Л. Михрина, Л. О. Савельева, О. С. Алексеева

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

Агути-подобный белок (agouti related peptide, или agouti gene related peptide – AgRP) экспрессируется только в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса. Ранее нами показаны морфофункциональные взаимосвязи между AgRP-ергическими отростками и дофаминергическими нейронами среднего мозга, а в экспериментах *in vitro* выявлено уменьшение уровня тирозингидроксилазы (ТГ) – фермента синтеза дофамина после инкубации переживающих срезов среднего мозга с AgRP. Цель настоящего исследования – оценить функциональное состояние дофаминергических нейронов и уровень дофамина в их проекциях в стриатуме после введения AgRP в средний мозг.

Методика. Исследования проводили на самках мышей C57Bl/6J (массой 20–22 г). После наркоза (400 мг/кг хлорал гидрата), используя стереотаксические координаты атласа мозга (AP=–3.5 мм, L=0.5 мм, V=4,1 мм), мышам билатерально (5 мин) вводили 0.5 мкл 0.2 или 0.6 нмоль белка AgRP_{82–131} («PhoenixPeptide Incorpor», США) или для контроля NaCl. Через 2,5–3 часа после окончания введения мышь декапитировали, извлекали мозг, во фронтальной плоскости отсекали ткань стриатума, которую немедленно помещали в сухой лед и хранили при –86 °С. Остальную часть мозга замораживали для приготовления проб для Вестерн-блоттинга или фиксировали в 4% параформальдегиде (рН 7.4) для иммуногистохимических исследований и морфоконтроля. Ткань стриатума гомогенизировали в перхлорной кислоте для определения уровня дофамина (нг/мг ткани) и его метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Иммуногистохимические исследования проводили на фронтальных срезах среднего мозга ($n=12$), монтированных на стекла, с помощью антител к фосфорилированной ТГ («Millipore», США) по серину 40 (ТГф40, 1:2000) и серину 31 (ТГф31, 1:500). На снимках в дофаминергических нейронах *substantia nigra* (SN) и *ventral tegmental area* (VTA) была определена оптическая плотность (ОП) ТГф40 и ТГф31 (в условных единицах). Статистический анализ проведен с помощью *t*-критерия. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка.

Результаты. После введения AgRP достоверное уменьшение уровня дофамина в стриатуме выявлено при дозе 0.6 нмоль (до 0.93 ± 0.08 , $n=8$, по сравнению с 1.19 ± 0.07 в контроле, $n=10$). После введения 0.2 и 0.6 нмоль отмечено увеличение ДОФУК (до 0.20 ± 0.05 , $n=8$, и 0.24 ± 0.05 , $p<0.05$, по сравнению с контролем 0.16 ± 0.02). После введения 0.6 нмоль AgRP в среднем мозге наблюдается уменьшение ОП ТГф40 как в SN (до 0.28 ± 0.03 , $p<0.05$ по сравнению с 0.53 ± 0.01), так и в VTA (0.27 ± 0.03 , $p<0.05$ по сравнению с 0.49 ± 0.01) непосредственно вокруг области инъекции. Анализ ТГф31 вокруг области

инъекции выявил уменьшение ее ОП в SN (до 0.14 ± 0.01 , $p<0.05$ по сравнению с 0.22 ± 0.01) и в VTA (0.14 ± 0.01 , $p<0.05$ по сравнению с 0.30 ± 0.01). В нейронах SN и VTA, удаленных от области инъекции, напротив, выявлено увеличение ОП ТГф31.

Полученные данные демонстрируют дозозависимый тормозный эффект AgRP на биосинтез дофамина, а также участие ERK – модуля в компенсаторных механизмах, направленных на увеличение уровня ТГ в дофаминергических нейронах при нарушении интегративных взаимодействий в среднем мозге.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-31565_мол-а).

*Михрина Анастасия Леонидовна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им.И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: mihrina_nastya@mail.ru*

ВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ МЕХАНИЗМОВ КЛАССИФИКАЦИИ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Г. А. Моисеенко

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

В сенсорной физиологии проблема классификации изображений является важнейшей. Доминируют две модели классификации. Одна основана на выделении целостной формы изображения объектов – «гештальта». Вторая основана на выделении информативных признаков, ключевых деталей, присущих форме данного объекта.

Для того чтобы изучить в отдельности отклики мозга, обеспечивающие работу целостного описания и описания деталей, необходимо разделить влияние отдельных признаков и восприятия целостной формы. Для этого набор тестовых изображений живой и неживой природы подвергли высокочастотной и низкочастотной вейвлетной фильтрации. Получили два набора тестов для изображений живых и неживых объектов. Всего получили четыре набора стимулов. Чтобы изучить собственно классификацию, а не отклик «да» и «нет» нами было проведено исследование влияния 2-х инструкций наблюдателю при классификации изображений объектов живой и неживой природы, подвергнутых вейвлетной фильтрации. Первая инструкция состояла в классификации этих изображений по семантическому признаку, а вторая – по физическому признаку. В нашем предыдущем исследовании на основании анализа амплитуд

основных компонентов вызванных потенциалов мы установили, что от начала стимуляции до организации моторного ответа происходит параллельная обработка информации по семантическим и по физическим признакам, и были выявлены компоненты, связанные с выделением семантических признаков независимо от инструкции (N170 в височных, в затылочных и P200 в лобных областях и компонент P500 в лобных отделах мозга). В настоящей работе мы анализировали временные параметры основных компонентов вызванных потенциалов рассмотренных в предыдущей статье результатов исследований.

В результате проведенной работы было установлено, что инструкция наблюдателю влияет на перераспределение латентных периодов и отличается от перераспределения амплитуд основных компонентов вызванных потенциалов в головном мозге человека. Сравнение амплитуды компонентов вызванных потенциалов позволило выделить области, где компонент N170-200 (в зависимости от локализации) отражает процесс категоризации изображений объектов живой и неживой природы независимо от предлагаемой инструкции, а латентные периоды компонента P300–500 – в зависимости от инструкции отражает перепроверку принятого решения и организацию двигательного отклика.

*Моисеенко Галина Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: galina_pbox@mail.ru*

ГИПЕРКАЛЬЦИТОНИНЕМΙΑ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА – АДАПТИВНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА

С. С. Мойса

*Государственный научный центр РФ
Институт медико-биологических проблем РАН
Москва*

Известно, что углеводный обмен тесно связан с обменом кальция и, что нарушения кальциевого обмена могут играть определенную роль в патогенезе сахарного диабета [Мойса, 2011].

Установлено увеличение кальцитониновой активности (КТ-активности) и снижение уровня общего кальция в плазме крови крыс линии Wistar неполовозрелого, половозрелого и старого возраста при инсулиновой гипогликемии и при проведении глюкозотолерантного теста [Бутова, 2010; Мойса, 2012]. Гиперкальцитонинемия и гипокальциемия выявляются как при гипо-, так и при гипергликемии, причем у неполовозрелых крыс в большей степени.

Показано, что в активировании секреции КТ при инсулиновой гипогликемии играют роль гормоны коры надпочечников, тонус вегетативной нервной системы и снижение уровня глюкозы в крови [Moisa, 2014]. Биологическое значение повышения секреции КТ и усиления гипокальциемии при инсулиновой гипогликемии определяется ингибирующим действием КТ на секрецию инсулина и стимулирующим его влиянием на глюконеогенез [Мойса, 2013]. Помимо того, значительное снижение уровня глюкозы в крови является, как известно, мощным стрессором. Развитие стресса сопровождается усилением секреции КТ и гипокальциемией [Држевецкая, 1978].

Следовательно, повышение уровня КТ-активности при инсулиновой гипогликемии является адаптивной реакцией организма, направленной на сбережение кальция. Повышение секреции КТ при гипергликемии, вызванной пероральной нагрузкой глюкозой, также оказывает кальцийсберегающее действие. Проявляя свой основной гипокальциемический эффект, КТ блокирует резорбцию кости и усиливает поглощение кальция костной тканью. Выявленные возрастные особенности секреции КТ при инсулиновой гипогликемии играют роль в адаптации организма, особенно растущего, для которого значительное снижение уровня глюкозы – основного энергетического источника – является наиболее опасным. Возрастные различия динамики гипокальциемии и секреции КТ после нагрузки глюкозой, возможно, связаны с тем, что парафолликулярные клетки щитовидной железы у неполовозрелых крыс более чувствительны к действию повышенной концентрации глюкозы. Поскольку истощение запасов кальция наиболее значимо для роста и развития молодого организма, эта возрастная особенность имеет общебиологическое значение для сохранения пластических ресурсов.

Таким образом, при различных состояниях углеводного обмена (гипо- и гипергликемия) происходит увеличение уровня КТ и снижение концентрации общего кальция, основное значение которых заключается в сохранении кальция для организма, что реализуется через увеличение секреции КТ.

*Мойса Светлана Степановна
Государственный научный центр РФ
Институт медико-биологических проблем РАН
123007 Москва, Хорошевское ш., 76А
E-mail: butalana07@list.ru*

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА РЕАГИРУЕТ НА ЧРЕСКОЖНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ СПИННОГО МОЗГА

Т. Р. Мошонкина¹, Е. Ю. Шапкова², Е. В. Штырина²,
Д. В. Емельяников², Ю. П. Герасименко¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии МЗ РФ
Санкт-Петербург

Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга с параметрами, вызывающими двигательный ответ, сейчас активно используется как для исследования механизмов организации локомоции у человека в норме, так и для реабилитации двигательных функций пациентов с серьезными двигательными нарушениями вследствие патологии спинного мозга. Спинной мозг является одним из центров регуляции вегетативной системы, и стимулируя спинной мозг для вызова двигательного ответа, невозможно не влиять на вегетативные функции. Во время клинических исследований эффективности использования неинвазивной стимуляции в сочетании с механотерапией для двигательной реабилитации пациентов с параличами вертеброгенной этиологии разной тяжести контролировали величину артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Проанализировали изменения этих параметров в течение одного сеанса электростимуляции и в течение всего реабилитационного курса.

В исследовании принимали участие 18 пациентов с уровнем поражения спинного мозга от C5–C6 до Th12–L1, с давностью травмы/заболевания больше 1 года. Во время процедуры пациент полулежал в тренажере, который обеспечивал механостимуляцию ног в режиме поочередного сгибания-разгибания в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах с частотой около 0.5 Гц. Тренажер снабжен системой биологической обратной связи от датчиков силы в приводах, обеспечивавших движения в голеностопных суставах, сигналы датчиков предьявляли на экране монитора. Пациентов инструктировали стараться прикладывать усилия в том же направлении, в каком тренажер двигал ноги, сгибать или разгибать их. Синхронно с механотерапией проводили стимуляцию спинного мозга, электроды располагали на уровне T11–T12 и L1–L2 позвонков, частота стимуляции 5 Гц. Длительность комплексного воздействия – 30 минут. Длительность курса составляла 5–15 процедур. Величину АД и ЧСС измеряли в тренажере, по методу Короткова, трижды в процессе воздействия: перед процедурой, в процессе ее проведения через 15 минут после начала, сразу после окончания.

Выявлено, что в течение сеанса неинвазивной электростимуляции спинного мозга происходит достоверное уменьшение ЧСС, отсутствует обусловленный физической нагрузкой прирост АД. Весь курс электростимуляции вызывает как достоверные увеличения, так и уменьшения АД у разных пациентов. Полу-

ченные результаты являются предварительными и показывают необходимость проведения детальных исследований влияния неинвазивной электростимуляции спинного мозга с параметрами, используемыми для восстановления двигательных функций, на сердечно-сосудистую систему, в частности, и на вегетативную систему – в целом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-12023-офи-м).

Мошонкина Татьяна Ромульевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: tmoshonkina@gmail.com

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С. В. Муравьева, М. В. Пронина*, Г. А. Моисеенко, Ю. Е. Шелепин

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

*Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН
Санкт-Петербург

Среди клинических проявлений шизофрении на ранних стадиях особое место занимают когнитивные нарушения (нарушения восприятия, анализа, обработки, хранения и передачи зрительной информации). Использование высокочувствительных электрофизиологических и психофизических методов могут помочь в ранней диагностике когнитивных нарушений и разработки методов реабилитации у пациентов с шизофренией.

Целью настоящей работы было исследование характера изменений когнитивных зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) и контрастной чувствительности у пациентов с шизофренией с продолжительностью заболевания от 1 до 3-х лет.

В исследовании принимали участие 10 пациентов с шизофренией с продолжительностью заболевания от 1 до 3 лет в возрасте от 16 до 30 лет, а также контрольная группа – 20 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 30 лет. Проводились измерения контрастной чувствительности и когнитивных зрительных вызванных потенциалов. Пациентам предьявляли пространственные стимулы и изображения предметов, обработанных фильтрами низких и высоких пространственных частот. Проводились измерения контрастной чувствительности и когнитивных зрительных вызванных потенциалов.

В результате анализа психофизических данных у пациентов с шизофренией были получены преобладающие изменения в области высоких пространствен-

ных частот. Психофизические данные были подтверждены электрофизиологическими. Анализ значения амплитуды компонентов когнитивных зрительных вызванных потенциалов показал, что у пациентов амплитуда компонента N170 при предъявлении стимулов живых и неживых объектов достоверно отличается так же, как и у контрольной группы, в то время как амплитуда компонента P250 при предъявлении стимулов живых и неживых объектов достоверно не отличается, а у здоровых субъектов наблюдается достоверное отличие. Предположительно это связано с тем, что у пациентов возникают сомнения в правильности принятого решения, о чем говорят данные амплитуды компонента P250.

В настоящее время диагностика когнитивных расстройств возможна только при применении комплексных методов, требующих длительное время для их применения. Используемые нами электрофизиологические и психофизические методы могут служить основой для разработки эффективных скрининговых методов исследования, которые могут помочь в ранней диагностике этих нарушений и разработке методов реабилитации пациентов с шизофренией.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-15-00918).

*Муравьева Светлана В
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail:*

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *Tas1r3* НА ГОМЕОСТАЗ ГЛЮКОЗЫ У МЫШЕЙ ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ ГЛИКЕМИИ

В. О. Муровец, Е. А. Созонтов, Ю. В. Андреева, В. А. Золотарев
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Белковый гетеродимер T1R2/T1R3, аналогичный рецептору сахаров во вкусовых клетках, экспрессируется в большинстве эндокринных клеток, регулирующих гомеостаз глюкозы, в том числе в поджелудочной железе. При этом функциональное значение T1R2/T1R3-зависимой мембранной рецепции глюкозы за пределами ротовой полости в эндокринных механизмах регуляции гликолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза на уровне организма практически не исследовано. Нами впервые было установлено, что делеция *Tas1r3* снижает толерантность к глюкозе и усиливает резистентность к инсулину (Муровец и др., 2014; Murovets et. al, 2015). При этом также впервые было отмечено влияние гена на уровень глюкозы крови при 18-часовом голодании. Дальнейшее

исследование влияния *Tas1r3* на эндогенную продукцию глюкозы было целью данной работы.

Объектом исследований были мыши-самцы, двух линий, различающихся по предпочтению сладкого: C57BL/6ByJ с высокой чувствительностью рецептора и линии с делецией *Tas1r3*, C57BL/6J—*Tas1r3*^{tm1Rfm} (Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA, US). Влияние гена на процессы глюконеогенеза исследовали в тесте толерантности к пирувату (ПТТ) (2 г/кг пирувата натрия; внутривенно) после 18-часового голодания. Уровень глюкозы в крови определялся глюкометром One Touch® Ultra™ (LifeScan, Inc., US); пробы крови брали из сосудов хвоста, непосредственно до и через 10–120 минут после инъекции. Также у животных оценивалась изменение массы тела и базового уровня глюкозы после 6–24-часового голодания. После ингаляционной наркотизации (CO₂+O₂ 50/50%) у животных (в сытом состоянии и после 18-часового голодания) производили забор крови для определения уровня триглицеридов крови; после эвтаназии измеряли массу печени и окологонадного (эпидидимальный участок) жира.

Животные с удаленным геном *Tas1r3* имели более высокий уровень глюкозы после введения пирувата, что, по всей видимости, свидетельствует об ограничивающем влиянии T1R3-опосредованной глюкорецепции на глюконеогенез при голодании. *Tas1r3*^{-/-} мыши имели большую массу тела, большую (относительную и абсолютную) массу окологонадной жировой ткани как в нормо-, так и гипогликемическом (18-часовое голодание) состоянии. Мыши дикого типа, напротив, имели большую массу печени (относительную и абсолютную) в нормогликемическом состоянии (при голодании группы не различались). У *Tas1r3*^{-/-} линии выявлены более низкие базовые уровни глюкозы крови при голодании продолжительностью 18 и 24 часов; при этом голодание значимо больше сказывалось на массе тела контроля, начиная уже с 6-го часа. Уровень триглицеридов и глицерола в крови был выше у *Tas1r3*^{-/-} мышей, как в сытом состоянии, так и при 18-часовом голодании.

Полученные данные указывают на то, что T1R3-опосредованная глюкорецепция способствует поддержанию базального уровня глюкозы крови при голодании, влияя на процессы глюконеогенеза. При этом экспрессия T1R3 препятствует увеличению массы жировой ткани.

Исследование поддержано грантами РФФИ (проект 15-04-08671) и Национальных институтов здоровья США (NIH) (R03DC8411540).

*Муровец Владимир Олегович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: mourovets@mail.ru*

ОЦЕНКА ПРОКСИМАЛЬНОЙ И ДИСТАЛЬНОЙ РЕАБСОРБЦИИ Na^+ ПРИ ДЕЙСТВИИ МИМЕТИКА ГПП-1 У КРЫС ПРИ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

Ю. О. Мусина, Т. А. Каравашкина

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

Ранее было показано, что глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и его миметик эксенатид способствуют восстановлению у крыс осмотического и ионного гомеостаза после гипергидратации или солевых нагрузок, селективно ускоряя выведение почками избытка воды или ионов. *Цель работы* – оценить роль изменения реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона при действии эксенатида для восстановления осмотического гомеостаза после водной нагрузки.

Опыты выполнены на самках крыс линии Wistar с массой тела 140–240 г в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными. Проксимальную реабсорбцию оценивали по изменению клиренса Li^+ . Для достижения стабильной концентрации Li^+ в крови крысам в течение недели до проведения экспериментов ежедневно внутримышечно вводили LiCl в дозе 5 мг/кг массы тела. Сбор мочи проводили у ненаркотизированных животных при спонтанных мочеиспусканиях. Кровь забирали из сосудов шеи под золотиловым наркозом. В сыворотке крови и в моче определяли осмоляльность на микроосмометре 3300 (Advanced Instruments, Inc., США), концентрацию Li^+ – на спектрофотометре «Shimadzu AA-6200» (Япония). Концентрацию Na^+ в сыворотке крови определяли с помощью ионоселективного блока на автоматическом биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Чехия), в моче – на фотометре «Sherwood-420» (Великобритания). Реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах почек рассчитывали по формуле $T_{\text{Na}}^d = V(P_{\text{Na}} - U_{\text{Na}})$, где V – диурез, P_{Na} – концентрация Na^+ в крови, U_{Na} – в моче. Все полученные данные были представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения групп использовали непарный критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони на число сравнений.

После внутримышечной инъекции эксенатида по мере увеличения его дозы от 0.05 до 5.0 нмоль/кг массы тела повышалось выведение Li^+ и Na^+ . Высокая корреляция ($r=0.89$, $p<0.05$) указывает на угнетение их реабсорбции в проксимальном канальце нефрона. Достоверный рост клиренса Li^+ по сравнению с контрольной группой наблюдался, начиная с дозы 0.15 нмоль/кг (с 0.09 ± 0.02 до 0.16 ± 0.02 мл/мин/кг массы тела), а максимальные значения клиренса Li^+ достигались при инъекции эксенатида в дозе 1.5 нмоль/кг (0.67 ± 0.08 мл/мин/кг массы тела). Введение эксенатида в минимально эффективной дозе (0.15 нмоль/кг массы тела) на фоне водной нагрузки (20 мл/кг массы тела через зонд в желудок) привело к увеличению выведения избытка воды из организма (с 0.22 ± 0.04 до 0.60 ± 0.07 мл/мин/кг массы тела). Прирост клиренса осмотически свободной воды по времени соответствовал росту клиренса Li^+ (с 0.15 ± 0.02

до 0.34 ± 0.04 мл/мин/кг массы тела) и увеличению реабсорбции Na^+ в дистальном канальце (с 50.8 ± 7.5 до 113.5 ± 11.4 мкмоль/мин/кг массы тела).

Полученные результаты показали, что эксенатид снижает реабсорбцию жидкости в проксимальном отделе нефрона. В условиях гипергидратации при действии эксенатида происходит уменьшение реабсорбции Na^+ в проксимальных и усиление их реабсорбции в дистальных канальцах почек крыс, что способствует образованию осмотически свободной воды и более быстрому удалению избытка воды из организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 14-15-00730).

*Мусина Юлия Олеговна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44
E-mail: tepex_kreisenberg@inbox.ru*

ВЛИЯЕТ ЛИ ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТБОР ПО ПОВЕДЕНИЮ НА ЭЛЕМЕНТАРНЫЕ СПОСОБНОСТИ ЛИСИЦ К ОЦЕНКЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЙ?

И. А. Мухамедшина, А. В. Харламова, Л. Н. Трут

*Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики СО РАН
Новосибирск*

Способность к различению количественных соотношений – важный адаптивный признак, имеющий приспособительное значение в различных природных ситуациях. Виды с широко различными жизненными циклами, экологией и системами размножения часто сталкиваются с задачами, требующими элементарных оценок «больше – меньше», направленных на максимизацию потребления энергии. Изменяется ли эта способность в процессе селекции животных по признакам поведения? Этот вопрос был исследован на популяциях лисиц с контрастным поведением по отношению к человеку (ручные и агрессивные), созданных в ИЦиГ СО РАН (Trut et al., Bioessays, 2009), а также неселекционируемых по поведению. Лисицы из экспериментальных популяций различаются по таким показателям, как активность ГГНС и нейротрансмиттерных систем (Трут и др., Генетика, 2004). Показано, что эти лисицы демонстрируют различия в ситуациях, требующих выбора – при выработке условного рефлекса активного избегания (Васильева, 1991) и при решении задач, связанных с пониманием значимых сигналов, подаваемых человеком (Hare et al., 2005). Логично предположить, что они будут различаться и по способности к дифференцировке количественных соотношений.

По мнению Л.В. Крушинского, поведение животных нельзя объяснить, не отталкиваясь от общего уровня возбудимости, который оказывает ключевое влияние на проявление генотипических особенностей (Крушинский, 1986; Полетаева, 2006). Так, на собаках было показано, что в ситуации свободного выбора животные, различные по типологическим особенностям нервной системы, предпочитают разные стратегии поведения (Руденко, ЖВНД, 1991). Поэтому остается актуальным не только сравнение когнитивных способностей домашних и «диких» лисиц, но и анализ свойств их высшей нервной деятельности, оказывающих влияние на особенности поведения животных при решении той или иной задачи.

Целью настоящего исследования было изучить эффекты длительного отбора лисиц по свойствам доместикационного и агрессивного поведения на их способность к различению количественных соотношений. Лисицам предоставлялась возможность свободного выбора между двумя мисками, содержащими различное число кусочков пищи. Численные соотношения предъявлялись лисицам в следующей последовательности, в порядке усложнения: 5:1, 4:1, 3:1, 4:2, 2:1, 3:2. Успешным решением считался выбор большего количества кусочков пищи. Более сложная задача предъявлялась животному только при достижении критерия успешного решения более простой задачи. Количество животных, успешно решивших наиболее сложные задачи (выбор большего количества кусочков корма при численных соотношениях 2:1, 3:2), оказалось больше в популяции агрессивных и неселекционируемых по поведению лисиц. Предполагается, что на поведение лисиц в данном тесте оказывают значительное влияние типологические особенности их нервной системы.

*Мухамедишина Ирина Андреевна
Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики СО РАН
630090 Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 10
E-mail: aden_66@mail.ru*

ВОВЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ- ФАКТОРА ПРИ ЕГО ЦЕНТРАЛЬНОМ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ

М. А. Мязина, Т. Р. Багаева, Л. П. Филаретова

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

Цель работы заключалась в изучении роли глюкокортикоидных гормонов в обеспечении гастропротективного эффекта кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) при его центральном или периферическом введении. Эксперименты

выполнены на крысах-самцах линии Спрейг-Доули массой 250–300 г. В качестве ulcerогенных воздействий использовали 3-часовую иммобилизацию при холоде (6 °С) или введение индометацина в ulcerогенной дозе (35 мг/кг массы тела, подкожно) на фоне предварительного голодания крыс в течение 24 часов. КРФ вводили в боковые желудочки мозга в дозе 10 мкг/крысу или внутривентрикулярно в дозе 1.25 мкг/кг за 30 минут до предъявления ulcerогенного воздействия. Для оценки роли глюкокортикоидных гормонов в обеспечении гастропротективного эффекта КРФ использовали ингибитор синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапон, который вводили внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг за 30 минут до введения КРФ. Через 3 часа после стресса или 4 часа после введения индометацина крысы декапитировали, собирали пробы крови для определения содержания кортикостерона и извлекали желудки для тестирования слизистой оболочки. Как центральное, так и периферическое введение КРФ приводило к быстрому (через 15 минут) повышению содержания кортикостерона в плазме крови. Ингибирование синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапоном предотвращало быстроразвивающееся, вызванное введением КРФ, повышение уровня кортикостерона. Центральное или периферическое введение КРФ, приводящее к повышению содержания кортикостерона в крови, оказывало ярко выраженное гастропротективное действие. Ингибирование КРФ-индуцированной продукции кортикостерона метирапоном приводило к ослаблению гастропротективного действия КРФ как при его центральном, так и периферическом введении. Полученные данные свидетельствуют об участии глюкокортикоидных гормонов в обеспечении гастропротективного эффекта КРФ при его центральном или периферическом введении в условиях ulcerогенного влияния стресса или индометацина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-01680-а).

*Мязина Марина Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: marina-mayzina@yandex.ru*

РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОХРАНЕНИЯ ПАМЯТИ УСЛОВНОЙ ПИЩЕВОЙ АВЕРСИИ

В. П. Никитин, С. В. Солнцева, С. А. Козырев

*Научно-исследовательский институт
нормальной физиологии им. П.К. Анохина
Москва*

Растет число экспериментальных доказательств, свидетельствующих, что сохранение долговременной памяти после обучения является активным

процессом, вовлекающим различные механизмы. Показано, что поддержание и реорганизация памяти после ее исходной консолидации может происходить за счет механизмов реконсолидации памяти, а также активности протеинкиназы Mzeta (PKMzeta). Однако особенности вовлечения этих механизмов в процессы поддержание одного и того же вида памяти, а также взаимодействие этих механизмов остаются малоизученными.

На виноградных улитках мы исследовали участие реконсолидации памяти и Mzeta-подобной киназы в механизмах поддержания и реорганизации памяти условной пищевой аверсии на разных сроках после обучения: через 2 или 10 дней. В экспериментах исследовали эффекты антагониста рецепторов серотонина (метиотепина), антагониста NMDA-рецепторов глутамата МК-801, ингибитора синтеза белка циклогексимида и ингибитора PKMzeta ZIP (zeta inhibitory peptide). Через 2 дня после обучения инъекции МК-801 или циклогексимида, сочетанные с напоминанием условным пищевым стимулом, вызывали развитие амнезии, а повторное обучение улиток через 11 дней после ее индукции не приводило к формированию долговременной памяти. Вместе с тем инъекции МК-801 или циклогексимида и напоминание через 10 дней после обучения не оказывали влияния на воспроизведение памяти. Инъекции метиотепина, сочетанные с напоминанием, или ZIP без напоминания, как через 2, так и через 10 дней после обучения приводили к развитию амнезии, а повторное обучение через 11 дней после ее индукции вызывало формирование памяти.

Таким образом, нами впервые обнаружено, что при одном и том же обучении условной пищевой аверсии формируются два различных (параллельных) механизма поддержания памяти, имеющие различную динамику развития. Механизм памяти, который включал зависимую от рецепторов NMDA и синтеза белков реконсолидацию памяти, характеризовался временным градиентом упрочения – он вовлекал процессы реконсолидации памяти на раннем, но не позднем сроке после обучения. Напротив, компонент памяти, вовлекавший зависимую от рецепторов серотонина реконсолидацию и активность PKMzeta-подобной киназы, стабилен и не имел временного градиента упрочения – как на ранних, так и на поздних сроках после обучения нарушение реконсолидации памяти антагонистам рецепторов серотонина или действием ZIP приводило к нарушению памяти и развитию амнезии. Оба компонента критичны для поддержания памяти, однако их нарушение приводило к развитию различных видов амнезий, отличающихся возможностью формирования памяти условной пищевой аверсии при повторном обучении.

Полученные результаты в определенной степени объясняют противоречивые данные других исследователей о динамике реорганизации памяти после обучения, в которых была показана как зависимость реконсолидации памяти от времени, прошедшего после обучения, так и отсутствие такой зависимости. Нами впервые показана специфичность молекулярного обеспечения разных компонентов долговременной памяти, ее реорганизации и реконсолидации. Эти результаты могут быть полезны для разработки терапевтических процедур и фармакологических препаратов, избирательно действующих на опреде-

ленные молекулярные «мишени» и специфического подавления «негативных» компонентов памяти, лежащих в основе нервно-психических нарушений.

*Никитин Владимир Павлович
Научно-исследовательский институт
нормальной физиологии им. П.К. Анохина
125315 Москва, ул. Балтийская, 8
E-mail: nikitin.vp@mail.ru*

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ДВИЖУЩЕГОСЯ ИСТОЧНИКА ЗВУКА В УСЛОВИЯХ МАСКИРОВКИ

Н. И. Никитин, М. Ю. Агаева

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

Рассматриваются вопросы локализации движущегося источника звука в условиях маскирующего влияния помехи. Исследование проведено в условиях свободного звукового поля в анэхоидной камере. Звуковая стимуляция осуществлялась с помощью ряда динамиков, укрепленных на горизонтально расположенной полукруглой дуге. Звуковыми сигналами служили посылки белого шума длительностью 1 с. Движение источника звука (справа–налево и слева–направо) моделировалось путем плавного переключения динамиков. Маскирующий сигнал предъявлялся от неподвижного источника звука. Временная задержка между маскером и тестовым сигналом варьировала в пределах 1–120 мс. Задача испытуемых состояла в оценке углового положения движущегося стимула в начале и в конце его движения.

Исследование показало, что пространственное положение воспринимаемой траектории движения стимула зависит от направления движения источника звука относительно местоположения маскера. При движении стимула в сторону удаления от маскера субъективная траектория движения стимула смещена к концу движения стимула. При движении в обратном направлении, в направлении приближения к маскеру, субъективная траектория смещается к началу движения стимула. Длина субъективной траектории движения стимула зависит от величины задержки между маскером и сигналом. При малых задержках она сильно укорочена. По мере увеличения задержки ее протяженность возрастает, постепенно приближаясь к физической траектории движения стимула. Исследование с пространственной маскировкой неподвижных сигналов показало, что влияние маскера на воспринимаемое положение неподвижного источника звука возрастает с уменьшением углового расстояния между маскером и сигналом. Обнаруженные закономерности в изменениях длины и локализации субъективной траектории движения стимула при маскировке могут объяс-

няться совместным действием пространственного и временного механизмов взаимодействия между маскером и сигналом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-01282а).

*Никитин Николай Иванович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: nin@infran.ru*

ИНТЕГРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ЦНС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

В. А. Отеллин, Л. И. Хожай

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

Период новорожденности является одним из критических периодов онтогенеза, когда проявляются последствия родовой активности, протекают процессы адаптации к новым условиям существования и отмечается повышенная чувствительность к воздействию стрессорирующих факторов среды. Последние в значительной мере опосредуются гипоксически-ишемическими влияниями на все органы и их системы, и, в первую очередь, на нервную систему. Общая гипоксия новорожденного является одной из основных причин возникновения патологии головного мозга, определяемой клиницистами как гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Отдаленные последствия перинатальной патологии обуславливают основные неврологические нарушения – задержку моторного, психического, речевого развития, расстройства процессов памяти, внимания, эмоций, сна, и занимают первое место среди всех заболеваний нервной системы в детском возрасте. Механизмы формирования этой патологии остаются во многом неизвестными.

В нашем исследовании использован комплекс подходов и методов современной нейробиологии, включающий в себя создание клинически и физиологически обоснованного модельного эксперимента, применение методов световой (общегистологических, иммуногистохимических) и электронной микроскопии, морфометрии, а также поведенческих исследований научения и состояния эмоциональной сферы. Полученные данные показали, что гипоксия в перинатальный период развития оказывает повреждающее действие на мозг новорожденных крысят, при этом обнаружены как непосредственные реакции, так и отдаленные последствия воздействия в структурах неокортекса и гиппокампа. В них отмечено уменьшение размеров нейронов и в разной степени выраженная их гибель. Снижается число ГАМК-ергических нервных клеток,

тормозится синаптогенез и активируется активность макро-и микроглии. Значительные перестройки имеют место в микрорциркуляторном русле. У таких животных выявлены существенные нарушения сенсорно-двигательного развития и мышечная гипотония. Гипоксическое воздействие в ранний период новорожденности (2-е сутки) вызывает в последующем онтогенезе значительные отклонения в поведенческих реакциях. Отмечены нарушения тормозных функций коры головного мозга, повышенная тревожность, а также нарушения пространственного обучения и рабочей памяти.

Использованный в данной работе интегративный подход к изучению динамики структурно-функциональных перестроек в структурах головного мозга, вызванных гипоксией, позволяет говорить о создании модели одной из форм энцефалопатии новорожденных и наметить пути её фармакологической коррекции. Эта модель использована для изучения нейропротективных эффектов отечественного препарата салифен, изучение которого широко проводится фармакологами Волгоградского медицинского университета, специализирующихся на разработке нейропротекторов.

Салифен представляет композицию фенибута с салициловой кислотой, оказывающего нейропротективное, гравидопротекторное и эндотелиопротекторное действие, которое, очевидно, обусловлено его ГАМК-А и ГАМК-В миметическим действием, а также он обладает антигипоксическими, антиоксидантными, антиагрегантными, антикоагулянтными, антистрессорными свойствами (публикации И.Н. Тюренкова и сотр). Эти данные позволили предположить, что салифен может оказаться эффективным нейропротектором на модели энцефалопатий новорожденных, вызванных воздействием гипоксии в ранний постнатальный период.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что салифен обнаруживает протективное действие на структуры гемато-энцефалического барьера (эндотелиоциты, базальную мембрану, периваскулярную астроглию) и служат основанием для дальнейших исследований в этом направлении.

*Отеллин Владимир Александрович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: v.otellin@mail.ru*

АНАЛИЗ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМИ ХРОНОТИПАМИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТЕСТОВ НА ВНИМАНИЕ

С. И. Павленко, О. А. Ведясова

Самарский государственный университет

На современном этапе организации учебного процесса, характеризующегося ростом информационных нагрузок и их неравномерным распределением в течение учебного дня, важным является изучение биоритмологических особенностей физиологических функций у студентов. Особенно актуален анализ деятельности систем гомеостатического регулирования, в частности системы кровообращения у лиц с разными типами биоритмов. Цель данного исследования заключалась в исследовании динамики спектральных параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) у студентов с разными хронотипами в условиях выполнения тестовых заданий на внимание в разное время суток.

В исследовании участвовали 84 человека, которые по результатам тестирования методами А.А. Путилова (1997) и О.Н. Московченко (2005) были разделены на 3 группы: «жаворонки» ($n=20$), «голуби» ($n=37$) и «совы» ($n=27$). ВСР регистрировали методом пульсоксиметрии на аппарате «ЭЛОКС-01» до и сразу после последовательного выполнения дозированных информационных нагрузок в виде корректурной пробы Бурдона-Анфимова, теста «Расстановка чисел» и теста отсчитывания по Э. Крепелину утром с 7.30 до 9.00, днем с 13.00 до 15.00 и вечером с 18.00 до 19.00. Анализ ВСР проводили по спектральным параметрам ритмограмм, в том числе по спектральной мощности колебаний кардиоритма в диапазоне сверхнизких (VLF, mc^2), низких (LF, mc^2) и высоких (HF, mc^2) частот, общей спектральной мощности колебаний ритма сердца (Total, mc^2), отношению LF/HF.

Установлено, что в течение дня наиболее выраженная динамика спектральных параметров ВСР проявлялась у студентов «голубей». При выполнении тестовых заданий утром у них отмечалось достоверное увеличение VLF (на 40,7%), как свидетельство гиперадаптации, в сочетании с ростом LF на 32,2%, HF – на 47,4% и Total – на 28,9% относительно исходного уровня. Днем у «голубей» при напряжении внимания изменения наблюдались только в величине LF/HF (увеличение на 27,2%), что отражает оптимальный уровень симпатических влияний на сердце, а вечером статистически значимо увеличивались VLF, HF и Total на 41,1, 26,3 и 28,1% соответственно. На втором месте по выраженности изменений изучаемых параметров ВСР располагались студенты «совы». При работе утром у них менялся только HF компонент (увеличение на 38,3%), однако в дневные часы отмечался статистически значимый рост трех показателей LF – на 39,4%, Total – на 27,6% и LF/HF – на 29,8%, что в совокупности свидетельствует об усилении адренергических влияний на кардиоритм. Напряжение внимания вечером вызывало у «сов» увеличение

LF/HF (на 36,3%) в сочетании с уменьшением VLF на 18,5%, что коррелирует с усилением холинергических влияний. Что касается «жаворонков», то у этих студентов динамика спектральных параметров ВСР при выполнении тестов в течение дня имела наименьшую выраженность и достоверно проявлялась только в виде увеличения LF на 35,1% в утреннее время и HF на 26,7% в дневные часы.

Из полученных данных следует, что динамика спектральных параметров ВСР в условиях информационной нагрузки, вызывающей напряжение внимания, у студентов в значительной степени зависит от их биоритмологических типов. Характер изменений параметров ВСР, наблюдаемых у студентов «голубей», служит показателем большего совершенства у них механизмов адаптации к информационным нагрузкам в течение дня.

*Павленко Снежанна Ивановна
Самарский государственный университет
443011 Самара, ул. Академика Павлова, 1
E-mail: pavlenko.snezhanina@mail.ru*

ЗРИТЕЛЬНО-АМИГДАЛЯРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ЕГО ДЕСТРУКЦИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПРИ СТАРЕНИИ

Э. Н. Панахова, У. Ф. Гашимова

*Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

Стремительно усиливающийся в процессе старения риск возникновения нейродегенеративной патологии – болезни Альцгеймера (БА), синдрома Клювера-Бюси и др. – привлекает пристальное внимание исследователей в области различных аспектов фундаментальной науки. За пределами этого внимания остается деструкция физиологического взаимодействия зрительной системы (поля 17) и амигдаларного комплекса, приводящих к возникновению и развитию различных агностических синдромов и сопровождающихся нарушением дискриминации и идентификации зрительного образа. Как утверждается в обзорах D.Valenty (2010, 2013), признаки деструктивных процессов, характерных БА, раньше всего начинают проявляться в зрительной системе. Биомаркеры зрительной системы – такие, как патология в зрительном нервном волокне, нарушение прозрачности хрусталика, а также функциональная потеря зрения и нарушение проведения сигнала по магноцеллюлярному пути могут не только помочь раннему выявлению (детекции) и диагностике

БА, а также способствовать ее клиническому установлению задолго до возникновения признаков необратимых деструктивных процессов когнитивных функций и памяти. Постулат о том, что офтальмологи как первые клиницисты могут оказать существенное содействие и помощь в диагностике, наблюдении и лечении нейродегенеративных патологий при БА, БП и синдроме Клювера–Бюси, подтверждается данными Vorstine (2011). Установление роли амигдалы в интегративной деятельности большого мозга является одной из важнейших проблем современной нейробиологии и медицины и представляет интерес как с нейрофизиологической, так и с психоневрологической точек зрения. Нами были получены данные, свидетельствующие о том, что создание в базолатеральной амигдале стрихнинового очага и его тоническое влияние приводит к выраженному облегчению формирования ВП и ОП зрительной коры на свет, в частности, его поздних компонентов, связанных с анализом поступающей по парвоцеллюлярному пути информации. Об актуализации зрительных сигналов и повышении их биологической значимости свидетельствует также факт формирования в ответ на ранее индифферентный световой стимул двигательной реакции конечности, контралатеральной исследуемой области. Блокада нейрональных ансамблей АМ производилась посредством ингибиторной нейронаграфии. «Выключение» БЛА, напротив, приводило к существенному подавлению ответов ЗК на свет, наиболее выраженному в отношении их поздних компонентов. Двигательная реакция конечности при этом не развивалась, что свидетельствовало о снижении актуальности зрительного стимула. Признание факта существования выраженного тонического влияния БЛА на зрительную перцепцию и имеющиеся литературные данные о причастности нарушения функции БЛА к болезни Альцгеймера явилось предпосылкой для выявления возможности существования срочных, фазических механизмов, реализующих эти влияния по магноцеллюлярному пути в специфических условиях. Было установлено, что стимуляция БЛА электрическим импульсом приводит к формированию коротколатентных потенциалов, оказывающих воздействие на генерацию ответов на фотостимул в ЗК, НКТ и ВБЧ. При диапазоне интервалов между электрическим и световым стимулами в пределах 30–90 мс в ЗК формируется новый, «препервичный» низкоамплитудный потенциал позитивно-негативной направленности претерпевавшего с 10-ой мс резкое (до 200–300%) облегчение при реципрокной тотальной элиминации первичной негативной фазы. Полученные данные свидетельствуют о существовании фазических влияний БЛА на зрительную функцию.

*Панахова Эльмира Нуретдиновна
Институт физиологии им. А.И. Караева
НАН Азербайджана
Az1100, Sdharifzade, 2, Baku, Azerbaijan
E-mail: elmirapanahova@rambler.ru*

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

С. С. Пантелеев, О. А. Любашина, И. Б. Сиваченко

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

В основе генеза абдоминальной боли, которая является одним из основных диагностических признаков синдрома раздраженной кишки (СРК), лежат нарушения в серотонергических механизмах проведения и контроля ноцицептивной информации в системе кишечника – мозг – кишечник. Эти нарушения являются одной из причин возникновения кишечной гипералгезии, наблюдающейся у большинства больных с СРК. При этом нормальные физиологические стимулы воспринимаются как дискомфортные или даже болевые. Серотонин участвует в этих процессах в основном через 5HT_{1a}-, 5HT₃- и 5HT₄-рецепторы, представленные на спинальном и супраспинальном уровнях. Если основные спинальные механизмы участия серотонина в генезе абдоминальной боли достаточно полно изучены, то бульбарные механизмы остаются неясными. В частности, это касается роли центральных 5HT_{1a}-, 5HT₃- и 5HT₄-рецепторов в формировании реакций нейронов вентролатеральной ретикулярной формации (ВЛРФ) продолговатого мозга, инициированных ноцицептивным коло-ректальным растяжением (КРР). Для оценки роли в этих процессах указанных типов рецепторов мы использовали модифицированную модель абдоминальной боли на крысах, согласно которой ноцицептивное КРР имитирует боль, локализуемую в нижней части живота у пациентов с СРК. Исследование выполнено на наркотизированных уретаном (1.2 мг/кг, в.в) крысах линии Вистар. В качестве физиологических маркеров абдоминальной боли служили реакции нейронов ВЛРФ и изменения артериального давления, в ответ на указанное растяжение (80 мм рт. ст.) до и после введения внутривенного введения агонистов 5HT_{1a}- и 5HT₄-рецепторов буспилона и В1МУ8 соответственно, а также на фоне их центральной блокады внутрижелудочковым введением антагонистов WAY100635 и GR113808 соответственно. Кроме того, изучены реакции нейронов ВЛРФ, инициированные ноцицептивным КРР до и после системного введения или центральной аппликации антагониста 5HT₃ рецепторов гранисетрона. Показано, что буспирон и В1МУ8 дозозависимо тормозят ответы нейронов ВЛРФ и уменьшают падение артериального давления на ноцицептивное КРР. При этом торможение нейрональных реакций с увеличением дозы В1МУ8 усиливается, тогда как для буспилона наблюдается обратная зависимость. Блокада центральных 5HT_{1a}-рецепторов частично тормозит эффекты буспилона на нейрональные ответы и артериальное давление инициированные ноцицептивным КРР. Блокада центральных 5HT₄-рецепторов сопровождалась полным торможением эффектов В1МУ8 на нейрональные реакции и на артериальное давление на ноцицептивную стимуляцию. Гранисетрон при внутривенном введении дозозависимо тормозил нейрональные реакции и уменьшал падение

артериального давления на ноцицептивное КРР. При аппликации гранисетрона на поверхность продолговатого мозга его эффекты на указанные реакции значительно усиливались.

В докладе обсуждается роль центральных 5HT_{1a}-, 5HT₃- и 5HT₄-рецепторов в бульбарных механизмах абдоминальной боли. Полученные данные могут быть полезными при разработке новых медикаментозных средств лечения болевых синдромов при функциональных дисфункциях ЖКТ.

*Пантелеев Сергей Степанович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: panteleev@kolt.infran.ru*

СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ДИАБЕТ У КРЫС: ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ КОРТИКОСТЕРОНА НА ПРОЯВЛЕНИЕ ПРИЗНАКОВ ПАТОЛОГИИ

Т. Т. Подвигина, Т. Р. Багаева

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

У крыс с диабетом, вызванным введением стрептозотоцина, кроме повышения уровня глюкозы в крови и потребления воды, наблюдаются увеличение чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам, повышение уровня кортикостерона в крови, а также снижение веса тела и тимуса, что свидетельствует о проявлении катаболического эффекта. Задача настоящей работы заключалась в исследовании роли кортикостерона в наблюдаемых изменениях, вызванных введением стрептозотоцина. Опыты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Доули массой 240–260 г. Для развития диабета животным вводили стрептозотоцин в дозе 60 мг/кг, внутривенно, или 70 мг/кг, внутрибрюшинно. Для выяснения роли кортикостерона в изменениях, индуцированных стрептозотоцином, тестировали базальный и стрессорный уровни кортикостерона в крови в разные сроки развития диабета и изучали влияние адреналэктомии на изучаемые параметры. Адреналэктомированным или ложнооперированным крысам стрептозотоцин вводили внутрибрюшинно сразу после операции. Через разные сроки после введения стрептозотоцина (3, 7, 14, 28 дней) крысам, предварительно голодавшим в течение 24 часов, вводили индометацин (35 мг/кг) для индукции эрозий в слизистой оболочке желудка. Через 4 часа после введения индометацина крыс декапитировали, определяли площадь эрозий в желудке, уровень глюкозы и кортикостерона в крови, а также вес тимуса и селезенки. Введение стрептозотоцина приводило к развитию диабета, о чем свидетельствовало значительное (до 30 ммоль/л) повышение

уровня глюкозы в крови и увеличенное потребление воды. При этом происходило замедление прироста массы тела и снижение веса тимуса и селезенки по сравнению с контрольными животными. У крыс с диабетом базальный уровень кортикостерона был повышен, по сравнению с таковым у контрольных животных, во все тестируемые сроки развития патологии. Через 7 дней после введения стрептозотоцина наблюдалось повышение стрессорного уровня кортикостерона (в ответ на действие ulcerогенного стимула), которое сохранялось до 30-го дня исследования. Кроме того, начиная с 7-го дня, стрептозотоцин вызывал увеличение массы надпочечников. Полученные данные свидетельствуют об активации гипоталамо–гипофизарно–адренортикотальной системы во все исследованные сроки после введения стрептозотоцина. При диабете повышалась чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина, что проявлялось в увеличении площади эрозий по сравнению с контрольными крысами. Адреналэктомия сама по себе также усугубляла ulcerогенное действие индометацина. Введение стрептозотоцина адреналэктомированным крысам не приводило к дальнейшему увеличению площади эрозий в слизистой оболочке желудка по сравнению с адреналэктомированными животными без стрептозотоцина или ложнооперированными со стрептозотоцином. Тем не менее адреналэктомия существенно влияла на некоторые показатели у диабетических крыс: достоверно снижала определяемый до голодания уровень глюкозы в крови и потребление воды животными, увеличивала абсолютный и относительную массу тимуса и селезенки по сравнению с этими показателями у ложнооперированных диабетических крыс. Данные, полученные на адреналэктомированных животных, свидетельствуют о том, что повышенный уровень кортикостерона в крови крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом вносит вклад в поддержание высокого уровня глюкозы в крови и в проявление у них катаболического эффекта.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-01680а).

*Подвигина Татьяна Трофимовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: tpodvigina@yandex.ru*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ИНТЕГРАЦИЯ ЗВУКА И СВЕТА
В ЛАТЕРАЛЬНОМ КОЛЕНЧАТОМ ТЕЛЕ КРОЛИКА
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВРЕМЕННЫХ ИНТЕРВАЛАХ
МЕЖДУ СТИМУЛАМИ РАЗНЫХ МОДАЛЬНОСТЕЙ

В. Б. Полянский, Д. Э. Алымкулов, Д. В. Евтихин

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Ряд авторов описывают влияние звука и других незрительных модальностей на спонтанную активность и вызванные потенциалы латерального коленчатого тела (ЛКТ) на свет. Предполагается, что влияние звука и других незрительных модальностей осуществляется через систему ретикулярной формации путём тонического растормаживания нейронов ЛКТ. В серии наших работ с ЛКТ (как и с первичной зрительной корой) мы исследовали начальные фазы ответа на свет, поскольку в них, как показали наши предыдущие опыты, наиболее отчетливо отражается влияние звука.

Наши ранние работы (Полянский и др., 2012) выявили, что звук (70 дБ, 40 мс, 2000 Гц), подаваемый синхронно с включением или выключением света, вызывает облегчение ответа на свет только при замене слабых интенсивностей (0.28 на 1 кд/м²) друг на друга. Увеличение начальной фазы ВП по сравнению с ответами на свет составляло в среднем 36%. Влияние звука на замены более высоких интенсивностей было недостоверным.

В настоящей работе использовались 15 интервалов между началом подачи звука и света (-750, -500, -300, -200, -150, -100, -80, -60, -40, -20, 0, +20, +50, +100, +150 мс). Сам звук (50 дБ, 2000 Гц, 40 мс) не вызывал ответа. Мы подробно исследовали модуляцию звуком начальных фаз вызванных потенциалов на свет.

Всего было проведено 40 опытов, в каждом по 15 записей с разными интервалами. Перед каждой записью с подачей света и звука регистрировались ЗВП на свет.

Результаты показали, что в начальной фазе *NI* ВП (90–120 мс) значимым интервалом при включении света (*on*-ответ) является только +150 мс ($p < 0.04$). При выключении света (*off*-ответ), значимыми интервалами оказались -300 мс ($p < 0.001$), -40 мс ($p < 0.04$), 0 мс ($p < 0.04$) и +20 мс ($p < 0.05$).

Наибольшее усиление ответа на свет при действии звука в случае *on*-ответа приходится на интервалы -300 мс (на 27%), -60 мс (на 29%), +20 мс (на 22%), +150 мс (на 45%). При *off*-ответах усиление светового ответа больше: -300 мс (на 53%), -200 мс (на 63%), -60 мс (на 27%), -40 мс (на 40%), 0 мс (на 29%), +20 мс (на 28%).

Более поздние фазы ВП ЛКТ практически не показали значимых интервалов влияния звука на световой ответ.

В целом, «временное окно», в котором происходит интеграция света и звука, сходно для первичной зрительной коры и ЛКТ: это интервалы от -300

до +150 мс. Эти значения близки к данным, полученным в психофизических экспериментах с людьми.

Причинами влияния звука на ЛКТ могут являться, во-первых, тесная связь ЛКТ с тектальными структурами, а во-вторых, сильные кортико-фугальные связи в ЛКТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00061а).

*Полянский Владимир Борисович
Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова
119234 Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12
E-mail: pol@neurobiology.ru*

СИСТЕМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА К ПОВРЕЖДЕНИЮ

И. Л. Привалова, Э. Т. Камал

Курский государственный медицинский университет

Целью работы было изучение изменений взаимоотношений амплитудных характеристик электрической активности гастродуоденального комплекса в процессе экспериментального язвообразования у крыс.

Исследование проводили на беспородных белых крысах массой 250–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Медико-биологической клиники КГМУ с соблюдением этических норм обращения с экспериментальными животными. Использовали экспериментальное моделирование язвенного повреждения желудка с помощью ледяной уксусной кислоты. Опытные животные были разделены на 5 групп, в которых производили релaparотомию со 2-х по 7-е сутки после моделирования язвенного повреждения с имплантацией петельчатых серебряных электродов в мышечную оболочку тела желудка (ТЖ), пилорического отдела (ПО) и двенадцатиперстной кишки (ДК). Контролем (группа № 1) служили ложнооперированные животные, где срединная лапаротомия производилась без моделирования язвенного повреждения. Анализировали амплитудные характеристики (АХ) электрической активности (ЭА) гладких мышц желудка и двенадцатиперстной кишки. После проверки на нормальность распределения с использованием тестов Шапиро-Уилка рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона с целью количественной оценки тесноты связей. Для оценки системной организации ГДК рассчитывались показатели многосторонней скоррелированности. Статистическая значи-

мость различий оценивалась с использованием критерия Стьюдента.

Оценка взаимоотношений амплитудных характеристик электрической активности гастродуоденального комплекса позволила установить, что на вторые сутки после моделирования повреждения корреляционные связи между ТЖ и ПО стали более тесными (значения коэффициента корреляции увеличились на 45,1%, $p < 0,05$) и не уменьшались до исходных значений на протяжении всего периода наблюдения (7 суток), при этом максимальные значения r , превышающие исходные на 121,1% ($p < 0,01$), рассчитывались на 4-е сутки эксперимента. Функциональные взаимосвязи АХ между ТЖ и начальным отделом двенадцатиперстной кишки на вторые сутки эксперимента разрушались, к четвертым суткам резко возрастали ($r = 0,583 \pm 0,07$), а затем снижались. Максимальное возрастание тесноты связей в сопоставлении ПО-ЛДК также наблюдалось на 4-е сутки эксперимента ($r = 0,561 \pm 0,07$). Значения интегрального показателя многосторонней скоррелированности (ИПМС) также были максимальными на 4-е сутки после моделирования язвенного повреждения, что свидетельствует о возрастании «жесткости» системы «гастродуоденальный комплекс» в период развития максимального объема повреждения. В начальный период повреждения (вторые сутки) наблюдалась декорреляция, между АХ ЭА ЛДК и ТЖ ($r = 0,046 \pm 0,07$), что приводило к снижению ИПМС и свидетельствовало об усилении автономности компонентов системы.

Возможно, относительная автономизация компонентов гастродуоденального комплекса в острый период повреждения является одним из механизмов адаптивных реакций к повреждающим воздействиям, тогда как значительное повреждение одного из компонентов системы приводит к утрате ее гетерогенности.

*Привалова Ирина Леонидовна
Курский государственный
медицинский университет
305041 Курск, ул. К. Маркса, 3
E-mail: ir_priv@mail.ru*

ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВОЙ НАГРУЗКИ НА АБСОРБЦИОННУЮ ЁМКОСТЬ КЛЕТОК ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧКИ

Н. П. Пруцкова, Е. В. Селивёрстова

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

Реабсорбция белка является важной функцией почки, позволяющей предотвратить потерю профильтрованных белков с мочой, использовать продукты

их гидролиза для пластического обмена, сохранить для организма витамины и другие вещества, поступающие в клетки проксимальных канальцев (ПК) в комплексе с белками. Процесс реабсорбции белка считается высокоёмким, поскольку клетки ПК способны всасывать значительно больше белка, чем его фильтруется в норме. В то же время известно, что увеличение белковой нагрузки выше порога, но ниже тубулярного максимума приводит к повышению не только всасывания белка, но и его экскреции с мочой. Поэтому важно представлять, какие внутриклеточные механизмы определяют абсорбционную ёмкость эпителиальных клеток, при каких условиях они могут препятствовать захвату и транспорту белковых молекул. С этой целью в опытах *in vivo* изучали эффекты предварительной белковой нагрузки на последующий захват белка клетками ПК почки травяной лягушки. О целесообразности использования почки амфибий в качестве адекватной модели для изучения фундаментальных механизмов канальцевой реабсорбции белка свидетельствуют наши предыдущие исследования, показавшие функционирование в почке лягушки механизма рецептор-опосредованного эндоцитоза, аналогичного таковому у млекопитающих и человека.

Нагрузочным белком служил лизоцим, вводимый ежедневно, в течение 2-, 3- или 4-х дней. В контроле вводили изотонический фосфатно-солевой буфер. Тестируемым был жёлтый флуоресцентный белок (YFP). Его вводили через день после последней инъекции лизоцима, а также на 3-й или 5-й день после прекращения 4-дневной нагрузки, с оценкой всасывания в клетках ПК за 1 час.

Для изучения всасывания белков, экспрессии рецепторов эндоцитоза, а также структуры нефронов применяли методы иммуногистохимии, световой, флуоресцентной, конфокальной и электронной микроскопии. Использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом Ньюмана-Кей-лса.

Морфологические исследования свидетельствовали о сохранности структуры клубочков и ПК, а также ультраструктуры гломерулярного фильтрационного барьера и эндоцитозного аппарата апикальной зоны клеток ПК после нагрузки лизоцимом. В то же время повышение величины и длительности белковой нагрузки приводило к достоверному и прогрессирующему снижению реабсорбции YFP. Это выражалось в уменьшении количества светящихся профилей ПК в супрагломерулярной зоне почки, а также содержащих YFP эндоцитозных везикул в эпителиальных клетках.

Количество аккумулированного в них лизоцима снижалось с прекращением нагрузки. Одновременно наблюдалось постепенное восстановление способности клеток канальцев к всасыванию YFP, что сопровождалось усилением экспрессии рецепторов эндоцитоза – мегалина и кубилина. Таким образом, выявленное снижение абсорбционной ёмкости клеток ПК в результате нагрузки белком было обратимым, что может иметь адаптивное значение. Результаты указывают на наличие в ПК почки механизма ограничения абсорбции, защищающего эпителиальные клетки от перегрузки белком.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00039а).

*Пруцкова Наталья Павловна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: natprut@yandex.ru*

МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

А. И. Ракин, В. Г. Александров

*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербург*

Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы разработать метод количественной оценки изменений барорефлекторной чувствительности, пригодный для использования в длительных экспериментах на мелких лабораторных животных. Для достижения этой цели было необходимо решить следующие задачи. Во-первых, провести серию экспериментов с регистрацией артериального давления (АД) и тестированием барорефлекторной чувствительности одним из известных методов. Во-вторых, разработать алгоритм обработки полученной кривой АД с целью количественной оценки спонтанных изменений барорефлекторной чувствительности и реализовать его с помощью общедоступных программных средств. В-третьих, сравнить результаты проведенных расчетов с полученными в тех же опытах результатами тестирования барорефлекса.

Эксперименты проводились на спонтанно-дышащих трахеостомированных крысах массой 300–340 г (Wistar, $n=11$) в условиях общей анестезии (уретан, 1350 мг/кг, в/б). При помощи аппаратно-программного комплекса «PowerLab» (ADInstruments, Australia) проводилась непрерывная регистрация АД в бедренной артерии (частота оцифровки 1 кГц), а также расчёт систолического артериального давления (АДс) и пульсового интервала (Т) в режиме реального времени. Алгоритм оценки спонтанных изменений барорефлекторной чувствительности был реализован при помощи макросов «Excel 2010». В его основу был положен метод, предложенный ранее для исследования барорефлекторной чувствительности у человека (Parati et al., 2000). Обработка зарегистрированного сигнала начиналась с выявления нескольких (трех и более) последовательных сердечных сокращений, в которых прогрессирующее изменение (рост или снижение) АДс происходило коллинеарно с прогрессирующим изменением Т. Пороговыми значениями были приняты 1 мм рт. ст. для изменения АДс и

0.8 мс для изменения Т. Для каждого такого события определялся коэффициент линейной регрессии, который мог принимать отрицательные и положительные значения. Затем события разделялись на две группы в соответствии со знаком коэффициента, и его значения в каждой группе усреднялись в интервале, равном 10 минутам. Для тестирования барорефлекса использовался α -адреномиметик фенилэфрин (ФЭ, Мезатон®, в/в). Препарат вводился в нескольких дозировках, с интервалом 5 минут, объём вводимого раствора составлял 1 мл. Введение ФЭ приводило к повышению артериального давления и рефлекторной брадикардии. Рассчитывались изменения систолического артериального давления (Δ АДс) и пульсового интервала (Δ Т). Затем строился график зависимости величины Δ Т от Δ АДс и определялся коэффициент линейной регрессии для этой зависимости.

Статистический анализ показал высокую степень корреляции между значениями коэффициентов линейной регрессии, полученными в результате тестирования барорефлекса и в результате оценки спонтанных изменений барорефлекторной чувствительности. Таким образом, предложенный метод количественной оценки изменений барорефлекторной чувствительности, основанный на измерении спонтанных изменений систолического артериального давления и пульсового интервала, позволяет получать достоверные результаты и может быть использован в экспериментах на мелких лабораторных животных для оценки влияния экспериментальных воздействий на барорефлекс.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-15-00119).

*Ракин Александр Ильич
Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена
191186 Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48
E-mail: rakinalex@gmail.com*

РОЛЬ ПИРУВАТКИНАЗЫ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТИВНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС, ГИПОКСИРОВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНО НА СТАДИИ ОРГАНОГЕНЕЗА

А. М. Рашидова

*Институт физиологии им.А.И. Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

Дефицит кислорода в организме требует максимальной мобилизации и напряжения потенциальных адаптивных возможностей. Развивающийся мозг ги-

перчувствителен стресс фактору – гипоксии. Ее воздействие в пренатальный период проявляется в возникновении большой гетерогенной группы нейропатологий. Энергетический обмен в мозге находится на очень высоком уровне, поэтому деятельность организма в первую очередь должна быть направлена на обеспечение и поддержание потребностей мозга.

В структурах головного мозга белых крыс 17-, 30- и 90-дневного возраста, подвергшихся гипоксии пренатально на стадии органогенеза, изучили динамику изменения активности ферментов энергетического обмена мозга: одного из ключевых ферментов генерации АТФ в гликолизе пируваткиназы (ПК; КФ 2.7.1.40) и маркера аэро-анаэробных процессов лактатдегидрогеназы (LDH; КФ 1.1.1.27).

Были обнаружены значительные изменения активности ферментов ПК и LDH в ткани, митохондриях и цитоплазме гипоталамуса, мозжечка, орбитальной, сенсомоторной и лимбической коры головного мозга белых крыс относительно контрольной группы животных.

При этом выявлено следующее – в активности ПК фиксировалось повышение в несколько раз, степень которого зависел от ряда факторов, в том числе от периода постнатального онтогенеза, исследуемой структуры мозга и уровня его исследования: ткань или же субклеточная фракция ($p < 0.05$; $p < 0.001$).

В активности LDH ($p < 0.001$) также установлено резкое повышение в структурах головного мозга крыс. Как известно, LDH является единственным ферментом, который участвует в гликолизе в анаэробных условиях и повышение активности LDH в мозговой ткани в экстремальных условиях можно объяснить усилением анаэробных процессов. Повышение активности ПК и LDH предупреждает метаболические нарушения регуляции механизмов биосинтетических и биоэнергетических процессов в нейрональных клетках структур головного мозга при гипоксии.

Также следует отметить, что скорость и направление LDH-реакций является показателем соотношения между интенсивностью гликолиза и скоростью использования пирувата в цикле трикарбоновых кислот, глюконеогенезе и в других реакциях. В то же время результаты исследований выявили незначительную разнонаправленность в динамике изменения активности ферментов в некоторых структурах головного мозга крыс. Это может быть связано со структурной организацией мозга на данном этапе развития.

На основании результатов предыдущих исследований и полученных новых данных можно прийти к заключению, что ферменты ПК и LDH обладают относительно высокой чувствительностью к гипоксии и с удлинением постнатального развития этот эффект не исчезает. То есть, можно говорить об эпигенетической природе сохранения следа патологического воздействия гипоксии. Кроме того, при недостатке кислорода реализуется стереотипная перестройка метаболизма для поддержания гомеостаза, снижается окислительное фосфорилирование, идет биосинтез метаболитов пластического обмена, активируются свободнорадикальные системы, что дает возможность выявить адаптивные

резервы ферментов у исследуемого организма, обеспечивая их способность к ответным адаптивно-компенсаторным реакциям.

*Рашидова Афа Мамедовна
Институт физиологии им. А.И. Караева
НАН Азербайджана
AZ1100 Баку, ул. Шарифзаде, 2
E-mail: afag@mail.ru*

РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В МЕХАНИЗМЕ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ СЕТЧАТКИ

*Н. М. Рзаева, А. И. Дмитренко, А. Н. Нуруллаева, М. Х. Ализаде
Институт физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана
Баку, Азербайджан*

В настоящее время проблема компенсаторных возможностей мозга является весьма актуальной не только для нейрофизиологов, но и клиницистов, исследующие клинические нарушения мозга связанных с его поражением. Согласно нейрофизиологическим и нейрофармакологическим данным с учетом структурно-функциональной пластичности межнейронных связей, компенсаторно-восстановительные процессы способствуют восстановлению поврежденной структуры, тем самым, обеспечивая её нормальное функционирование. Решение этой весьма сложной проблемы требует проведение разносторонних экспериментальных исследований, которые дали бы возможность выявить не только механизмы, но и найти способы восстановления резервных возможностей мозга.

Исследовалась динамика формирования ЭРГ в условиях пигментной дистрофии сетчатки (ПДС). В контроле регистрировалась ЭРГ при интенсивностях световых стимулов 0.0016, 0,068, 0.45 и 1,4 Дж. Амплитуда ее при этом составляла соответственно 162 ± 10 , 234 ± 12 , 317 ± 8 и 393 ± 15 мкВ. На ранних этапах развитие ПДС, созданной введением моноидуксусной кислоты (25 мг/кг), характеризовалось весьма выраженным уменьшением ЭРГ. Так, на 5-й день при интенсивности света 0,0016 Дж она полностью отсутствовала, а при 0,068, 045 и 1,4 Дж амплитуда ее составляла соответственно 50, 75 и 83,3 мкВ. 13-й день характеризовался некоторым увеличением ЭРГ и при исследуемых интенсивностях света она соответственно составляла 50, 77 ± 8 , 80 ± 5 и $100 - 120$ мкВ. С увеличением сроков развития ПДС ЭРГ увеличивалась соответственно до 67 ± 5 , 108 ± 7 , 125 ± 5 и 133 ± 10 мкВ, а к 31-му дню она уже достигала соответственно $91,7 \pm 5$, 100 ± 4 , $141,7 \pm 8$ и 175 ± 10 мкВ.

Таким образом, из представленного материала следует, что при ПДС в процесс частичного восстановления ЭРГ включаются дополнительные механизмы, способные восстановить функцию сетчатки. Следовательно, мозг в условиях его патологии обладает удивительно уникальной способностью включать компенсаторные процессы, что свидетельствует о существовании сложных резервных механизмов, которыми он располагает. Не исключено, что пластичность в контроле гена NGF в нейронах может модулироваться фармакологическими агентами действующими по тому же пути, что и регуляция синтеза и рилизинга его.

Следовательно, гибель клеток может быть связана со снижением уровня NGF и их экзогенная поддержка или же стимуляция эндогенного продуцирования фармакологическими средствами дает возможность открыть подходы к коррекции зрения как в процессе старения, так и при различных патологиях зрительной системы. Все это позволяет сделать определенные выводы о механизмах лежащих в основе сложных процессов, составляющих основу их взаимодействия при самых различных физиологических состояниях организма.

*Н. М. Рзаева
Институт физиологии им. А.И. Караева
НАН Азербайджана
AZ1100 Баку, ул. Шарифзаде, 2
E-mail: afaq.nur@gmail.com*

CART-ПЕПТИД У КРЫС, ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К РАЗЛИЧНЫМ ФОРМАМ ЭПИЛЕПСИИ

И. В. Романова, А. Л. Михрина, З. Р. Хисматуллина*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им.И.М. Сеченова РАН
Санкт-Петербург
*Башкирский государственный университет
Уфа*

CART-пептид (cocaine and amphetamine regulated transcript/peptide) широко экспрессируется нейронами различных отделов мозга, что обуславливает его участие в регуляции многих функций организма. Показана его роль в регуляции пищевого поведения, стрессорного ответа. Ранее мы установили морфологические и функциональные взаимосвязи CART-пептида и дофаминергических нейронов мозга, а также участие CART-пептида в компенсаторных механизмах мозга при патологии дофаминергической nigrostriatной системы. При этом у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), генетически предрасположенных к аудиогенным судорогам, отмечено уменьшение иммунореактивного CART-пептида в мозге, особенно в нейронах различных полей

гиппокампа. Цель настоящего исследования – оценить иммунореактивность CART-пептида в мозге крыс, генетически предрасположенных к другой форме эпилепсии (абсансной), при которой не наблюдается изменения двигательной активности.

МЕТОДИКА. Исследования проводили на 6-месячных самцах крысы Вистар ($n=5$) и WAG/Rij ($n=4$, которые предварительно были протестированы на наличие судорожной активности). Мозг фиксировали в 4% параформальдегиде (pH 7.4). Иммуногистохимические исследования проводили на фронтальных срезах мозга толщиной 20 мкм (свободноплавающих и монтированных на стекла). Были использованы первичные антитела к активному фрагменту CART-пептида 55–102 («PhoenixPeptide Incorp.», США) и биотин-стрептавидиновый метод. Иммунореактивность CART-пептида визуально оценивали в баллах (1–3) на снимках из различных областей мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У крыс WAG/Rij в целом отмечается меньший уровень иммунореактивности CART-пептида в префронтальной коре, стриатуме, гипоталамусе, среднем мозге по сравнению с крысами Вистар. В нейронах гиппокампа также выявлено уменьшение иммунореактивности CART-пептида, при этом в пределах каждого поля отмечается его неравномерная иммунореактивность в различных нейронах, чередование слабого (1 балл) и среднего (2 балла) уровня реакции по сравнению с равномерной реакцией у крыс Вистар (3 балла). Полученные данные свидетельствуют об уменьшении иммунореактивности CART-пептида в мозге крыс с различными формами эпилепсии, что в большей степени проявляется у крыс линии КМ, эпилептические припадки у которых сопряжены с судорогами и двигательными симптомами, в отличие от WAG/Rij. Полученные данные обсуждаются в связи с данными о нейротрофической и защитной функциях CART-пептида, его влиянии на экспрессию BDNF и функции как эндогенного антиоксиданта.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-06231).

*Романова Ирина Владимировна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им.И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: irinaromanova@mail.ru*

ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ С АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМИ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Е. Д. Руденко¹, Н. З. Ключева¹, Б. Ф. Щеголев^{1,2}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

²Федеральный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова МЗ РФ
Санкт-Петербург

Спонтанная гипертензия характеризуется изменением активности адренорецепторов, расположенных на мембранах гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Это приводит к устойчивому повышению тонуса сосудов, связанному с наличием в циркулирующей крови паратиреоидного гипертензивного фактора (ПГФ) [Pang P.K., Lewanczuk R.Z., et al., 1990]. Функционирование адреносимпатической системы напрямую зависит от типа активности задействованных в ней адренорецепторов. При этом участие β 2-адренорецепторов, играющих важную роль в регуляции сосудистого тонуса и сердечного выброса, остается малоизученным. В сайте связывания этого рецептора выделяют две группы аминокислот, различающихся по своей функции. К первой относятся Asp113, Asn312, Tyr316, с которыми взаимодействуют все типы лигандов. Вторая группа включает Ser203, Ser204, Ser207, взаимодействие с которыми необходимо для активации рецептора агонистами [Bang I., Choi H.-J., 2015]. С использованием программы MolSoft ICM 3.8-3 проведен докинг адреналина (агонист), кленбутерола (частичный агонист) и пиндолола (антагонист) в связывающий сайт β 2-адренорецептора. Структура этого рецептора, закристаллизованного с антагонистом – каразололом, получена группой Кобилки в 2007 году, а также независимо другой группой исследователей [Katritch V., Reynolds K. A., et al, 2009]. Отбор продуктивных конформаций лигандов в β 2-адренорецепторе по результатам докинга проводился в соответствии с рассчитываемой программой энергетической оценкой связывания. Расчёты проводились десятикратно, после чего выбирался лучший результат.

Показано, что молекула агониста (адреналина) при связывании в β 2-адренорецепторе образует по одной водородной связи с аминокислотами Ser203, Ser207, Asn312 и Asp113. В то же время молекула антагониста (пиндолола) при связывании с Ser203, Asn312, Asp113 образует по две водородные связи либо с Asn312, либо с Asp113 соответственно. Молекула частичного агониста-кленбутерола связывается с Ser203 и Ser207, как и агонист (адреналин), а с Asn312, Asp113 образуют по две водородные связи как антагонист (пиндолол). Полученные результаты хорошо согласуются с известными литературными данными, что позволяет применить апробированную методику докинга для анализа расположения и особенностей связывания ПГФ в β 2-адренорецепторе, с дальнейшей оценкой энергии связывания.

Руденко Егор Дмитриевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: kardio_lab@mail.ru

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ, АКТИВИРУЕМЫЕ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕМ

Е. А. Рыбникова

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

Гипоксическое посткондиционирование – это воздействие умеренными гипоксическими экспозициями с целью коррекции неблагоприятных последствий действия тяжелых повреждающих факторов. Первоначально гипоксическое посткондиционирование, как и ишемическое, рассматривалось как способ реабилитации после тяжелой гипоксии/ишемии, однако в наших исследованиях было показано, что посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией эффективно компенсирует и неблагоприятные последствия психоэмоциональных стрессов, в частности, в экспериментальной модели посттравматического стрессового расстройства (ПСТР). Это позволило предположить, что среди эндогенных мишеней, на которые нацелено действие посткондиционирования, важное место, очевидно, занимают неспецифические механизмы адаптации к стрессу, в особенности деятельность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС). В моделях на крысах нами было показано, что гипоксическое посткондиционирование повышает уровень глюкокортикоидных гормонов в крови крыс, а блокада синтеза кортикостероидов метирапоном нивелирует стресс-протективный эффект посткондиционирования в модели ПТСР. Кроме того, посткондиционирование нормализовывало нарушенную при экспериментальном ПТСР экспрессию нейрогормона кортиколиберина и его рецепторов в гиппокампе, фронто-париетальном и префронтальном неокортексе. Данные свидетельствуют о важной роли механизмов нейроэндокринной регуляции в реализации протективных эффектов гипоксического посткондиционирования.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00532).

Рыбникова Елена Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: rybnikoval@rambler.ru

ДЕФИЦИТ ЭКЗОГЕННОГО КАЛЬЦИЯ ПОВЫШАЕТ СОДЕРЖАНИЕ
БЕЛКОВ – ОСНОВНЫХ СУБСТРАТОВ ПРОТЕИИНАЗЫ C
В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

А. А. Рябикова, А. Ю. Плеханов*

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
*Петербургский институт ядерной физики
им. Б.П. Константинова РАН
Санкт-Петербург*

Крысы со спонтанной гипертензией являются общепризнанной моделью не только артериальной гипертензии, но и таких заболеваний, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей (СДВГА) и другие. Это означает, что нарушения внутриклеточного обмена Ca^{2+} у них должны проявляться не только в сердечно-сосудистой системе, но и в ЦНС. При СДВГА неврологические нарушения проявляются уже в очень раннем возрасте [пока без ссылки], поэтому важно как можно раньше определить, какие системы внутриклеточного сигнала страдают в этом случае. Ранее мы показали, что для развития артериальной гипертензии ключевое значение имеет уровень поступления в организм экзогенного кальция, и его снижение вызывает выраженные нарушения сосудистого тонуса. Вопрос о том, что происходит в этих условиях в ЦНС остаётся открытым.

Мы исследовали в раннем постнатальном онтогенезе обмен основных субстратов кальций-зависимой протеиназы C (ПКС) – белков NAP-22 и GAP-43 в условиях снижения растворимой фракции потребляемого кальция.

Опыты проводили на материале теменной коры крысят спонтанно-гипертензивной линии (SHR) и нормотензивной линии (WKY) в качестве контроля. На протяжении двух поколений самки крыс опытной группы (в обеих линиях) получали питьевую воду, обеднённую кальцием (8 мг/л), тогда как для контрольной группы содержание кальция в воде соответствовало требованиям ВОЗ (80 мг/л). Крысята, участвующие в опыте, были рождены и вскормлены самками второго поколения.

Из материала теменной коры крысят разного возраста (13, 18 и 30 дней) препараты белков NAP-22 и GAP-43 готовили, как описано ранее (Plekhanov et al. // Dokl.Biol.Sci, 2013, 462, 261), и сравнительное содержание этих белков оценивали электрофорезом с последующим иммуоблоттингом.

В настоящем исследовании состояние нормотензивных крыс с нормальным кальциевым питанием, очевидно, наиболее близко к норме. Мы обнаружили, что отклонение от такого состояния (генетическая предрасположенность к гипертензии и, в особенности, недостаток кальция в диете) ведёт к повышению уровня как NAP-22, так и GAP-43 в мозговой коре у крысят всех возрастов. Поскольку речь идёт о белках, участвующих в росте аксонов и ветвлении нервных окончаний, полученные данные могут говорить о необходимости ком-

пенсаторных процессов роста, вероятно, в связи с повреждающим воздействием недостатка кальция на развивающуюся нервную ткань.

Наши данные свидетельствуют, что функционирование ЦНС на фоне генетически детерминированных нарушений обмена кальция в клетке изменяется уже в самом раннем постнатальном онтогенезе, а, возможно, и пренатально, и зависит от уровня поступления кальция в организм матери.

*Рябикова Анна Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: kardio_lab@mail.ru*

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБОНЯНИЯ

В. О. Самойлов, Е. В. Бигдай

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

Из анализа современной литературы следует, что обонятельная трансдукция происходит в дистальных отделах обонятельных жгутиков, представляющих собой выросты плазмалеммы рецепторных клеток. Суть этого механизма сводится к тому, что в результате взаимодействия обонятельных молекул (одорантов) с молекулярными рецепторами стимулируется синтез вторичных посредников за счет активации аденилатциклазы. В результате увеличивается внутриклеточная концентрация цАМФ, открываются цАМФ-зависимые кальциевые каналы, генерируя таким образом рецепторный потенциал, и, в конечном счете, потенциал действия. В этой гипотезе не учитывается роль других сигнальных систем в механизме восприятия запахов. Вместе с тем мы выявили гетерогенные механизмы обонятельной рецепции, свидетельствующие о том, что в трансдукцию различных одорантов вовлекаются разные сигнальные системы, а такие пахучие вещества, как аммиак и сероводород, в этих системах вообще не нуждаются. Гетерогенность проявляется также и в том, что скорости реакций на разные одоранты, включая кинетику клеточного дыхания, неодинаковы. Как показал анализ наших исследований обоняния посредством прижизненной телевизионной микроскопии высокого разрешения, обонятельные жгутики позвоночных, включая млекопитающих и человека, обладают подвижностью. Необходимо отметить, что двигательная активность обонятельных жгутиков различается вне и под действием одорантов. В отсутствие в среде пахучих молекул они совершают неупорядоченные хлыстообразные движения. Такой характер их локомоторной активности обуславливается наличием опорно-двигательного аппарата клетки, сосредоточенного в проксимальной части жгутика, тогда как дистальная часть лишена его. Под действием

стимула движения обонятельных жгутиков упорядочиваются, они совершают хемотаксис в градиенте концентрации одоранта. Из результатов наших экспериментов следует, что упорядоченность их движений обеспечивается реорганизацией цитоскелета в дистальном отделе, которая инициируется взаимодействием одорантов с рецепторами. Таким образом, обонятельные жгутики ведут себя и как механочувствительные, и как хемочувствительные клеточные органеллы, у которых эта чувствительность локализуется в разных зонах: первая – в проксимальной, а вторая – в дистальной. Однако локомоторную активность обонятельных жгутиков особенно у млекопитающих не признает ряд исследователей, которые, исходя из данных электронной микроскопии, считают их неподвижными. С этим трудно согласиться по двум причинам. Этому противоречат результаты многолетних прижизненно микроскопических классических исследований А.А. Бронштейна, а также результаты наших исследований в последние годы. С проблемой подвижности обонятельных жгутиков тесно связана проблема обонятельной чувствительности. Движения обонятельных жгутиков могут повысить вероятность встречи пахучей молекулы с соответствующими рецепторами, а, следовательно, остроту обоняния.

Использование обонятельных жгутиков имеет большое значение не только в качестве модели для изучения молекулярных механизмов подвижности мышечных клеток, но и для исследования механизмов некоторых заболеваний. Так, например, при синдроме Барде–Бидля выявляется, в частности, anosmia, связанная с нарушениями процессов обонятельной трансдукции, сосредоточенной в обонятельных жгутиках. Муковисцидоз также сопровождается потерей обонятельной чувствительности, вызванной нарушением двигательной активности обонятельных жгутиков. Такие нейродегенеративные заболевания, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, уже на ранних стадиях проявляют ослабление обонятельной функции. Однако исследований на уровне периферического аппарата обонятельного анализатора при этой патологии недостаточно. Этой проблеме посвящено наше изучение обоняния в норме и при патологии.

*Самойлов Владимир Олегович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: cell@infran.ru*

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ МОЗГА

М. О. Самойлов

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

Исследовали характер вовлечения эпигенетических механизмов в нейропротекцию нейронов неокортекса крыс, индуцируемую гипоксическим прекодиционированием. Тяжелая гипобарическая гипоксия (ТГГ, 180 мм рт. ст.) вызывала через 3–24 часа существенное снижение содержания ацетилированных форм гистона H3 (acH3), повышение метилированных форм H3 (meH3(9)) и метилирования ДНК (meDNA). Предъявление трехкратных (но не однократных) сеансов умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст.) (УГГ), используемой в качестве прекодиционирующего воздействия, оказывающего нейропротективное действие, не только нивелировало эти изменения, но и оказывало противоположный эффект вслед за ТГГ. Трехкратная (но не однократная) УГГ сама по себе индуцировала выраженное повышение acH3 и снижение meH3(9) и meDNA. Известно, что процессы ацетилирования, метилирования H3 и метилирования ДНК играют важную роль в регуляции активности генов. Обсуждаются выявленные особенности изменения соотношения различных эпигенетических факторов и ранее обнаруженный характер экспрессии продуктов про-адаптивных генов в механизмах нейропротекции, индуцируемой гипоксическим прекодиционированием.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00516).

*Самойлов Михаил Олегович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: samoilov@pavlov.infran.ru*

НИТРЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ СТРАХА: ГЕНЕРАЛИЗАЦИЯ ИЛИ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ?

Н. Б. Саульская, П. В. Судоргина, Е. А. Терехова, Ж. В. Пшеничнер

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

Генерализация страха, выражающаяся в проявлении страха не только в ответ на стимулы, ассоциирующиеся с вредоносными воздействиями (оправданный специализированный страх), но и на нейтральные или заведомо безопасные сигналы (неоправданный генерализованный страх), является одной

из центральных характеристик посттравматических и тревожно-депрессивных стрессовых расстройств и предположительно связана с дефицитом Павловского дифференцировочного торможения. В работе проверялось предположение, что нитрергическая система медиальной префронтальной коры (мПК) может принимать участие в этом процессе. На крысах линии Спрег-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии показано, что во время выработки условно-рефлекторной реакции страха (УРС – сочетание звукового условного сигнала и болевого раздражения) происходит активация нитрергической системы мПК. Это выражалось в подъеме в мПК уровня внеклеточного цитрулина (сопродукта синтеза *NO*), который почти полностью предотвращался введениями в мПК селективного ингибитора нейронной *NO*-синтазы *N ω* -пропил-*L*-аргинина (1 мМ). Величина такого подъема во время выработки УРС была высокой у животных, демонстрирующих впоследствии низкий уровень замирания (показатель страха) на дифференцировочный сигнал (не ассоциируемый с болевым раздражением) и низкой у крыс, характеризующихся высоким уровнем замирания на дифференцировочный сигнал, но она не коррелировала с уровнем замирания на условный сигнал во время реализации. Введения в мПК во время обучения *N ω* -пропил-*L*-аргинина (1 мМ) не влияли на поведенческие показатели реализации УРС, но увеличивали генерализацию этой условнорефлекторной реакции, что выражалось в росте коэффициента генерализации (отношение времени замирания животного на дифференцировочный сигнал к времени замирания на условный сигнал во время реализации). Реализация УРС (предъявление условного сигнала, ранее сочетавшего с болевым раздражением) также сопровождалась нитрергической активацией мПК, о чем свидетельствовал *NO*-синтаза-зависимый подъем в мПК уровня внеклеточного цитрулина в ходе этого теста. Небольшой рост этого показателя имел место у этих же животных и во время дифференцировочной сессии (при предъявлении дифференцировочных сигналов, не ассоциируемых с болевым раздражением). Однако мы не обнаружили взаимосвязи этих изменений с показателями страха (замирание на условный и дифференцировочный сигналы) во время реализации и дифференцировки. В целом, полученные данные впервые свидетельствуют, что выработка УРС (модель формирования страха) сопровождается активацией нитрергической системы мПК, выраженность которой предсказывает степень последующей генерализации, но не реализации этой условно-рефлекторной реакции. Эти результаты позволяют предполагать участие нитрергической передачи в мПК в формировании дифференцировочной памяти, обеспечивающей точность УРС и препятствующей ее генерализации.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00285а).

*Саульская Наталья Борисовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: nbs@infran.ru*

РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ЭНДОЦИТОЗ ЛИЗОЦИМА В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ ПОЧКИ АМФИБИЙ

Е. В. Селивёрстова, Н. П. Пруцкова

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

В последние годы почку амфибий успешно используют для изучения молекулярных основ эпителиального транспорта и патофизиологических процессов. Это важно для понимания механизмов развития почечных заболеваний у человека, связанных с протеинурией и дисфункцией рецепторов эндоцитоза белков. Однако чёткие представления о механизмах, обеспечивающих канальцевую реабсорбцию белков в почке амфибий, практически отсутствуют. В наших предыдущих исследованиях показано, что в абсорбции жёлтого флуоресцентного белка в почке травяной лягушки участвуют мегалин и кубилин – известные мультилигандные рецепторы, опосредующие эндоцитоз белков в клетках проксимальных канальцев (ПК) у млекопитающих. Цель настоящей работы заключалась в изучении в почке лягушки и тритона механизмов абсорбции и динамики внутриклеточного транспорта другого белка – лизоцима, эндоцитоз которого достаточно хорошо изучен в почке млекопитающих.

Реабсорбцию лизоцима, введенного внутривенно лягушкам и внутрибрюшинно тритонам, изучали методами иммуногисто- и иммуноцитохимии с использованием специфических маркеров эндоцитоза. Через 10 минут после инъекций в апикальной области цитоплазмы клеток ПК была обнаружена отчётливая экспрессия мегалина и кубилина, которая отсутствовала у контрольных животных. Лизоцим был выявлен в апикальных эндоцитозных везикулах одновременно с адаптерным белком клатрином, опосредующим начальный этап интернализации макромолекул в клетках всасывающего эпителия млекопитающих. Через 20 минут лизоцим локализовался в субапикальных эндосомах, иммунонегативных к клатрину, при этом внутриклеточное распределение лизоцима совпадало с локализацией мегалина и кубилина. Через 30 минут лизоцим ещё оставался в эндосомах и не обнаруживался в лизосомах, в отличие от его быстрого поступления в лизосомный компартмент у млекопитающих. Замедление внутриклеточного транспорта лизоцима могло быть связано с ингибированием некоторых этапов эндоцитоза у зимующей лягушки, включая процесс лизосомальной деградации белков. У тритона абсорбция лизоцима также сопровождалась экспрессией клатрина и рецепторов эндоцитоза. Таким образом, впервые установлено, что в ПК лягушки и тритона лизоцим фильтруется в клубочках и реабсорбируется путём рецептор-опосредованного клатрин-зависимого эндоцитоза. Результаты подтверждают определяющую роль мегалина и кубилина в канальцевой реабсорбции белка у низших тетрапод, как и у млекопитающих. Полученные данные позволяют использовать мезонефрос амфибий в качестве удобной и перспективной модели для дальнейших

исследований *in vivo* механизмов эндоцитоза и его регуляции в условиях адаптации хвостатых и бесхвостых амфибий к различным факторам внутренней и внешней среды.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00039а).

*Селивёрстова Елена Валентиновна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: elena306@yandex.ru*

ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ, ГЛУТАМАТ-ОПОСРЕДОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Д. Г. Семенов, А. В. Беляков, Е. Салинска*, Е. Лазаревич*, М. О. Самойлов

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
*Mossakowski Medical Research Centre of PAS
Warszawa, Poland*

Одним из основных механизмов гипоксического/ишемического повреждения нейронов мозга считают эксайтотоксичность, инициированную избытком внеклеточного глутамата с последующей патогенной перегрузкой внутриклеточного Ca^{2+} . Дисбаланс внутриклеточных сигнальных отношений, вызванный Ca^{2+} -перегрузкой, ведет к активации путей клеточной гибели. Длительное время усилиями наших лабораторий исследовались как различные способы, так и механизмы предотвращения эксайтотоксического эффекта тяжелой гипоксии. Основной акцент был сделан на изучении как краткосрочных, так и долговременных эндогенных нейропротективных процессов, инициируемых в нейронах переднего мозга гипоксическим прекондиционированием (ГП). На различных моделях *in vitro* и *in vivo* было установлено, что ГП существенно подавляет Ca^{2+} -перегрузку, вызываемую гиперактивацией ионотропных глутаматных рецепторов в условиях последующей тяжелой гипоксии. Вместе с тем одним из следствий ГП является активация сигнальных путей метаболитных глутаматных рецепторов (1 и 5 подтипов), создающая умеренное повышение внутриклеточного Ca^{2+} за счет его высвобождения из внутриклеточных депо. Было обнаружено, что основную роль в этом эффекте играют не столько сами рецепторы, сколько особая модификация в экспрессии основных элементов их сигнальных путей: PLC1 β и IP3Rs. Было также установлено, что в комплексный механизм ГП вовлечены и другие важные процессы нейропротекции. Один из них – транслокация метаболитных глутаматных рецепторов

и PLC1 β к нуклеолеме, которая, возможно, облегчает Ca^{2+} -зависимые процессы экспрессии адаптивных генов. Другой процесс выражается в активации протеинкиназы B (Akt) – ключевого энзима аниаптозных путей выживания. Задачей продолжающихся исследований является установление баланса этих и других проадаптивных механизмов ГП в нейронах различного типа, представленных в различных функциональных зонах гиппокампа.

Исследования поддержаны отечественными (РФФИ: 07-04-00664, 08-04-00655, 10-04-01134, 10-04-00371, 11-04-00677, 12-04-31571) и польскими (MNiSW 26/E-40/SN-023/2006-2007, SG of Mossakowski MRC of PAS) грантами и проведены в рамках периодических Соглашений о научной кооперации между РАН и ПАН.

*Семенов Дмитрий Германович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: dsem50@rambler.ru*

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЧНОСТНО-ЦЕЛЕВЫХ ДВИЖЕНИЙ В БАСКЕТБОЛЕ В УСЛОВИЯХ ЧАСТИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ ДЕПРИВАЦИИ

О. С. Смердова, Л. В. Капилевич*, Е. В. Кошельская, А. В. Разуванова

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет
Национальный исследовательский Томский государственный университет

Двигательные действия, выполняемые баскетболистами в ходе тренировочного процесса и соревнований, относят к ситуационным (В.И. Андреев, 2001; Ю.М. Портнов, 1996; В.М. Корягин, 1975; В. Sharman, 1965). Эффективности выполнения бросков в различных условиях объясняют теорией обобщенных моторных программ (F. Sarlegna, 2010; Н. Shmidt, 1975, 2003) и сенсорной коррекцией (М.И. Бочаров, 2010; В.В. Шульговский, 2000). Многие исследования показали, что с ростом спортивного мастерства роль зрительного анализатора в координации двигательных действий снижается (Ю.П. Бредихина, 2013; О.И. Буравель, Л.В. Капилевич, Е.В. Кошельская, 2012). Однако существует мнение, что роль различных анализаторов в обеспечении эффективности движений зависит не только от уровня спортивно-технической подготовленности, но и от типа выполняемых движений. Результаты различных исследований показали, что зрительный контроль является важным фактором обеспечивающим точность баскетбольных бросков в условиях воздействия сбивающих факторов даже для высококвалифицированных баскетболистов (Т. Stockel, U. Fries, 2013; D. Olivejr, 2009).

Цель исследования – определение роли зрительного анализатора в обеспечении точности штрафного броска в баскетболе.

Методы исследования – статистический подсчет успешных попаданий, электромиография (беспроводной электромиограф BTS FreeEMG300), захват движений (видеокамера Vision Research Phantom Mire X2, программное обеспечение Star Trace Tracker 1.1).

Организация исследования. Для решения поставленной цели было обследовано 60 спортсменов мужского пола, в среднем возрасте $21,06 \pm 1,97$ лет. По степени сформированности двигательного навыка в упражнениях штрафной бросок с места и в прыжке они были разделены на три группы. В группу высококвалифицированных спортсменов вошло 20 человек, кандидаты в мастера спорта России. Группу начинающих спортсменов составили 20 студентов Томского политехнического университета, занимающиеся в секции баскетбола первый год, в рамках программы специализации физического воспитания. В контрольную группу вошло 20 студентов, занимающиеся по программе общего физического воспитания. Испытуемые выполняли: штрафной бросок в обычных условиях (с места, в прыжке) и штрафной бросок в условиях частичной зрительной депривации (с места, в очках с большими диоптриями (-5 ед.), в прыжке, в очках с большими диоптриями (-5 ед.).

Результаты исследования и их обсуждение. Процент успешных попаданий при выполнении штрафного броска в обычных условиях в группах высококвалифицированных спортсменов, начинающих спортсменов и в контрольной группе в прыжке выше ($81 \pm 2,33$; $59 \pm 3,79$; $20 \pm 2,58$), чем с места ($74 \pm 2,67$; $49 \pm 2,77$; $12,5 \pm 1,58$). Однако при выполнении бросков в условиях частичной зрительной депривации такой тенденции не наблюдалось. Результаты показали, что во все группах процент попаданий выше с места ($72 \pm 4,31$; $39 \pm 3,14$; $7,5 \pm 1,58$), чем в прыжке ($64 \pm 2,71$; $28 \pm 3,89$; $5 \pm 1,83$). В группе высококвалифицированных спортсменов эффективность выполнения броска с места в обычных условиях и в условиях частичной зрительной депривации различается незначительно ($74 \pm 2,67$ и $72 \pm 4,31$). Но при выполнении упражнения в прыжке процент попаданий был значительно ниже в условиях частичной зрительной депривации, чем в обычных ($64 \pm 2,7$ и $81 \pm 2,33$).

Смердова Ольга Сергеевна
Национальный исследовательский
Томский политехнический университет
634050 Томск, ул. Ленина, 30
E-mail: Smerdova.Olya@gmail.com

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

И. В. Смоленский¹, А. В. Притворова²

¹Санкт-Петербургский государственный университет

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

Доказано, что пренатальный стресс (ПС) изменяет состояние редокс-баланса в организме. Одним из последствий такого дисбаланса является изменение параметров окисления белков в структурах головного мозга (ГМ) крыс, таких как кора больших полушарий, гиппокамп (ГК) и гипоталамус (ГТ). Также было обнаружено, что у животных с ПС проявления постстрессовой патологии являются более длительными, о чем свидетельствуют сниженный базальный уровень кортикостерона и повышенная тревожность, сохраняющиеся через 20 дней после рестресса. В связи с этим нами была исследована окислительная модификация белков (ОМБ) в вышеперечисленных структурах ГМ контрольных (К) крыс и крыс с ПС в модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). В качестве экспериментальной модели ПТСР была использована модель «стресс–рестресс», являющаяся экспериментальным аналогом ПТСР у человека. Взрослых крыс (самцов) подвергали тяжелому комбинированному стрессу, состоящему из следующих друг за другом 2-часовой иммобилизации в пеналах, 20-минутного вынужденного плавания в воде при $t=24-26$ °C и, после 15-минутного перерыва и обсыхания, эфирного стресса до потери сознания. Триггером для развития реактивного патологического состояния являлся рестресс (Р), который представлял собой 30-минутную иммобилизацию через 7 дней после комбинированного стресса. Крысы были разделены на 4 группы: 1 – контрольные крысы (без ПС и ПТСР); 2 – контрольные крысы (без ПС, но с ПТСР); 3 – крысы с ПС и 4 – крысы с ПС и ПТСР. Через сутки и через 20 дней после рестресса крысы были декапитированы и в коре больших полушарий, гиппокампе и гипоталамусе был определен уровень ОМБ спектрофотометрическим методом (Levine et al., 1990). Использовались показатели спонтанной ОМБ (базальный уровень окисления белков) и ОМБ, индуцированной реактивом Фентона (показатель устойчивости системы к переокислению). При сравнении групп 1 и 3 обнаруживается общая тенденция к увеличению уровня как спонтанной ОМБ (СОМБ), так и индуцированной реактивом Фентона ОМБ (ФОМБ) у крыс с ПС, наиболее выраженная в ГК и ГТ. В коре при сравнении группы 2 с группой 1 и группы 4 с группой 3 изменения уровня СОМБ и ФОМБ наблюдаются через сутки после Р как у К-, так и у ПС-крыс. У группы 2 снижается уровень СОМБ, а у группы 4 увеличивается уровень ФОМБ. Такая картина не является патологической и далее через 20 дней после Р достоверных изменений нет ни у К-, ни у ПС-крыс. В ГК через сутки после Р у группы 2 по сравнению с группой 1 уровень СОМБ растет, а уровень ФОМБ

снижается и далее через 20 дней уровень СОМБ не меняется, а показатель ФОМБ у группы 2 приближается к значению группы 1. При сравнении группы 4 с группой 3 через сутки после Р растет уровень СОМБ в 2 раза, а через 20 дней после Р снижается уровень ФОМБ в 2 раза. В ГТ в группе 2 уровень СОМБ через сутки после Р увеличивается, а через 20 дней уровень ФОМБ имеет тенденцию к снижению. А у группы 4 по сравнению с группой 3 через сутки снижается уровень СОМБ и растет уровень ФОМБ и через 20 дней идет дальнейшее снижение уровня СОМБ. Можно сказать, что в коре ПТСП блокирует процессы окисления у К-крыс, а у ПС-крыс нет патологических изменений, что можно объяснить гетерогенностью этой структуры. В ГК изменения ОМБ у К- и у ПС-крыс через сутки после Р негативны, и через 20 дней после Р у ПС-крыс продолжается разбалансировка в переокислении белков. ГТ реагирует на ПТСП несколько иначе, чем ГК, но и здесь наблюдается картина дисбаланса в процессах ОМБ наиболее выраженная у крыс с ПС.

Смоленский Илья Вадимович
Санкт-Петербургский государственный университет
199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
E-mail: sts@infran.ru

РЕГУЛЯЦИЯ ГОМЕОСТАЗА ГЛЮКОЗЫ У МЕЖЛИНЕЙНЫХ ГИБРИДОВ МЫШЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ПРЕДПОЧТЕНИЯ СЛАДКОГО

Е. А. Созонтов, Ю. В. Андреева, Е. А. Лукина,
Л.В. Силин, В. О. Муровец

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

Вкусовое предпочтение сладких веществ, независимо от их метаболической ценности, у человека и грызунов зависит от полиморфизма мембранного рецептора вкусовых клеток T1R3, кодируемого геном *Tas1r3*. Два варианта локуса *Sac*, содержащего у мышей ген *Tas1r3*, а именно *Sac^b* и *Sac^d*, определяют соответственно повышенное и пониженное предпочтение сахара и других подсластителей. Новейшие данные показывают, что данный белок экспрессируется не только во вкусовых почках, но и во многих внутренних органах, в частности, в эпителии тонкого кишечника, в островках поджелудочной железы и в жировой ткани, что предполагает его участие в поддержании уровня глюкозы и в жировом обмене. Получены первые данные, что гуморальная регуляция уровня глюкозы крови зависит от T1R3 поджелудочной железы. Сведения о влиянии полиморфизма гена *Tas1r3* на гомеостаз глюкозы практически неизвестны.

Исследование было проведено на 3–9-месячных самцах мышей, являющихся гибридами 1-го поколения, полученного от скрещивания самок мышей линии 129P3/J (носителей *Sac^d*-аллели), характеризующихся пониженным предпочтением сладкого, с самцами мышей двух линий, различающихся по предпочтению сладкого: C57BL/6ByJ с высокой чувствительностью (локус *Sac^b*) и C57BL/6J–*Tas1r3^{tm1Rfm}* с делецией гена *Tas1r3* (Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA, US), практически нечувствительных к подсластителям. Оценку влияния гена на обмен глюкозы проводили у неголодавших животных с использованием теста толерантности к глюкозе (ГТТ), при котором внутривенно вводили 2 г/кг глюкозы, и теста на резистентность к инсулину (ИТТ), при котором внутривенно инъецировали 0,75 МЕ/кг инсулина. Уровень глюкозы в крови определялся глюкометром One Touch® Ultra™ (LifeScan, Inc., US); пробы крови брали из сосудов хвоста. В опытах измеряли массу тела животных разного возраста; после эвтаназии измеряли массу печени и околопочечного (эпидидимальный участок) жира. Кроме того, определяли содержание триглицеридов в крови.

ГТТ показал снижение толерантности к глюкозе у мышей, несущих только рецессивную аллель родительской линии 129P3/J (*Sac^{null}/Sac^d*) в сравнении с гетерозиготной линией *Sac^b/Sac^d*, имеющий тот же фоновый генотип. В то же время, по данным ИТТ, гетерозиготы *Sac^b/Sac^d* имели признаки инсулинрезистентности. Помимо этого, 8–9-месячные мыши *Sac^b/Sac^d* имели большую массу тела, печени и более высокий базальный уровень глюкозы в нормогликемическом состоянии. У мышей линии *Sac^d/Sac^{null}* было выше содержание глицерола в крови в нормогликемическом состоянии.

Полученные результаты свидетельствуют о сложном полиморфном эффекте гена *Tas1r3* на обмен глюкозы и липидов.

Исследование поддержано грантами РФФИ (проект 15-04-08671) и Национальных институтов здоровья США (NIH) R03DC8411540.

Созонтов Егор Андреевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: egorgius@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ,
СПОСОБСТВУЮЩИХ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ
СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ 2-го ТИПА
В КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

М. Г. Соколова, В. А. Пеннийнен*

*Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова
*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург*

Спинальная мышечная атрофия (СМА) 2-го типа – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дегенеративным изменением в альфа-мотонейронах передних рогов спинного мозга. Заболевание относится к группе болезней двигательного нейрона (БДН), проявляется слабостью проксимальной мускулатуры, парезами, дыхательной недостаточностью и ранней детской смертностью. У взрослых с БДН наблюдают снижение концентрации нейротрофинов (фактора роста головного мозга – ФРГМ и фактора роста нерва – ФРН) в ликворе и сыворотке крови, что способствует быстрому прогрессированию данного заболевания. Тогда как данные о роли нейротрофинов в развитии СМА 2-го типа у детей отсутствуют. *Целью исследования* было изучение состояния нейротрофической регуляции у детей со СМА 2-типа в клинико-экспериментальном исследовании в органотипической культуре ткани.

На базе стационарного отделения «Хоспис (детский)» в Санкт-Петербурге было обследовано 12 больных СМА 2-го типа в возрасте 4–15 лет. Контрольная группа – 30 здоровых детей. Концентрацию ФРГМ и ФРН в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы «RayBiotech, Inc.» в соответствии с инструкцией производителя. Исследовано 600 эксплантатов сенсорных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов, культивируемых в CO₂-инкубаторе (Sanyo) в течение 3-х суток на подложках из коллагена в чашках Петри при 36,5 °C и 5% CO₂. Питательная среда содержала 45% раствора Хенкса, 40% среды Игла с добавлением инсулина (0.5 ед/мл), глюкозы (0.6%), глутамина (2 мМ), гентомицина (100 ед/мл) и 15% фетальной сыворотки коровы. Контрольные эксплантаты культивировали в условиях питательной среды стандартного содержания. В экспериментальных чашках в культуральную среду добавляли сыворотку крови больных СМА 2-го типа в различном диапазоне разведений. Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Для количественной оценки роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Индекс площади (ИП) рассчитывали как отношение площади всего эксплантата, включая зону роста, к исходной площади. Статистический анализ проводили с помощью программы «STATISTICA 8.0» (StatSoft®, Inc., USA).

Данные иммуноферментного анализа показали, что концентрация ФРН (3899±1058 пг/мл) и ФРГМ (36653±3606 пг/мл) в сыворотке крови больных СМА 2-го типа достоверно выше, чем в контроле. Сыворотка крови больных была исследована в широком диапазоне разведений (1:100–1:2). В разведениях 1:2, 1:10, 1:50 сыворотка больных полностью блокировала рост нейритов сенсорных ганглиев. При разведении 1:70 наблюдали достоверное нейрит-ингибирующее действие. ИП исследуемых эксплантатов был достоверно ниже контрольных значений в среднем на 25%. Дальнейшее разведение сыворотки крови на рост нейритов не влияло. У детей со СМА 2-го типа впервые было выявлено значительное превышение концентрации ФРН и ФРГМ в сыворотке крови. Возможно, это связано с запуском адаптационных механизмов. Однако высокая концентрация нейротрофинов ингибирует рост нейритов сенсорных ганглиев, что делает невозможным развитие адекватной компенсаторной реиннервации и тем самым способствует прогрессированию СМА 2-го типа у детей.

*Соколова Мария Георгиевна
Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова
191015 Санкт-Петербург, Россия ул. Кирочная, 41
E-mail: sokolova.m08@mail.ru*

О ВЫСШИХ ФУНКЦИЯХ МОЗГА
И МАТЕРИАЛЬНОМ ВОПЛОЩЕНИИ СУБЪЕКТОВ

В. Ф. Соломатин

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

На «среде» 13 ноября 1935 г. И.П. Павлов сказал, что «когда обезьяна строит свою вышку, чтобы достать плод, то это «условным рефлексом» назвать нельзя. Это есть случай образования знания, уловления нормальной связи вещей». Отсюда вытекают вопросы – какие мозговые процессы и как обеспечивают возможность «уловления связей» и чем эти процессы отличаются от процессов формирования и проявления условных рефлексов. Кроме того, из процитированных слов вытекает существование того, кто «улавливает связи», т.е., субъекта, и возникает необходимость доказательства того, что современная научная картина мира допускает возможность реального существования субъектов и их свободной воли. (Под субъектом здесь понимается не носитель социальных отношений, а носитель отношений с материальным миром; субъектами являются и высшие животные.) Автор этих тезисов пытал-

ся найти ответы на вопросы и привести доказательства, используя сведения из разных наук («интегративный подход»).

Автор показал, чем организация процессов образной памяти отличается от организации процессов условных рефлексов. Он показал также, что в «инструментальном рефлексе» действие запускается решением субъекта, в то время как условный рефлекс – это автоматизм. Был составлен перечень из двадцати особенностей условных рефлексов и показана возможность их воспроизведения на нейросетевой модели.

Анализ физической картины мира привёл к констатации того факта, что материальные объекты могут различаться по степени реальности существования (в этом отношении различаются, например, макротела, элементарные частицы и виртуальные частицы). Было показано, что предположение о существовании принципиально непосредственно не наблюдаемых, не измеримых и не формализуемых субквантовых процессов, подготавливающих наблюдаемые квантовые скачки, позволяет устранить противоречия и парадоксы, вытекающие из копенгагенской интерпретации квантовой механики. Показано, что существование физических законов не запрещает существования, в дополнение к ним, других законов, формально не выводимых из физических законов. Наконец, было обосновано предположение о том, что на субквантовом уровне могут протекать процессы, подчиняющиеся не представимым в математике законам.

Было констатировано, что никакая из существующих естественных, точных, технических наук, и никакая их совокупность, не позволяют объяснить происхождение особых свойств психических процессов и высокой эффективности мозга при решении задач различного рода. Объяснить это позволяет предположение о том, что психические процессы протекают на субквантовом уровне.

В квантовых теориях полей частицы интерпретируются как возбуждения, существующие в особой среде – физическом вакууме. Принимая это во внимание, можно предположить, что материальным воплощением субъекта является особое возбуждение, возникающее на субквантовом уровне в специфической активной неравновесной среде – мозге. У этого возбуждения – своя особая степень реальности существования. Невозможность однозначной детерминации субквантовых процессов внешними условиями и воздействиями и, в то же время, их влияние на квантовые скачки, позволяют считать, что свобода воли реально существует.

Ссылки на основные публикации автора можно найти на сайте Института на странице лаборатории, ссылки на работы последних лет – в общем перечне публикаций сотрудников Института.

*Соломатин Виктор Фитисович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: salam-vik@yandex.ru*

ВЛИЯНИЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ТРЕМЯ СЕАНСАМИ УМЕРЕННОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ВСЛЕД ЗА ПРЕДШЕСТВОВАВШЕЙ ТЯЖЁЛОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ НА ЭКСПРЕССИЮ Cu,Zn-СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ В МОЗГЕ КРЫС

С. А. Строев, Т. С. Глущенко

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург
Школа медицины Университета г. Тампере, Финляндия*

Окислительный стресс является важнейшей причиной повреждения клеток во время и после тяжёлой гипоксии. Соответственно повышение экспрессии, а также энзиматической активности эндогенных клеточных белков-антиоксидантов служит ключевым механизмом адаптации клеток, включая нейроны мозга, к гипоксическим воздействиям.

Ранее было показано, что прекондиционирование тремя сеансами умеренной гипобарической гипоксии существенно повышает устойчивость организма в целом и нейронов мозга в частности к последующей тяжёлой гипобарической гипоксии, в том числе путём модификации экспрессии эндогенных белковых антиоксидантов, таких как тиоредоксины и супероксиддисмутазы. Однако проведение прекондиционирования предусматривает заблаговременную подготовку и тренировку к заранее предполагаемому травматическому воздействию, что не всегда возможно. Напротив, гипоксическое посткондиционирование может быть эффективно использовано для нивелирования последствий уже случившегося внезапного гипоксического повреждения, которое невозможно было предвидеть, и к которому, соответственно, невозможно было подготовиться заранее. Это делает актуальным исследование молекулярных механизмов данного немедикаментозного адаптогенного воздействия, в частности, вопроса о том, играет ли модификация экспрессии эндогенных антиоксидантных белков в индуцируемых посткондиционированием механизмах нейропротекции ту же роль, что и в механизмах, индуцируемых прекондиционированием.

В настоящей работе иммуноцитохимическим методом исследовалось влияние посткондиционирования тремя сеансами умеренной гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., 2 часа, 1 раз в сутки), начинаемого через 24 часа после однократной тяжёлой гипобарической гипоксии (180 мм рт. ст., 3 часа) на экспрессию цитозольной Cu,Zn-зависимой супероксиддисмутазы (Cu, Zn-SOD) в нейронах Аммонова рога (области CA1, CA2, CA3 и CA4) и зубчатой извилины (DG) гиппокампа, а также фронто-париетальной новой коры (NC) взрослых самцов крыс линии Вистар, выращенных в виварии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Колтуши).

Были исследованы две временные точки: через 3 часа после последнего сеанса посткондиционирования (то есть через 3 суток и 3 часа после окончания

тяжёлой гипоксии) и через 24 часа после последнего сеанса посткондиционирования (то есть через 4 суток после окончания тяжёлой гипоксии). Уровень экспрессии Cu, Zn-СОД оценивался по двум показателям: общему числу иммунореактивных клеток, выраженному в процентах от контроля (Nt) и числу интенсивно окрашенных клеток, также выраженному в процентах от контроля (Ni).

Было показано, что посткондиционирование статистически достоверно повышает общее число экспрессирующих Cu, Zn-СОД нейронов (Nt), по крайней мере, в двух исследованных областях гиппокампа (CA2 и DG) по сравнению с подвергшимися тяжёлой гипоксии непосткондиционированными крысами через 3 суток после окончания тяжёлой гипоксии, но не через 4 суток после окончания тяжёлой гипоксии.

Напротив, в NC посткондиционированных крыс Nt имело тенденцию к повышению по сравнению с непосткондиционированными животными через 4 суток, но не через 3 суток после окончания тяжёлой гипоксии. Влияние посткондиционирования на число нейронов, интенсивно экспрессирующих Cu, Zn-СОД (Ni), было различным в разных областях и на двух разных временных точках.

Индукцируемая трёхкратным гипоксическим посткондиционированием модификация экспрессии Cu, Zn-СОД в некоторых областях гиппокампа и в новой коре коррелировала с предотвращением массовой отсроченной апоптотической гибели нейронов и со снижением выраженности функциональных нарушений, вызываемых тяжёлой гипоксией. Следовательно, Cu, Zn-СОД и другие эндогенные антиоксиданты, по-видимому, могут играть, по крайней мере, в нейронах мозга важную роль в механизмах лечения последствий гипоксических и ишемических расстройств посредством посткондиционирования.

Работа поддержана грантом Финского фонда культуры (Finnish Cultural Foundation, Suomen Kulttuurirahaston Pirkanmaan rahasto, Marjatta Melkas-Rusasen ja Anneli Melkaksen rahasto) за 2014 год.

*Строев Сергей Александрович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: s_stroev@hotmail.com*

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЭНДОГЕННЫХ БЕЛКОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ГИППОКАМПе И НОВОЙ КОРЕ МОЗГА КРЫС В ИХ ПОСЛЕДУЮЩЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

С. А. Строев, Е. И. Тюлькова, Л. А. Ватаева, М. Т. Миеттинен
*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург
Школа медицины Университета г. Тампере, Финляндия*

В работе исследовали влияние трёхкратной тяжёлой гипобарической гипоксии (создаваемой в барокамере проточного типа один раз в сутки в течение трёх дней подряд, по 3 часа при давлении 180 мм рт. ст.), перенесённой самками крыс на различных сроках беременности, на уровень экспрессии цитозольных и митохондриальных супероксиддисмутаза и тиоредоксина в гиппокампе и фронто-париетальном неокортексе родившихся у этих самок крысят в различные сроки их постнатального онтогенеза, в том числе по достижении ими взрослого состояния. Уровень экспрессии исследуемых антиоксидантных белков определяли путём иммуноцитохимического анализа, проводимого стандартным авидин-биотиновым методом. Уровень иммунореактивности нейронов к каждому из белков оценивали по общему числу иммунореактивных клеток, выраженному в процентах от контроля (Nt) и числу интенсивно окрашенных клеток, также в процентах от контроля (Ni).

В первой группе экспериментов было показано, что у крысят, перенёвших гипоксию на 14–16-е сутки пренатального онтогенеза, на 14–15-е сутки после рождения уровень экспрессии Tgх-1 в нейронах гиппокампа был заметно модифицирован по сравнению с контрольными интактными крысятами того же возраста: Nt имело тенденцию к снижению в СА1 и к повышению – в СА2 и СА3. Напротив, у крысят, перенёвших гипоксию на 19–21-е сутки пренатального развития, Nt во всех трёх исследованных областях гиппокампа (СА1, СА2 и СА3) на 14–15-е сутки их последующего постнатального развития абсолютно не отличалось от такового у контрольных животных того же возраста.

Во второй группе экспериментов была исследована экспрессия Tgх-1 в нейронах гиппокампа крыс, перенёвших гипоксию на 14–16-е сутки пренатального развития, в их последующем постнатальном онтогенезе: на 3-и, 14-е и 80–90-е сутки после рождения. На 3-и сутки у переживших пренатальную гипоксию крысят отмечалось достоверное снижение Nt в СА1 и Ni в СА2 по сравнению с контрольными крысятами того же возраста. Кроме того, отмечалась тенденция ($0.05 < P < 0.1$) к снижению Ni в СА1 и к повышению Nt в DG. На 14-е сутки отмечалось достоверное снижение Ni в DG и повышение Ni в СА2. При этом отмечалась тенденция к снижению Nt в СА1 и к повышению Nt в СА3. На 80–90-е сутки достоверно снижены были Nt в СА1 и Ni в СА3. На уровне тенденции отмечалось также снижение Nt в DG.

В третьей группе экспериментов была исследована экспрессия всех че-

тырёх антиоксидантов в гиппокампе перенёсших гипоксию на 14–16-е сутки пренатального развития крыс на 80–90-е сутки после рождения. У перенёсших гипоксию крыс экспрессия Cu, Zn-SOD имела тенденцию к снижению в CA1, CA2 и CA3, но к повышению в DG по сравнению с контрольными животными. Для Nt в CA1 и Ni в DG эти изменения были статистически достоверны. Та же тенденция отмечалась и для Mn-SOD, причём в отношении Mn-SOD эти изменения были достоверны для Nt в CA3 и для Ni в CA2 и DG. Экспрессия Trx-1 достоверно снижалась в CA1 (по Nt) и в CA3 (по Ni), в остальных случаях изменения были недостоверны и иногда (в CA2 и DG) разнонаправлены по Nt и Ni. Для Trx-2 отмечалось достоверное снижение Nt в CA3, в то время как Ni во всех исследованных областях гиппокампа в большей или меньшей степени имело тенденцию к повышению, а в CA3 и DG это повышение было достоверным.

Таким образом, можно отметить, что ранняя (перенесённая на 14–16-е сутки пренатального онтогенеза), но не поздняя (перенесённая на 19–21-е сутки пренатального онтогенеза) пренатальная гипоксия приводит к долгосрочным модификациям статуса эндогенных антиоксидантных систем мозга крыс в их постнатальном развитии, в том числе и по достижении ими взрослого состояния. Эти модификации выражаются, в том числе, в изменении фонового уровня экспрессии антиоксидантных белков. В то же время направленность этих изменений у переживших пренатальную гипоксию животных различна для разных антиоксидантов, в разных исследованных областях гиппокампа и на разных сроках постнатального развития.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 03-04-48320, 08-04-00655-а и 13-04-00812-а).

*Строев Сергей Александрович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: s_stroev@hotmail.com*

ОСОБЕННОСТИ УЧАСТИЯ НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ И ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА В РЕГУЛЯЦИИ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ РЕАКЦИИ СТРАХА

П. В. Судоргина

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

Изучение новых нейрохимических и структурных механизмов, ответственных за формирование и проявления страха, является одной из актуальных задач

современной нейрофизиологии. Согласно недавним литературным данным, префронтальная кора принимает участие в контроле механизмов страха, таких как формирование, реализация, а также генерализация условно-рефлекторной реакции страха (УРС) – реакции, возникающей в ответ на предъявление условных стимулов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением и являющейся моделью изучения страха. Структурой, получающей многочисленные проекции от префронтальной коры и также рассматриваемой в качестве важного звена системы страха, является прилежащее ядро. Показано, что нитрергигическая система данных структур может вовлекаться в регуляцию УРС. Однако механизмы этого процесса остаются до конца не изученными. Данное исследование было посвящено изучению некоторых важных аспектов такого участия. Изучению участия нитрергигической системы и D2-рецепторов дофамина прилежащего ядра в реализации УРС. Выяснению вклада активации нитрергигической системы прилежащего ядра в контроль исследовательского поведения в новой обстановке и влияния блокады D2-рецепторов дофамина прилежащего ядра в ходе реализации УРС на активацию нитрергигической системы прилежащего ядра и поведенческие показатели во время исследовательской активности через 1 сутки после тестирования. Исследованию активации нитрергигической системы медиальной префронтальной коры в ходе выработки и реализации УРС, а также в ходе теста на генерализацию УРС. Работа была проведена на крысах-самцах линии Спрег-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа и ВЭЖХ. В качестве показателя продукции NO использовали микродиализный мониторинг внеклеточного цитруллин, сопродукта синтеза NO. Согласно полученным в работе данным, нитрергигическая система прилежащего ядра активируется во время реализации условно-рефлекторной реакции страха, а также в ходе исследовательского поведения в новом пространственном окружении. Дофаминергический вход прилежащего ядра и D2-рецепторы дофамина участвуют в регуляции активности нитрергигической системы этой структуры во время реализации условно-рефлекторной реакции страха, но такая D2-зависимая регуляция не направлена на контроль поведенческих проявлений страха в ходе этого теста. Такая регуляция участвует в формировании пластических перестроек, вызываемых стрессом, связанным с реализацией, которые через сутки приводят к торможению исследовательского поведения и сопровождающей его нитрергигической активации прилежащего ядра. Нитрергигическая система медиальной префронтальной коры активируется в ходе выработки и реализации УРС. Степень активации нитрергигической системы медиальной префронтальной коры в ходе выработки УРС отражает степень последующей генерализации, но не реализации этой условно-рефлекторной реакции. Таким образом полученные в работе данные позволяют расширить имеющиеся представления о влиянии систем, участвующих в механизмах страха на смежные когнитивные процессы, что проявляется в таких реакциях, как боязнь новой обстановки и безопасных звуковых сигналов.

Автор выражает благодарность научному руководителю Н. Б. Саульской.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 07-04-00523а, 10-04-00397а, 13-04-00285а).

Судоргина Полина Вячеславовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: nbs@infran.ru

HYPOXIC PRECONDITIONING AS A TOOL FOR PREVENTION OF ALZHEIMER DISEASE: ROLE OF AMYLOID METABOLISM ENZYMES

A. Turner¹, M. Samoilov², N. Nalivaeva^{1,3}, E. Rybnikova²

¹*School of Biomedical Sciences, Faculty of Biological Sciences
University of Leeds, Leeds, U.K.*

²*I.P. Pavlov Institute of Physiology of RAS*

³*I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS
St. Petersburg, Russia*

It is well known that hypoxia significantly contributes to the development of neurodegenerative disorders and accumulation in the brain of amyloid β peptide which is produced from the amyloid precursor protein (APP). Since the effects of hypoxia on amyloid metabolism are poorly understood we have performed a study of the key enzymes of APP metabolism in rat brain using two different modes of hypoxia – severe injurious hypoxia (SH) and severe hypoxia with hypoxic preconditioning by mild hypoxia (PC-SH). SH considerably decreased the levels of APP alpha-secretase ADAM17 mRNA and protein levels in vulnerable brain regions (neocortex and hippocampus) while PC-SH resulted in strong overexpression of ADAM17. After SH, levels of membrane bound APP were found to be significantly increased in rat neocortex testifying to its reduced processing by secretases. The analysis of soluble forms of APP (sAPP) in the neocortex and hippocampus of rats subjected to SH and PC-SH demonstrated that SH resulted in reduced sAPP levels while increased ADAM17 expression in PC animals 24 h after hypoxia corresponded to higher levels of sAPP and a reduction of the membrane bound fraction which confirmed the role for ADAM17 in APP shedding. Moreover, in PC-SH rats we have observed a delayed down-regulation of beta-secretase (BACE) in PC-SH rats that allows us to conclude that HP increasing tolerance to severe hypoxia modifies the balance of alpha- and beta-secretase pathways of APP metabolism towards the non-amyloidogenic alpha-secretase processing of APP. The important amyloid-degrading enzyme neprilysin was also up-regulated in the hippocampus and neocortex of PC-SH rats. The findings indicate that mild hypoxic preconditioning activates mechanisms of prevention of

the toxic beta-amyloid formation and the mechanisms of its degradation, and can be used as a feasible tool for prevention and treatment of Alzheimer disease.

Turner
School of Biomedical Sciences
Faculty of Biological Sciences
University of Leeds, Leeds, U.K.
E-mail:

МЕТАБОЛИЗМ СУРФАКТАНТА И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ ПРИ ДИСФУНКЦИИ СТРИАТУМА

М. Р. Тимофеева, С. А. Лукина

Ижевская государственная медицинская академия

Неостриатум, являясь высшим центром сенсомоторной интеграции, участвует в ассоциативных и когнитивных функциях мозга. Благодаря циклической системе морфофункциональных связей со структурами центральной нервной системы, в том числе лимбического комплекса, уникальной нейромедиаторной организации, стриатум обладает высокой чувствительностью к церебральной гипоксии и часто вовлекается в патологические процессы. Дисфункция стриатума может стать основой патогенеза нервно-психических и нейродегенеративных заболеваний, висцеропатий, сопровождающихся изменениями режима вентиляции легких (Суворов Н.Ф., 1997; Глущенко Л.В. и др., 1999; Li Y. et al. 2010).

Целью исследования явилось изучение метаболизма липидов сурфактанта, кровенаполнения и водного баланса легких при дисфункции стриатума. Опыты выполнены на 88 крысах-самцах, в том числе контрольных, ложнопериорированных, с односторонним стереотаксическим введением порошка металлического кобальта («Cobalt met.», Berlin) в стриатум: AP=1,7; L=2,5; V=5,5, а также имплантацией кобальта в стриатум в сочетании с ипсилатеральной односторонней окклюзией общей сонной артерии, выполненной на 7-й день, в период формирования в структуре генератора патологического возбуждения. При индуцировании очага патологической активности в стриатуме через 14 дней в бронхо-альвеолярных смывах увеличилось содержание фосфолипидов ($p<0,01$) на фоне повышения активности фосфолипазы ($p<0,01$), участвующей в деацилировании фосфатидилхолина легочного сурфактанта, что сопровождалось снижением индекса стабильности альвеол ($p<0,05$). В водном балансе наблюдалось увеличение общей и экстраваскулярной жидкости ($p<0,05$), кровенаполнения легких ($p<0,05$) с формированием корреляционной связи между кровенаполнением легких и жидкостью экстраваскулярного сектора ($r_s=0,72$;

$p < 0,05$), предполагающей роль гидродинамического фактора в легочной гипергидратации. В условиях гипоперфузии мозга углублялись дизрегуляторные расстройства, обусловленные дисфункцией стриатума, что проявилось уменьшением продукции поверхностно-активных фракций фосфолипидов ($p < 0,05$) с ухудшением биофизических характеристик легочного сурфактанта ($p < 0,01$) на фоне высокой активности фосфолипазного гидролиза ($p < 0,05$) и интенсификации перекисного окисления липидов ($p < 0,01$) в легочной ткани. Таким образом, экспериментальная дисфункция стриатума сопровождалась нарушением метаболической активности легких с прогрессивным характером расстройств в условиях циркуляторной гипоксии мозга. Выявленные изменения негемообменных функций легких могут выступать качественным компонентом дизрегуляторной пневмопатии.

*Тимофеева Марина Рудольфовна
Ижевская государственная медицинская академия
426034 Ижевск, ул. Коммунаров, 281
E-mail: martim18@yandex.ru*

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ У ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМОК КРЫС

В. С. Тихомирова, В. К. Акулова

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

Клиническими наблюдениями выявлено, что потомки матерей, испытавших во время беременности воздействие стрессорных событий, имеют повышенный риск заболеванием тревожно-депрессивными расстройствами. В качестве основного фактора риска рассматривается изменение активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), которая возникает как результат пренатального стресса. Ранее было показано, что пренатально стрессированные (ПС) самки в половозрелом возрасте демонстрируют повышенную стресс-реактивность этой гормональной системы. В настоящем исследовании изучены особенности поведенческих и гормональных нарушений у ПС самок крыс в модели посттравматического стрессового расстройства (парадигма «стресс-рестресс»). Пренатальный стресс моделировали путем иммобилизации беременных самок в течение 1 часа с 15–19-го дня гестации. ПТСР-подобное состояние формировали у половозрелых потомков стрессированных и не стрессированных матерей путем воздействия комбинированным стрессом с последующим рестрессом через 6 суток. Показано, что ПТСР-подобное состояние у ПС животных отличается глубиной и длительностью проявлений

как на поведенческом, так и на гормональном уровнях. При этом у ПС самок в отличие от контрольных животных наблюдается увеличение уровня тревожности и депрессивности поведения, изменение экспрессии кортиколиберина и вазопрессина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Кроме того, у ПС животных наблюдается прогрессивное снижение уровня кортикостерона в крови и увеличение стрессорного ответа ГГАС к моменту рестресса, который служит триггером для формирования ПТСР-подобного состояния. Такое нарушение активности ГГАС у ПС крыс сопровождалось изменением плотности глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и неокортексе, что выявлено при оценке числа иммунопозитивных к глюкокортикоидным рецепторам клеток и числа сильно- и слабо-иммунопозитивных клеток в данных областях мозга. Обнаружено увеличение числа сильно-иммунопозитивных клеток в зубчатой извилине гиппокампа и во 2-м и 5-м слоях неокортекса к моменту рестресса, что свидетельствует об увеличении числа глюкокортикоидных рецепторов. Учитывая тот факт, что в парадигме «стресс–рестресс» ПС самки формируют ПТСР-подобное состояние, глубина и длительность проявлений которого существенно увеличиваются по сравнению с животными, рожденными от интактных матерей, мы предполагаем, что ключевую роль в этом процессе играют низкий уровень кортикостерона и значительное усиление стрессорной реактивности ГГАС ПС животных на момент предъявления повторного стрессорного воздействия, сопровождающееся увеличением числа глюкокортикоидных рецепторов в мозге.

*Тихомирова Варвара Сергеевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: neo@infiran.ru*

ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ МАКАК-РЕЗУСОВ ОСУЩЕСТВЛЯТЬ СИНТЕЗ ЭМПИРИЧЕСКИХ ПОНЯТИЙ В ИДЕЮ РАЗУМА О КОНКРЕТНОМ ЗНАКОМОМ ПРЕДМЕТЕ

Д. Л. Тихонравов, Н. М. Дубровская, И. А. Журавин

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

Несмотря на многолетние исследования, проблема изучения разума как наивысшей когнитивной функции у животных и человека, остается одной из главных задач современной когнитивной психологии. Настоящее исследование было направлено на изучение филогенетических основ рассудка и разума. Взяв за основу работу И. Канта «Критика чистого разума», мы дали следующие оп-

ределения терминам рассудка и разума: рассудок – высшая индуктивная когнитивная функция, которая синтезирует представления и, в итоге, образует общие понятия; разум – наивысшая индуктивная когнитивная функция, которая синтезирует общие понятия рассудка в априорную идею о конкретном предмете. Синтез понятий в идею о конкретном предмете подразделяется на два типа: 1) примитивный синтез – синтез, результат которого уже был воспринят в ходе предыдущего опыта; 2) собственно разумный синтез – синтез, результат которого необходимо вновь создать при помощи воображения. В научной литературе имеется значительное количество работ, посвящённых изучению рассудка у животных. Однако, к сожалению, не существует работ, посвящённых исследованию разума у животных и человека. Нет ни теоретического, ни практического подхода к изучению этой проблемы. Цель настоящего исследования состояла в поиске элементов разума и его изучение у макак-резусов с помощью впервые разработанного нами экспериментального зоопсихологического подхода. Используя этот подход, мы попытались ответить на вопрос: будут ли способны макаки-резусы синтезировать отдельные эмпирические понятия рассудка в конкретную априорную идею разума. Смысл нашего подхода состоял в следующем: 1) сформировать два отдельных эмпирических понятия рассудка у макак-резусов; 2) протестировать синтез этих двух понятий рассудка в априорную идею разума о конкретном предмете у обезьян путём сравнения количества проб, необходимых для достижения критерия 70%-го уровня правильного выполнения задачи за один опытный день, при обучении двум отдельным понятиям с количеством проб при синтезе этих двух понятий. Мы исходили из предположения, что если количество проб при достижении этого критерия во время осуществления синтеза меньше, чем таковое при обучении отдельным понятиям, то в данном случае можно говорить о том, что синтез понятий приводит к формированию априорных идей разума. На основании проведенных предварительных исследований мы обнаружили у макак-резусов способность к осуществлению примитивного синтеза двух понятий в идею о конкретном предмете, который они уже видели в ходе предыдущих этапов обучения. Экспериментальный подход, описанный в настоящей работе, может быть применён при изучении онтогенетических основ разума у человека. Результаты исследования, помимо высокой фундаментальной значимости, могут быть важны для тестирования когнитивной зрелости у детей дошкольного возраста, а также при работе с детьми в клинической практике.

*Тихонравов Дмитрий Леонидович
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: d_tikhonravov@yahoo.com*

ПРОСТАНОИДЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β

Т. С. Туманова, А. Д. Евсеева, В. А. Меркурьев, В. Г. Александров
*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербург*

Одним из важнейших медиаторов нейроиммунного взаимодействия, способным оказывать влияние на структуры ЦНС, является основной провоспалительный цитокин интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β). В предыдущих исследованиях было показано, что увеличение системного уровня ИЛ-1 β влияет на паттерн дыхания, усиливает инспираторно-тормозирующий рефлекс Геринга-Брейера, а также изменяет вентиляторный ответ на гиперкапнию. Вместе с тем механизмы, посредством которых ИЛ-1 β оказывает влияние на механизмы центральной регуляции дыхания, изучены недостаточно. Целью данной работы явилась проверка гипотезы, согласно которой одним из таких механизмов могут быть активация циклооксигеназного пути и усиление синтеза простагландинов эндотелием церебральных сосудов. В свою очередь простагландины взаимодействуют с рецепторами, расположенными на респираторных нейронах, изменяя их активность. Для проверки выдвинутой гипотезы респираторные эффекты ИЛ-1 β исследовались на фоне действия диклофенака, препарата ослабляющего активность циклооксигеназы и синтез простагландинов.

Эксперименты проводились на анестезированных (уретан 1250 мг/кг массы тела, внутривенно) трахеостомированных, спонтанно дышащих лабораторных крысах ($n=20$, Wistar, самцы, массой 250–300 г). При помощи аппаратно-программного комплекса «PowerLab 8» (ADInstruments, Австралия) производилась регистрация пневмотахограммы и внутригрудного давления. Амплитуда инспираторных колебаний внутригрудного давления отражает величину общего инспираторного усилия. Раствор ИЛ-1 β (500 нг в 1 мл физиологического раствора) вводился в бедренную вену. Диклофенак (0,5 мг в 1 мл) вводился внутривенно. Силу рефлексов Геринга-Брейера оценивали, производя кратковременные окклюзии верхних дыхательных путей на высоте вдоха и выдоха. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета «Statistic for Windows». Вычислялась средняя величина регистрируемых параметров и ошибка средней. Для выявления достоверности различий использовался однофакторный дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при $P<0,05$.

В результате было установлено, что повышение системного уровня ИЛ-1 β при его внутривенном введении вызывает рост дыхательного объема, увеличение частоты дыхания и вентиляции легких, усиление рефлексов Геринга-Брейера, опосредующих объемно-зависимую обратную связь в системе дыхания и участвующих в механизме смены дыхательных фаз. Показано, что обнаруженные респираторные эффекты интерлейкина не проявляются

на фоне ингибирования циклооксигеназной активности диклофенаком. Показано, что при спокойном, не стимулируемом дыхании внутрибрюшное введение диклофенака не оказывает значимого влияния на паттерн дыхания и дыхательные рефлекссы.

Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу и доказывают, что респираторные эффекты повышенного уровня ИЛ-1 β реализуются посредством активации простаноидзависимого механизма.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-15-00119).

*Туманова Татьяна Сергеевна
Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена
191186 Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48
E-mail: tanidoubutsu@ya.ru*

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ МОЗГА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЙ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

*Е. И. Тюлькова, Л. А. Ватаева, О. В. Ветровой, Т. С. Глущенко
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург*

Одна из центральных проблем биологии и медицины – выяснение влияния неблагоприятных факторов внешней среды на организм. Пренатальный период является самым важным и самым уязвимым периодом в развитии организма. Поражение головного мозга вследствие перенесенной пренатальной гипоксии–ишемии является в настоящее время одной из основных причин смерти и тяжелых неврологических нарушений у детей, не только в период новорожденности и в первые месяцы жизни, но и в более поздние сроки их развития. Среди факторов риска, связанных с нарушением развития плода, в настоящее время особое внимание уделяется также применению во время беременности глюкокортикоидов. При оценке негативных последствий действия неблагоприятных факторов, которые могут нарушить развитие ребенка, необходимо учитывать, что в период беременности гипоксия и глюкокортикоиды опосредуют свое влияние на плод через организм матери и плаценту. В условиях действия указанных неблагоприятных факторов запускается целый каскад эффектов, включающих выброс большого количества стрессовых гормонов в кровь матери и структурно-функциональные изменения, в материнской и фетальной частях плаценты, что обуславливает сложность выявления механизмов вызванных ими расстройств.

Представлены результаты изучения последствий воздействия гипобарической гипоксии (подъем на 11 000 м на 3 часа) в начале и конце третьей недели пренатального онтогенеза на соматическое и сенсомоторное развитие крыс в раннем постнатальном онтогенезе, на двигательное, эмоциональное, исследовательское поведение и способность к обучению взрослых крыс. Выявлены сходства и различия в эффектах действия тяжелой гипобарической гипоксии и введения дексаметазона в различные сроки пренатального онтогенеза крыс.

С применением биохимических, морфологических и иммуноцитохимических методов проведен анализ структурно-функциональных изменений, развивающихся в мозге крыс после воздействия тяжелой гипобарической гипоксии или введения синтетического гормона дексаметазона на 14–16-е и 17–19-е сутки пренатального периода развития. Исследовали влияние пренатального воздействия гипоксии или дексаметазона на уровень апоптоза клеток мозга, на стрессореактивность ГГАС и на активность внутриклеточных регуляторных систем, в частности, кальциевой и фосфоинозитидной. Была проведена также оценка влияния указанных воздействий на уровень экспрессии инозиттрифосфатных (IP3) рецепторов, глюко- и минералокортикоидных рецепторов, и состояние прооксидантных и антиоксидантных систем различных структур мозга. Последствия воздействия гипоксии или введения дексаметазона в пренатальном периоде, проявляющиеся в соответствующих изменениях функциональной активности сигнальных систем, различаются по степени выраженности и обнаруживаются уже на самых ранних стадиях постнатального развития и сохраняются во взрослом состоянии.

Вызываемые действием гипоксии или дексаметазона в пренатальном онтогенезе замедление соматического и сенсомоторного развития крыс в раннем постнатальном онтогенезе, нарушения поведения и способности к обучению взрослых крыс обусловлены модификациями активности нейрогормональной системы, внутриклеточной системы сигнальной трансдукции (кальциевой и фосфоинозитидной), соотношения про- и антиоксидантных систем в чувствительных к гипоксии образованиях мозга.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-00812).

*Тюлькова Екатерина Иосифовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: anoxia@pavlov.infran.ru*

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 β ИНГИБИРУЕТ СПОНТАННЫЕ ФАЗНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ И УЗЛОВ

Д. В. Унт, М. Н. Панькова, Г. И. Лобов

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

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) образуется в различных органах и тканях и является регулятором взаимодействия между клетками иммунной системы при реализации иммунологических и воспалительных реакций организма, ключевую роль в осуществлении которых играет лимфатическая система.

Цель работы: оценить влияние и механизмы действия интерлейкина-1 β на сократительную деятельность гладких мышц лимфатических сосудов и капсулы лимфатических узлов.

Методика исследования: объектом исследования были брыжеечные лимфатические сосуды быка, из которых вырезали кольца шириной 2 мм и брыжеечные лимфатические узлы, из капсулы которых вырезали полоски шириной 3 мм и длиной 15 мм. Препараты размещали в термостатируемой камере при непрерывном протоке оксигенированного физиологического солевого раствора. Регистрацию их сократительной активности проводили с помощью датчика FORT-10 с последующей обработкой информации программой Labmaster.

Результаты: Показано, что реакция лимфатических сосудов и узлов на введение в раствор IL-1 β проявлялась в виде снижения амплитуды и уменьшения частоты спонтанных фазных сокращений. Уменьшение амплитуды фазных сокращений начинало проявляться на 6–8-й минутах действия IL-1 β . Релаксационные ответы гладких мышц лимфатических сосудов и узлов на IL-1 β в концентрациях от $2,5 \times 10^{-15}$ до $2,57 \times 10^{-10}$ М носили дозозависимый характер. Лимфатические узлы оказались более чувствительны к IL-1 β по сравнению с лимфатическими сосудами. Амплитуда их фазных сокращений достоверно снижалась при концентрации IL-1 β $2,5 \times 10^{-15}$ М, в то время как в лимфатических сосудах достоверные изменения амплитуды выявлялись при повышении концентрации IL-1 β на порядок ($2,5 \times 10^{-14}$ М). IL-1 β в концентрации 5×10^{-11} М приводил к подавлению спонтанных фазных сокращений лимфатических узлов, а в лимфатических сосудах спонтанная сократительная активность прекращалась только при повышении концентрации IL-1 β до $2,5 \times 10^{-10}$ М. Тонус лимфатических сосудов практически не изменялся при использовании низких концентраций IL-1 β и незначительно снижался при применении IL-1 β в концентрациях выше $2,5 \times 10^{-11}$ М. Лимфатические узлы реагировали на IL-1 β более выраженным понижением тонуса, достоверное снижение выявлялось при действии IL-1 β в концентрации $2,5 \times 10^{-13}$ М, а IL-1 β в концентрации $2,5 \times 10^{-11}$ М приводил к снижению уровня тонического напряжения капсулы лимфатических узлов на $22,7 \pm 4,18\%$ по отношению к исходному.

На фоне аспирина, являющегося ингибитором циклооксигеназы, релаксационные эффекты IL-1 β на лимфатические сосуды и узлы были снижены, тогда как использование ингибитора синтазы NO L-NAME не предотвращало развитие релаксационных ответов на IL-1 β .

Выводы: Полученные данные позволяют прийти к заключению, что IL-1 β оказывает ингибиторное влияние на сократительную деятельность лимфатических сосудов и узлов. В основе реализации этих эффектов лежат преимущественно простагландин-опосредованные, NO-независимые механизмы. Выраженная релаксация и прекращение спонтанных сокращений лимфатических узлов при действии относительно низких концентраций IL-1 β способствует задержке антигенов и антигенпрезентирующих клеток в лимфатических узлах и ускорению и усилению иммунного ответа.

Унт Дарья Валерьевна

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: dariiaunth@yandex.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЕНА *CG15630*

В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПАРАМЕТРОВ ЗВУКОПРОДУКЦИИ У ДРОЗОФИЛЫ

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

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

В целях изучения механизмов генерации моторного паттерна ритмических действий ранее нами были выявлены гены, нарушение экспрессии которых сопровождается отклонениями в песне ухаживания самцов дрозофилы за самками. Импульсная песня самцами дрозофилы производится ритмическими взмахами одного из крыльев с частотой, специфичной для каждого вида дрозофилы. Снижение экспрессии гена *CG15630* в результате мутаций и нейроспецифичного нокдауна вызывает отклонения в величине межимпульсного интервала (МИИ). Поиск структурных нарушений в ЦНС при нокдауне *CG15630* дрозофилы выявил аномалии в организации глияльных элементов в области жужжальцевого сплетения, где проходит механосенсорная информация от жужжалец к моторным нейронам крыловых мышц. Однако удаление головки жужжалец не приводит к выраженным изменениям в частоте биения крыла при звукопродукции, как, например, это показано, при полете. Для выявления конкретных нейронных сетей, в которых нарушение экспрессии *CG15630* вызывает изменения в МИИ, была выполнено тестирование мух с нокдауном *CG15630* локально в сенсорных, моторных, моноаминергичес-

ких, холинэргических и других типах нервных клеток. Кроме того, было изучено распределение в ЦНС белка CG15630 и белка FAS2. Последний является фактором роста аксонов, и показано его физическое взаимодействие с белком CG15630. Установлено, что нокадаун CG15630 в обонятельных сенсорных нейронах антенн, которые ответственны за перцепцию феромонов в процессе ухаживания, приводит к уменьшению МИИ. В то же время нокадаун гена CG15630 в сети нейронов, определяющих половое поведение самцов (fru-нейроны), наоборот, сопровождается увеличением МИИ. Иммуногистохимический анализ распределения CG15630 в ЦНС показал преимущественно глиальную локализацию белка в перинеуральной оболочке нервной системы. При этом нокадаун CG15630 во всех клетках организма мухи не приводит к выраженному уменьшению количества, кодируемого этим геном белка, несмотря на существенное снижение мРНК CG15630. Однако тот же нокадаун приводит к нарушениям в ветвлении аксональных пучков, окрашиваемых антителами к белку FAS2, в области жужжальцевого сплетения.

Дальнейший анализ паттернов белков CG15630 и FAS2 в сетях fru-нейронов ЦНС и проекций обонятельных нейронов позволит выявить структурные элементы, нарушение экспрессии в которых CG15630 приводит к нарушениям в определении параметров ритмической активности.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-12030 «Исследования структурно-функциональной организации и молекулярных основ функционирования центральных генераторов моторного паттерна с использованием генетических, иммуногистохимических и нейрофизиологических методов с целью поиска способов реабилитации после повреждений спинного мозга»).

*Федотов Сергей Александрович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: serg900@yandex.ru*

ГИПОТАЛАМО–ГИПОФИЗАРНО–АДРЕНКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА – ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ОСИ «МОЗГ–ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ»

Л. П. Филаретова, М. А. Мязина, Т. Р. Багаева

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

Взаимодействие мозга и желудочно-кишечного тракта («Brain-Gut Interaction») – актуальная тема, интерес к которой значительно возрос за последние годы. Это двухстороннее взаимодействие осуществляется через парасимпатические и симпатические ветви автономной нервной системы, через гормональные пути, включающие гипоталамо–гипофизарно–адренокорти-

кальную систему (ГТАКС), а также через компоненты иммунной системы и микробиоту. Первой блестящей демонстрацией такого взаимодействия является мозговая фаза желудочной секреции, открытая Иваном Петровичем Павловым.

Наши исследования сфокусированы на гормональном пути, обеспечивающем взаимодействие между мозгом и желудочно-кишечным трактом. В этом взаимодействии главную эндокринную роль играет ГТАКС вместе с кортикотропин-релизинг фактором (КРФ). ГТАКС является ключевой гормональной системой, вовлекающейся в реализацию стрессорного ответа, а КРФ – главный медиатор стрессорной реакции. Долгое время ГТАКС рассматривалась как гормональный путь, через который из мозга в желудок «передаются» ulcerогенные влияния при стрессе. Такое представление о роли ГТАКС было пересмотрено на основании результатов наших исследований.

Принимая во внимание адаптивную природу гормонов ГТАКС, с самого начала мы рассматривали ГТАКС как гормональный путь, опосредующий гастропротективные влияния из мозга в желудок. Для проверки этого предположения в экспериментах на крысах исследовали эффекты недостаточной стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов (гормонов конечного звена ГТАКС) и последующей заместительной гормональной терапии, а также эффекты блокады глюкокортикоидных рецепторов на индуцированное стрессом язвообразование в желудке. Согласно полученным результатам, во всех случаях, независимо от того, каким способом создавался дефицит продукции глюкокортикоидов, он приводил к усугублению стрессорного язвообразования в желудке, а заместительная терапия кортикостероном предотвращала или уменьшала этот эффект. Блокада глюкокортикоидных рецепторов их специфическим антагонистом RU-38486 также усиливала вызванное стрессом язвообразование в желудке. Кроме того, мы показали, что 1) в условиях функциональной блокады ГТАКС неulcerогенные в норме стимулы трансформируются в ulcerогенные; 2) глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на предварительный умеренный неulcerогенный стрессорный стимул, ограничивают повреждающее действие последующего ulcerогенного стимула на слизистую оболочку желудка; 3) гастропротективное действие КРФ опосредуется глюкокортикоидными гормонами. Полученные результаты свидетельствуют о защитном влиянии глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся во время острого стресса, на слизистую оболочку желудка.

Согласно полученным данным, стрессорная активация ГТАКС – гормональный гастропротективный компонент оси «мозг-желудочно-кишечный тракт».

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) (проект 14-15-00790).

*Филаретова Людмила Павловна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: filaretovalp@yandex.ru*

ОДНОВРЕМЕННЫЕ АКСОНАЛЬНЫЕ ТОКИ ПРОТИВОПОЛОЖНОГО НАПРАВЛЕНИЯ В НЕРВНЫХ ВОЛОКНАХ

Н. Ю. Фомина, А. А. Лактионова, С. С. Сергеева,
Л. А. Подольская, О. С. Сотников

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

Со времени начала фундаментальных исследований белков цитоскелета проблема клеточной подвижности нейронов приобрела особую актуальность. Публикуются сотни молекулярно-биологических работ об участии в двигательной функции актина, миозина, тубулина и т.д. (Lees et al., 2011; Baas and Mozgova, 2012; Сотников, 2015). Основное внимание ученых сосредоточено на механизмах движения конуса роста (Nug et al., 2011; Yu et al., 2012). В то же время исследованию механизмов движения аксоплазмы как массы, на органном, микроскопическом уровне должного внимания не уделяется. Ряд принципиальных вопросов относительно подвижности основной, органной массы аксоплазмы отростков остаются нерешенными. Недостаточно объясненным является механизм одновременного «течения аксоплазмы» в одном волокне в противоположных направлениях (Salinas et al., 2009; Kramer et al., 2012). Гипотезы, созданные по этому поводу, остаются недоказанными или несостоятельными (Allen et al., 1985). Целью работы явилось исследование механизмов и свойств ретракции травмированных нервных отростков живых изолированных нейронов, формирования двунаправленного тока массы аксоплазмы и его зависимость от зоны максимальной адгезии препарата. Исследования проводились на отростках живых изолированных нейронов пресноводных моллюсков (*Lymnaea stagnalis* и *Planorbis corneus vulgaris*). Околоплоточное ганглионарное кольцо моллюска помещали в 0,4%-й раствор проназы на 40 минут, для удаления соединительнотканых оболочек ганглия и глиальных оболочек нейрона. Затем ганглии помещали в раствор Рингера и проводили пипетирование. Выделенные нервные клетки располагали в камере и исследовали в фазовом контрасте с помощью компьютерной микровидеоустановки. Эксперименты с прерванными нервными волокнами показали некоторые закономерности этого процесса. Оказалось, что направление перемещения массы аксоплазмы при сокращении аксона зависит от расположения области его адгезии. Чаще всего аксоплазма перемещается в область сомы нейрона. Если же точка наибольшей адгезии находится в области дистального (концевого) отдела нейрита, то к нему перемещается тело нейрона. Часто место повышенной адгезии отростка выявляется наличием по ходу аксона дополнительных клеток, механически тормозящих ретракцию. В этих случаях сокращение аксоплазмы препарата смещается к центру, навстречу друг другу. При наличии двух зон адгезии, когда и центральный, и периферический отделы препарата хорошо закреплены на субстрате, то сокращение волокна проявляется не изменением его длины, а уменьшением в несколько раз его диаметра. Масса аксоплазмы

перемещается в стороны от центра. Такой способ сокращения аксоплазмы нам удалось показать впервые, хотя он известен при функционировании поперечно-полосатых мышц. В случае изолированного фрагмента нервного отростка область адгезии отсутствует на обоих его концах. Тогда наиболее устойчивой точкой опоры оказывается середина отростка. Волокно при этом начинает сокращаться с двух концов к центру отростка (двунаправленно), о чём свидетельствует образование двух колб ретракции. При наличии адгезии, равномерно распределенной вдоль нервного волокна, может возникнуть смешанный тип сокращения, при котором происходит перемещение массы нейроплазмы к телу клетки с изменением его массы и с одновременным уменьшением диаметра и появлением цитоплазматических варикозностей. Опыты на живых изолированных нейронах указывают на наличие в нервных отростках постоянного двунаправленного тока аксоплазмы, который при пересечении нервных волокон проявляется в форме ретракции, вектор которой направлен в сторону максимальной адгезии, а движение массы цитоплазмы может быть одновременно двунаправленным.

*Сотников Олег Семенович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: ossotnikov@mail.ru*

DRIVING IN A VIRTUAL SIMULATOR: INPUT DEVICES OCCUPY SIGNIFICANT COGNITIVE CAPACITY, AS EVIDENCED BY NOVICE AND EXPERIENCED DRIVERS

Nigel Foreman^{1,2} and George Sandamas¹

¹Middlesex University UK

²ITMO University, St Petersburg, Russia

Interface devices used for interaction with virtual media have been largely neglected and assumed to occupy negligible amounts of cognitive capacity. On the other hand, the use of a mouse or joystick can be regarded as a secondary spatial task, particularly since these demand cognitive-motor spatial processing. In a recent study, we reported that less spatial information was acquired from virtual exploration when participants simultaneously undertook sensory-motor tasks designed to be similar to operating a mouse or joystick. Device occupancy of cognitive capacity may explain why, in spatial navigational tasks in VEs, the advantage of being an active (as opposed to a passive) participant is usually equivocal or absent, while in equivalent real world spatial tasks active advantage is invariably reported. Indeed, we have found that prior training with an input device could restore active advantage

in children exploring a spatial display. The issue is especially important when virtual driving simulators are used. In reports of real world behaviour, active car drivers have been assumed to acquire more spatial information from a trip than passive passengers. Recently Sandamas and Foreman (2015) have found that when participants explored a virtual model of a small town in active (driver)-passive (passenger) pairs, there was no significant benefit from activity (controlling exploration/movement), arguably because input control by the virtual motorist competed with their spatial information acquisition. When participants were split according to whether in their daily lives they were licensed drivers or not, drivers were significantly more accurate than non-drivers at indicating the positions of target locations on a map, in both the active and passive conditions. An interaction showed that in the active condition, drivers had significantly better route scores than non-drivers, and better than drivers in the passive condition. Driving may therefore be beneficial in developing spatial abilities, over and above any general benefits of action per se. We recommend that when spatial skills are examined in a VE, driver experience is an important selection criterion that should be taken into account. The issue has a resonance with past Russian models of *deyatelnost*.

Foreman N.
Middlesex University UK
E-mail:

ЭКСПРЕССИЯ GABA, GABA-A α 1 И GABA-B
В ДОРСАЛЬНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЕ ЯДЕР
В РАННИЙ ПОСТНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД У КРЫС

Л. И. Хожай

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

Исследовали динамику экспрессии GABA, GABA-A α 1 и GABA-B в вентральном и латеральном субъядрах ядра солитарного тракта, входящих в состав дорсальной респираторной группы и состоящих из инспираторных бульбоспинальных нейронов. Работа выполнена на крысах линии Wistar. Исследование проводили на П5, П9 и П20 с использованием кроличьих поликлональных антител к GAD-67 (Spring Bioscience, США), кроличьих поликлональных антител к рецептору GABA-A α 1 (Abcam, Великобритания) и поликлональных антител к рецептору GABA-B (Abcam, Великобритания). Показано, что в обоих субъядрах в ранние сроки GABA интенсивно экспрессируется частью нейронов. В течение второй и третьей постнатальной недели происходит снижение числа нейронов, синтезирующих GABA, и увеличение в нейропиле плотности сети иммунореактивных терминалей и синаптических структур. На ранних

неонатальных сроках экспрессия рецепторов GABA-A α 1 и GABA-B незначительная, однако к П9 происходит резкое увеличение числа иммунореактивных нейронов, а в нейропиле – плотности сети отростков и мест локализации рецепторов. С возрастом (к П20) имеет место снижение уровня экспрессии GABA-A α 1 и GABA-B и соответствие их значений таковым у животных, достигших половозрелого возраста. Результаты исследования свидетельствуют о том, что созревание нейральной тормозной сети в ядрах дорсальной респираторной группы происходит в течение первых трех постнатальных недель и сопровождается резкими колебаниями экспрессии медиатора и рецепторного звена. Вероятно, эти особенности становления тормозной системы могут определять ее уязвимость в ранний постнатальный период при воздействии неблагоприятных факторов, приводящих, в результате, к нарушению тормозной иннервации дыхательных ядер и возникновению респираторной дисфункции детей, синдрому внезапной детской смерти.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-02167).

Хожай Людмила Ивановна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail:

УЧАСТИЕ СЕРОТОНИНА В СТАНОВЛЕНИИ ТОРМОЗНОЙ СИСТЕМЫ
В СТВОЛОВЫХ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ ЯДРАХ У КРЫС

Л. И. Хожай, Н. В. Ильичева*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

**Санкт-Петербургский государственный технологический институт
Санкт-Петербург*

Каудальная серотонинергическая система включает *nucleus raphe obscurus*, нейроны которого проецируются на вегетативные центры моторной и висцеральной чувствительности, образующие основные системы иннервации внутренних органов. В работе изучали динамику экспрессии GABA и GABA-A α 1 в *nucleus raphe obscurus* в норме и при дефиците серотонина. Снижение уровня эндогенного серотонина у плодов вызывали введением ПХФА в ранние сроки пренатального развития. Для визуализации нейронов, экспрессирующих GABA и GABA-A α 1, использовали кроличьи поликлональные антитела к GAD-67 (Spring Bioscience, США) и кроличьи антитела к рецептору GABA-A α 1 (Abcam, Великобритания). Показано, что в норме в течение первых трех постнатальных недель численность нейронов, экспрессирующих GABA и GABA-A α 1, плотность сети иммунореактивных терминалей в нейропиле

и синаптических структур постепенно снижаются. У подопытных животных незначительное количество ГАВА-ергических нейронов и рыхлая сеть иммуноположительных отростков в нейропиле сохраняются на протяжении всего срока исследования, при этом к концу третьей недели плотность иммунореактивных синаптических структур увеличивается. Интенсивная экспрессия ГАВА-Аα1 резко снижается к третьей неделе, при этом плотность синаптических структур значительно превосходит таковую у контрольных крыс. Результаты исследования свидетельствуют о том, что недостаток серотонина в пренатальный период, вероятно, может вызывать нарушение контролируемых механизмов взаимодействия этих медиаторных систем, приводя к усилению тормозной афферентации *nucleus raphe obscurus*, результатом которого может быть нарушение функций, иннервируемых им, кардиореспираторных центров.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-02167).

*Хожай Людмила Ивановна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail:*

ВРЕМЕННОЙ ДИАПАЗОН АДАПТАЦИИ НЕЙРОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА ЗАДНЕГО ХОЛМА МЫШИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМИ ЗВУКОВЫХ ИМПУЛЬСОВ

Г. Д. Хорунжий, М. А. Егорова, Е. С. Малинина, А. Г. Акимов

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

В слуховой системе адаптация впервые была описана Эдрианом (Adrian, 1928) и является свойством слуховых нейронов, которое в классическом понимании проявляется в уменьшении нейронального ответа или частоты рядов после достаточно длительной стимуляции. Несмотря на то, что физиологические исследования адаптации проводятся на протяжении более чем 80 лет, известные в настоящее время сведения об ее нейрофизиологических механизмах и функциональной значимости далеки от исчерпывающих. Одним из направлений исследований в этой области является раскрытие роли адаптации в обработке звуковых последовательностей. Предполагается, что адаптация может принимать участие как в разделении слуховых событий, так и в их связывании во времени (Nelken et al., 2003). В частности, это может касаться анализа межстимульных интервалов между звуковыми событиями, значимы-

ми для восприятия речи у человека и биоакустических сигналов у животных. Однако роль адаптации в группировании и разделении звуковых событий на нейрональном уровне не изучена. Мы полагаем, что в раскрытие этого механизма может внести вклад исследование временной шкалы адаптации при обработке звуковых последовательностей нейронами слухового центра среднего мозга – центрального ядра заднего холма. Результаты исследований, выполненных на нейронах заднего холма, позволяют считать, что эта структура является уникальным слуховым центром, нейроны которого играют ключевую роль в анализе звуков при участии торможения и адаптации (Malmierca et al., 2014). В настоящем докладе представлены данные серии нейрофизиологических исследований по оценке временной динамики постстимульной адаптации одиночных нейронов слухового центра среднего мозга домового мыши (*Mus musculus*). Временное шкалирование нейрональной адаптации исследовано при стимуляции животного звуковыми последовательностями, образованными четырьмя 100-мс тональными посылками, частота которых равна характеристической частоте нейрона. Интервал между тональными составляющими последовательности составлял 0, 2, 4, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 700 1000 и 1500 мс. Подбор параметров последовательностей стимулов и межстимульных интервалов произведен с учетом результатов психофизического исследования взаимосвязи звукопродукции и восприятия последовательностей коммуникационных сигналов у мышей (Gaub, Ehret, 2005). Для 41 нейрона выполнена оценка величины ответа (количество спайков) на каждый из сигналов, составляющих серию. Индивидуальные временные шкалы адаптации отдельных нейронов существенно варьировали как по форме кривых восстановления ответа, так и по времени начала и окончания процесса восстановления. В соответствии с формой кривых нейроны можно было разделить на две группы. Нейроны первой группы (27 единиц) имели монотонно нарастающие кривые восстановления. У второй группы нейронов (14 единиц) функции адаптации имели как подъемы, так и спады, у некоторых нейронов этой группы ответы на 2-, 3- и 4-й сигналы превышали ответ на первый сигнал, т.е. наблюдалось явление реадaptации. Мы полагаем, что варьирование временных шкал адаптации отдельных нейронов может быть значимым с точки зрения формирования оптимальных временных окон при анализе группирования и разделения звуковых событий, важных для восприятия не только биоакустических сигналов у животных, но и речи у человека.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-05234).

*Хорунжий Глеб Дмитриевич
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореца, 44
E-mail: knjasgleb@gmail.com*

УРОВЕНЬ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У КРЫС ЛИНИИ SHR
КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НАРУШЕНИЯ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦНС

Ю. И. Чернышев, Е. И. Петрова

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

Спонтанно-гипертензивные крысы (линия SHR) демонстрируют нарушения в деятельности сердечно-сосудистой и других систем. В основе таких нарушений лежат генетически детерминированные изменения метаболизма кальция в клетке, приводящие к повышению уровня свободного кальция в цитозоле [Bal M. S., Paulis L., et al. (2009) Effect of Protein Kinase C and Protein Kinase A Inhibitors on Contraction of Isolated Femoral Arteries of SHR and Wistar Rats. *Physiol. Res.* 58, 793–798]. Крысы этой линии – наиболее адекватная модель широко распространённого неврологическо-поведенческого расстройства детского возраста синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (СДВГА) [KM Kantak, T Singh, et al. / *Advancing the Spontaneous Hypertensive Rat Model of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder // Behavioral Neuroscience* 2008, 122,(2), 340–357]. Чаще всего исследуются когнитивные способности и поведенческие реакции крыс SHR, а исследованию особенностей их двигательной активности посвящено значительно меньше работ.

Были изучены количественные характеристики общего уровня двигательной активности крыс SHR и распределения её в соответствии со световым днём, для чего был разработан биотелеметрический комплекс (БТК) на основе датчиков барьерного типа в составе биоклиматической установки.

В длительных опытах (до 4 суток) на крысах линии SHR и крысах линии WKY (нормотензивный контроль) в отдельных клетках телеметрически регистрировался уровень двигательной активности каждой крысы. Общее количество движений у крыс SHR достоверно превышает количество движений у нормотензивного контроля. Это свидетельствует об определённых нарушениях в регуляции общей двигательной активности, и, возможно, связано с характерным для крыс линии SHR повышением уровня активности катехоламинэргической системы в структурах головного мозга. Это не может объясняться исключительно повышением артериального давления в сосудах головного мозга.

Анализ суточной ритмики двигательной активности у всех исследуемых животных показал, что у крыс WKY наблюдалась чёткая двухфазность суточной ритмики двигательной активности в соответствии с тёмным и светлым временем суток, а у крыс SHR достоверные различия двигательной активности в эти периоды практически отсутствовали.

У крыс линии SHR в нейронах могут наблюдаться нарушения в связанных с кальцием каскадах внутриклеточного сигнала, что может проявляться в функционировании супрахиазматического ядра гипоталамуса и структурах гиппокампа, отвечающих за соответствующие изменения в суточной ритми-

ке двигательной активности. Поэтому патологические изменения в сердечно-сосудистой и выделительной системах, которые ранее рассматривались как наиболее важные свойства этой экспериментальной модели, могут являться только частью более общих патологических изменений в организме, и в основе таких изменений лежат универсальные внутриклеточные нарушения, связанные с изменениями метаболизма кальция и соответствующих каскадов внутриклеточной сигнализации.

Чернышев Юрий Игоревич

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: kardio_lab@mail.ru

СЕНСОРНАЯ РЕЦЕПЦИЯ НУТРИЕНТОВ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ
ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ

А. Г. Чумак, С. А. Руткевич, К. М. Люзина, Х. А. Хруш, И. Ю. Альфер

Белорусский государственный университет

Институт физиологии НАН Беларуси

Минск, Беларусь

Исследование рецепторных процессов в висцеральной сфере организма, инициированное в Институте физиологии им. И.П. Павлова В.Н. Черниговским [1960, 1985], было поддержано в Белорусской школе физиологов [Бульгин И. А., 1964, 1980; Итина Л. В., 1972; Калюнов В. Н., 1973; Солтанов В. В., 1972, 1994]. Вместе с тем современное понимание тонких молекулярных механизмов, основанных на процессах сенситизации или десенситизации рецепторов [Ноздрачев А. Д., Филиппова Л. В., 2007], почти не затронуло сферы деятельности организма, связанную с детектированием нутриентов в просвете кишки. В литературе имеется дефицит сведений о функционировании сенсорных рецепторов и чувствительных волокон блуждающего и брыжеечных нервов, предназначенных для рецепции липидов, углеводов или аминокислот, в условиях развитого дисбиоза. Такие состояния встречаются у людей, длительно принимающих антибиотики.

Целью исследования явился анализ действия возбуждающих и тормозных факторов на процесс рецепции нутриентов чувствительными окончаниями экстраорганных нервов кишки в условиях длительного приема антибиотиков.

Эксперименты выполнены на белых наркотизированных крысах (нембутал 70 мг/кг внутривенно). Животные контрольной группы получали стандартный рацион питания в виварии и чистую воду. Опытная группа включала крыс, получавших воду с добавлением линкомицина (0,5 мг/мл) в течение

10–14 дней. Части животным введение антибиотиков (ампициллин и метронидазол, РУП «Белмедпрепараты», РБ), растворенных в дистиллированной воде, осуществляли ежедневно в одно и то же время *per os* в течение 3–10 дней в дозах 15 и 10 мг чистого вещества соответственно.

Длительный прием антибактериальных препаратов (линкомицин 70±4 мг/кг ежедневно в питьевой воде) сопровождался усилением потребления жидкости, возрастанием электрической и сократительной активности гладких мышц восходящей ободочной кишки, растяжением слепой кишки, что доказывает дисрегуляцию моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта при длительной пищевой нагрузке антибиотиками. Существенно нарушалась рецепция нутриентов в полости двенадцатиперстной кишки. После систематического приема антибиотиков хеморецепторы афферентных волокон брыжечного нерва оказались десенситизированными, реакция на введение глюкозы оказывалась заниженной, так же как и отклик на действие растительного масла и глицина. Гистохимическая оценка активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы показала выраженную активацию в клетках кишечника гликолитического пути метаболизма глюкозы при одновременном уменьшении окислительного.

Таким образом, экспериментально установлена существенная трансформация чувствительной сигнализации, поступающей в спинной мозг от кишки, после многодневного применения растворов антибиотиков. Обнаружена десенситизация сенсорных рецепторов к лигандам химической природы, представляющим собой ключевые нутриенты.

Выявленные изменения интенсивности реакции афферентных волокон брыжечного нерва, иннервирующих тощую кишку, на внутрикишечное введение нутриентов может отражать нарушение рецепторной функции тощей кишки в условиях длительного приема антибактериальных препаратов.

Чумак Анатолий Георгиевич
Белорусский государственный университет
Беларусь, 220030 Минск, пр. Независимости, 4
E-mail: ChumakA@bsu.by

УЧАСТИЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ И ПРОАДАПТИВНЫХ БЕЛКОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ГИБЕЛИ/ВЫЖИВАНИЯ НЕЙРОНОВ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

А. В. Чурилова, Т. С. Глушченко, М. О. Самойлов

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

Гипобарическая гипоксия, в зависимости от режима ее применения, может оказывать как повреждающее, так и адаптогенное действие. Тяжелая гипобарическая гипоксия (180 мм рт. ст.) (ТГГ) приводит к структурно-функциональным повреждениям нейронов чувствительных образований мозга (неокортекса и гиппокампа), вплоть до их гибели. Вместе с тем умеренная гипобарическая гипоксия (360 мм рт. ст.) (УГГ) не вызывает повреждений нейронов и может быть использована в качестве прекодиционирующего стимула перед ТГГ. Однако эффективность прекодиционирования (ПК) таким способом зависит от количества сеансов УГГ. ПК одним сеансом УГГ не оказывает протективного эффекта на нейроны неокортекса и гиппокампа, тогда как ПК тремя сеансами УГГ практически полностью предотвращает структурные повреждения нейронов, индуцированные ТГГ. Механизмы действия гипобарической гипоксии не до конца изучены. Известно, что механизмы клеточного ответа на гипоксию связаны с быстро-индуцируемыми процессами, происходящими на уровне мембранных рецепторов и каналов, а также отдаленными геном-зависимыми изменениями, обуславливающими синтез новых протеинов. Важная роль во взаимодействии этих двух процессов принадлежит транскрипционным факторам (ТФ), которые передают внеклеточный сигнал в ядро нейрона и активируют либо ингибируют транскрипцию генов. В докладе представлены новые данные об изменениях экспрессии ряда ТФ (активационных CREB, NF-κappaB и лиганд-зависимых глюко- и минералокортикоидных рецепторов) при действии гипобарической гипоксии, предъявляемой крысам в различных режимах. Установлено, что ТГГ в основном подавляет экспрессию активационных ТФ pCREB и NF-κappaB или не изменяет ее. Наряду с этим ТГГ вызывает нарушение баланса в уровне экспрессии между лиганд-зависимыми ТФ (глюко- и минералокортикоидными рецепторами) в клетках неокортекса и гиппокампа крыс. Принимая во внимание важную роль вышеперечисленных ТФ в регуляции процессов гибели/выживания нейронов, измененный паттерн их экспрессии при действии ТГГ является одной из важных причин повреждения нейронов неокортекса и гиппокампа крыс. В отличие от этого, в ответ на УГГ обнаруживается иной паттерн экспрессии исследуемых ТФ. Три сеанса УГГ индуцируют выраженную активацию экспрессии как активационных, так и лиганд-зависимых ТФ, тогда как один сеанс УГГ таким эффектом не обладает. Использование трехкратной УГГ в качестве ПК-воздействия также увеличивает уровень экспрессии ТФ при действии ТГГ. Очевидно, повышенный уровень

ТФ, вовлеченных в механизмы выживания нейронов, является одним из ключевых механизмов нейропротективного действия трехкратного ПК. Вместе с тем в докладе также представлены данные об изменениях экспрессии проадаптивных белков BDNF и Vcl-2, гены которых активируются исследуемыми ТФ. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что трехкратное, но не однократное, применение УГГ модифицирует уровень экспрессии как активационных и лиганд-зависимых ТФ, так и продуктов их генов-мишеней – про-адаптивных белков, что способствует формированию гипоксической толерантности нейронов неокортекса и гиппокампа и предотвращению повреждающего действия ТГГ.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-04-00622).

Чурилова Анна Викторовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: annch05@mail.ru

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ АКТИНОВОГО КАСКАДА У *Drosophila melanogaster*

М. О. Шабанова¹, Ю. Ф. Долгая², Е. А. Никитина^{1,2}, Е. В. Савватеева-Попова²

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

Актуальной проблемой современной нейрофизиологии и медицины является понимание этиологии и прогрессирования спорадических нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, прионных болезней и делеционно-дупликационных синдромов, называемых многофакторными болезнями (МБ). МБ являются результатом сложного взаимодействия неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, предрасполагающих к развитию болезни. Среди диагностических признаков НДЗ выделяют три основных, выраженных при разных заболеваниях в различной степени: 1) нарушение памяти, 2) моторную дисфункцию и 3) образование белковых агрегатов. Сейчас НДЗ относят к болезням цитоскелета – кофилинопатиям, поскольку образование кофилин-актиновых комплексов в нейронах свойственно для всех НДЗ. LIMK1 представляет собой центральный узел взаимодействия между различными генными сетями, участвующими в регуляции функциональных процессов мозга в норме и при патологии. В фокусе нашего исследования также находятся высокомо-

лекулярные белки теплового шока БТШ 83. Сегодня их изучению уделяется большое внимание, обусловленное важностью этих белков в жизни организма (функционирование системы БТШ тесно связано с актиновым цитоскелетом). Белки семейства БТШ являются актин-связывающими и участвуют в конформационной регуляции многих белков сигналинга. Отмечается вклад БТШ в поддержании стабильности белка LIMK1 (ключевого фермента каскада ремоделирования актина) за счет образования гомодимера и трансфосфорилирования. Недостаточность синтеза БТШ90 может приводить к нарушению работы LIMK1-зависимых сигнальных каскадов, что влечет за собой нарушение в работе синапсов.

Для изучения синаптической дисфункции мы использовали модельный объект – нервно-мышечные контакты (НМК) *Drosophila melanogaster*. С использованием методики окрашивания whole mount, антител к БТШ 83, пероксидазы хрена, DAPI и конфокального микроскопа LSM 710 Carl Zeiss (ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И.П. Павлова) мы получили данные по распределению БТШ 83 в норме и после воздействия тепловым шоком в области НМК у линии дикого типа *Canton S* и у мутантов *agnostic (agn^{ts3})* с дефектом в гене *limk1*.

Показано что БТШ 83 локализован вдоль нейритов и в области НМК. В зависимости от генотипа тепловой шок приводит к незначительному увеличению количества БТШ 83 и к перераспределению этого белка между компонентами НМК.

Работа выполнена в рамках Программы Президиума РАН № 7 «Механизмы интеграции молекулярных систем при реализации физиологических функций», проект «Поиск генов-кандидатов и регуляторных микро-РНК, контролирующих моторные функции у дрозофилы».

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-07738).

Шабанова Марианна Олеговна
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
191186 Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48
E-mail: orangemari@mail.ru

МЕХАНОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ВЛИЯЮЩИЕ НА НИХ ФАКТОРЫ

Н. Х. Шадрин

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

Существенная роль в регуляции тонуса артериальных сосудов принадлежит местной регуляции механическими факторами, а именно, реакции Бейлисса и реакции на изменение скорости течения крови (SSR). Величина этих реакций в норме зависит не только от видовой и органной принадлежности сосуда, его места в сосудистой иерархии, но и ряда параметров, характеризующих состояние сосудистой стенки и свойства протекающей крови. Рассматривается влияние локального давления и свойств крови на изменение диаметра и объемной скорости кровотока (Q) в мелких артериальных сосудах, обусловленное реакцией сосуда на механические стимулы. Экспериментальная оценка вклада того или иного механического стимула в регуляцию практически невозможна вследствие того, что изменения локального давления и скорости кровотока происходят одновременно. Поэтому метод математического моделирования представляется единственной возможностью определить участие каждой из этих реакций в сосудистой регуляции.

Модель описывает изменения диаметра и Q , а также кинетику основных регуляторов сосудистого тонуса – концентрации кальция и оксида азота (NO) в гладкомышечном слое. Функциональные соотношения, связывающие макро- и микропараметры, получены из экспериментов (Knot&Nelson, 1998) на сегментах задней мозговой артерии крысы. Учитывается наличие пристеночного слоя плазмы, различие степени поглощения NO кровью, плазмой, гладкомышечным слоем и адвентицией, а также содержание кислорода в крови.

Расчеты показали, что вклад каждой из рассмотренных механогенных реакций в изменения радиуса и Q зависит от уровня трансмурального давления (P) в сосуде и чувствительности стенки сосуда. При изменении P в диапазоне 20÷100 мм рт. ст. в сосудах рассмотренного типа увеличение диаметра за счет реакции Бейлисса составляет до 45%, Q – до 90%. Изменения диаметра таких сосудов, вызванные SSR, могут составить более 10%, Q – более 50%. Реологические эффекты, обусловленные образованием пристеночного слоя плазмы, практически не влияют на диаметр, а вызванное ими изменение Q составляет несколько процентов. Изменение показателя гематокрита (Ht), прежде всего, сказывается на вязкости крови, и потому увеличение Ht приводит к существенному снижению Q независимо от свойств его стенки. SSR увеличивает чувствительность Q к варьированию Ht , в наибольшей степени это проявляется при низком Ht . Влияние концентрации кислорода на величину реакции на изменение скорости рассматривалось в предположении, что содержание кислорода в крови и стенке одинаково и определяется составом вдыхаемого воздуха, т.е. Ht и напряжение кислорода (pO_2) рассматривались как два независимых

параметра. Это влияние обусловлено зависимостью от концентрации кислорода и скорости продукции NO эндотелием, и скорости взаимодействия NO с гемоглобином. Расчеты показали, что в физиологическом диапазоне изменения pO_2 приводят к незначительным изменениям гемодинамических характеристик сосуда, однако при сильной гипоксии заметно уменьшается роль SSR в регуляции, вследствие чего снижение Q составляет около 10%.

Полученные результаты дают количественную оценку участия каждого из рассмотренных механических стимулов в регуляции Q . Показана важная компенсаторная роль SSR при анемии, а также зависимость SSR от pO_2 : при гипоксии доля SSR в регуляции Q заметно снижается. Приведенные оценки характеризуют регуляцию сосудистого тонуса механическими стимулами без участия нейрогенных и гуморальных механизмов и соответствуют результатам экспериментов *in vivo*.

*Шадрин Надежда Хабибуллаевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: nkshsh@yandex.ru*

НЕЙРОТЕХНОЛОГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ КОГНИТИВНЫХ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Е. Ю. Шелепин, К. В. Федотов, С. В. Пронин, А. А. Зинчик,
А. К. Хараузов, И. А. Варовин, Е. Г. Якимова, Ю. Е. Шелепин

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербургский государственный университет
информационных технологий, механики и оптики
Санкт-Петербург*

На базе Лаборатории физиологии зрения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН и международной лаборатории «Нейрофизиологии виртуальной реальности» Университета ИТМО создан аппаратно-программный комплекс как испытательно-тренировочный стенд, обеспечивающий восстановление психических функций человека. В конструкцию испытательно-тренировочного стенда входят панорамный дисплей для демонстрации виртуальных сцен с заданными пространственно-частотными и временными характеристиками для управления поведением человека, системы активирующие передвижения человека – беговые дорожки, велосипеды и системы контроля состояния человека ЭЭГ, ЭКГ, системы контроля движения глаз, описания мимики, жестов и передвижений, включая в качестве измерителя движений человека серийный прибор захвата изображений «Stromohab» (stroke mobility rehabilitation) и собственного программного обеспечения, осуществляющего

синхронизацию задаваемых управляющих поведением сигналов и всего комплекса измеряемых параметров, в том числе описания и оценки движений, жестикуляции и мимики.

Создана модель тела человека развитие (Microsoft Kinect 2), беговой дорожки и программного комплекса, формирующего статистическую модель движения человека. Комплекс предназначен для реабилитации пациентов с нарушениями двигательной активности после инсульта, больных с психозами в стадии ремиссии, психопатиями и неврозами. Реабилитация работает по принципу оптической обратной связи: человек видит свое тело в виртуальном пространстве на экране и фиксирует отклонения в своих движениях (при помощи подсказок, напоминающих прайминг-эффект), что помогает испытуемому исправить их. Благодаря формированию статистической модели движения врач способен оценить успешность хода процесса реабилитации. Двигательная активность в виртуальной среде и электрофизиологическая обратная связь (ЭЭГ, ЭКГ, ЭМГ) позволяют корректировать и облегчить управленческие когнитивными функциями.

Область применения разработанного стенда: реабилитация пациентов, перенесших инсульт, реабилитация пациентов с психозами и психопатиями, анализ деятельности человека в виртуальной среде Программно-аппаратный комплекс имеет большие возможности по расширению области применения и использованию для других задач, например, проведения изучения работы в виртуальной среде. Создана упрощенная версия стенда для использования комплекса для самостоятельной тренировки в домашних условиях. Возможность отслеживания состояния здоровья пациента в режиме реального времени. Комплекс разработан совместно с коллегами из Йоркского университета (Великобритания).

Исследование выполнено в рамках финансирования научно-исследовательского проекта «Технологии оптимизации и восстановления когнитивных функций человека виртуальной средой» (проект Российского научного фонда (№ 14-15-00918) в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН).

*Шелепин Евгений Юрьевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
E-mail: yshelepin@yandex.ru*

ОСОБЕННОСТИ РЕЧЕВОЙ КОМПЕТЕНЦИИ И КОГНИТИВНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА

В. Ю. Шерейкайте¹, О. И. Данишова¹, Л. А. Ватаева^{1,2},
Е. А. Огородникова², Э. И. Столярова², А. А. Балякова²

¹Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург

В работе представлены результаты комплексной оценки речи и когнитивного развития детей дошкольного возраста с нарушенным слухом (2-я и 3-я степень тугоухости) и детей контрольной группы с нормативными слуховыми показателями. Актуальность темы определяется необходимостью своевременной компенсации негативных последствий нарушения развития и снижением риска проблем при дальнейшем обучении в школе.

В процессе исследования использовались методы оценки невербального интеллекта (тест Равена), логопедическое обследование (речевая карта), оценка фонематического слуха (восприятие «квазислов»), психофизическое тестирование слухового восприятия (идентификация речевых сигналов с близкими акустическими характеристиками), аудиометрия (шепотный тест), тест «модель психического».

Показано, что дети с нарушением слуха имеют особенности речи и когнитивных характеристик, которые зависят от степени снижения слуховой чувствительности. Наблюдение за их поведенческими реакциями в ходе выполнения заданий позволяет предположить проявление психологических особенностей, связанных с мотивационными составляющими, а также с выбором преодолевающей (копинг) стратегии.

Анализ ошибок и затруднений, которые были отмечены при выполнении детьми с нарушенным слухом ряда заданий, сопоставление индивидуальных данных свидетельствует о том, что наиболее несформированными у них являются базовые навыки аналитического слухового восприятия (звуковой анализ слова, фонематические представления и т.д.). Их дефицитарность и недостаточная эффективность слуховой обратной связи проявляются в качестве артикуляции и в акустических характеристиках речи, затрудняя ее разборчивость.

Полученные результаты позволяют наметить направление поиска вспомогательных методик для дополнительного развития слухового восприятия и речи, способствующие компенсации сенсорных нарушений. В первую очередь это касается развивающих методик, ориентированных на формирование у детей с нарушениями слуха базовых навыков аналитического слухового восприятия, особенно, анализа звукового и слога-ритмического состава слова; устойчивых фонематических представлений, закрепляющих основные категории речевых звуков и их артикуляторные образы (моторные программы), а также более активного включения ребенка в звуковую и речевую среду, использования речи

для решения задач на образное и логическое мышление, развитие функции внутренней речи.

*Шерейкайте Валерия Юрьевна
Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена
199034 Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48
E-mail: devchenfa@rambler.ru; speech.inf@gmail.com*

ОБРАЗОВАННЫЕ В ЗРЕЛОМ МОЗГЕ ДОЛГОЖИВУЩИЕ НЕЙРОНЫ: УЧАСТИЕ И РОЛЬ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ПРОЦЕССОВ ПАМЯТИ

В. В. Шерстнев, М. А. Грудень, Ю. А. Александров*,
О. Н. Голубева, А. Т. Прошин, О. А. Соловьева

*Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина
*Институт психологии РАН
Москва*

Исследовали участие и роль вновь образованных в зрелом мозге долгоживущих нейронов у взрослых индивидуумов, в обеспечении процессов обучения и памяти. Взрослых крыс обучали в водном лабиринте Морриса навыку нахождения скрытой платформы либо пищедобывательному инструментальному поведению при многоэтапном обучении через 6 месяцев после хронического (7 или 14 дней соответственно) введения внутрь желудочков мозга синтетического аналога тимидина 5-Bromo-2-deoxyuridine (BrdU). С помощью иммуногистохимического метода выявляли вновь образованные 6-месячные нервные и глиальные клетки (BrdU⁺/NeuN⁺ и BrdU⁺/GFAP⁺), новые нейроны и астроциты, подвергнутые пластическим перестройкам (экспрессирующие c-Fos), предшествующие «старые» функционально активные нейроны (NeuN⁺/c-Fos⁺), а также «старые» и вновь образованные 6-месячные нервные и глиальные клетки, погибшие путем апоптоза (ApoDNA⁺). Подсчитывали количество меченых клеток в черве мозжечка, зубчатой фасции и CA1–CA4-полях гиппокампа, моторной и ретроспленальной коре правого и левого полушария мозга у обученных и контрольных животных. Обнаружены значимые различия в количестве и составе меченых клеток определенных структур мозга у обученных и контрольных крыс, а также у животных при формировании избегательного и пищедобывательного поведения. Документированы достоверные взаимосвязи между числом вновь образованных 6-месячных функционально активных нейронов, предшествующих нервных клеток, подвергнутых пластическим перестройкам, количеством апоптотических новых нейронов и показателями формирования исследованных видов долговременной памяти. Полученные ре-

зультаты свидетельствуют, что образованные в зрелом мозге крыс 6-месячные нейроны, локализованные в релевантных церебральных структурах, избирательно вовлекаются в обеспечение процессов долговременной памяти, выступая в качестве вновь образованных специализированных нейронов и нервных клеток, предшествующих нейрональным системам. Документированные факты рассматриваются как экспериментальное подтверждение предложенной гипотезы о ключевой роли неонейрогенеза в обеспечении процессов обучения и памяти у взрослых индивидуумов (Шерстнев В.В., 2006).

*Шерстнев Владимир Вячеславович
Научно-исследовательский институт
нормальной физиологии им. П.К. Анохина
125315 Москва, ул. Балтийская, 8
E-mail: sherstnev@inbox.ru*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА, ОСНОВАННЫЕ НА КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИЙ В СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМАХ ГИПОТАЛАМУСА

А. О. Шпаков

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

В настоящее время в мире более 300 миллионов человек страдают сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Основными факторами в этиологии и патогенезе СД2 являются инсулиновая резистентность, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение окислительно-восстановительного баланса, дислипидемия, а также нарушения в сигнальных системах гипоталамуса. Эти нарушения могут быть первичными, являясь одними из первопричин СД2, или вторичными, возникая вследствие повреждения гипоталамических нейронов и функциональных связей между ними в условиях СД2. Наибольший интерес представляют сигнальные системы гипоталамуса, регулируемые инсулином, лептином, нейропептидами и моноаминами, которые контролируют чувствительность к инсулину, энергетический обмен и жизненно важные физиологические и биохимические процессы в ЦНС и на периферии.

Причинами ослабления функций сигнальных систем гипоталамуса являются снижение уровня гормонов и нейромедиаторов вследствие нарушения их синтеза, секреции и транспорта в нейронах, изменение экспрессии и активности компонентов этих систем, нарушение взаимодействия между ними. Своевременное, на стадии предиабета, восстановление функций сигнальных сис-

тем гипоталамуса – один из путей для предотвращения перехода предиабета в СД2 и для лечения длительно текущего СД2 и его осложнений. В настоящее время разрабатываются подходы для коррекции сигнальных систем, регулируемых инсулином, лептином, меланокортином, глюкагоноподобным пептидом-1 (ГПП-1), дофамином, функции которых нарушены при СД2. Для восстановления инсулиновой системы гипоталамуса может быть использован инсулин при интраназальном способе его введения, что улучшает чувствительность к инсулину и восстанавливает функции эндокринной системы. Перспективной является разработка селективных ингибиторов фосфотириозинфосфатазы 1B, негативного регулятора инсулинового и лептинового сигналинга, повышение активности которой является одной из причин инсулиновой и лептиновой резистентности при СД2. Для восстановления лептиновой системы в ЦНС, наряду с заместительной терапией, используют фрагменты лептина, устойчивые к деградации, а также низкомолекулярные шапероны и регуляторы процессинга лептинового рецептора, которые предотвращают его деградацию и усиливают транслокацию в плазматическую мембрану. Эффективным является совместное применение лептина и синтетических аналогов меланокортиновых пептидов и ГПП-1, что связано с синергизмом их действия на периферический метаболизм. Показано, что лечение пациентов с СД2 и паркинсонизмом с помощью D₂-агониста бромокриптина положительно влияет на метаболические нарушения. Терапевтический эффект бромокриптина подтвержден в наших экспериментальных исследованиях при лечении им крыс с СД2. Такое лечение улучшало чувствительность к инсулину, восстанавливало углеводный и липидный метаболизм и гормональную регуляцию сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Таким образом, разработка подходов, нацеленных на восстановление сигнальных систем гипоталамуса, открывает новые перспективы для лечения СД2, а идентификация нарушений в этих системах и выяснение механизмов их возникновения позволяют выявить сигнальные каскады, изменения в которых могут являться пусковым механизмом для развития СД2.

Работа проведена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект 14-15-00413).

*Шпаков Александр Олегович
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44
E-mail: alex_shpakov@list.ru*

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ ВЫЗЫВАЕТ СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ В НАДПОЧЕЧНИКАХ КРЫС В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

А. Д. Щербицкая¹, Ю. П. Милютин²

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН*

²*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта
Санкт-Петербург*

Различные неблагоприятные воздействия в пренатальный период могут приводить к серьезным последствиям при постнатальном развитии потомства. Появляется все больше работ, в которых существенная роль в ответе на пренатальный стресс отдается надпочечникам, в мозговом слое которых осуществляются синтез, метаболизм и секреция катехоламинов непосредственно в сосудистое русло. Опубликовано множество работ, посвященных изучению влияния различных видов стресса на содержание и секрецию катехоламинов в надпочечниках у взрослых лабораторных животных. Однако исследования, направленные на понимание того, какие и каким образом воздействия на организм матери приводят к развитию стресса у потомства, до сих пор являются актуальными. Гомоцистеин (ГЦ) относится к известным факторам риска развития сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Благодаря способности легко проникать через плацентарный барьер ГЦ может оказывать свое негативное воздействие не только опосредованно через организм матери, но и непосредственно на плод, вызывая окислительный стресс. В связи с этим значительный интерес представляет изучение влияния пренатальной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на содержание катехоламинов в надпочечниках крысят в раннем онтогенезе, что стало целью данного исследования.

Показано, что экспериментальная модель ГГЦ приводит к снижению содержания норадреналина (НА) и адреналина (АД) в надпочечниках как у новорожденных крысят, имеющих повышенный уровень ГЦ в сыворотке крови, так и через месяц после их рождения, когда содержание ГЦ снижается и достигает нормальных значений. У опытных крысят к 30-му дню жизни наблюдается повышенное содержание катехоламинов в крови. Известно, что надпочечниками синтезируется свыше 90% циркулирующего АД, поэтому можно предположить, что наблюдаемое снижение его уровня в надпочечниках на 30-й день жизни является также результатом усиления его секреции в кровь. В возрасте 2-х месяцев у подопытных крысят наблюдается нормализация выброса АД, так как его концентрации в надпочечниках и крови не отличаются от контрольных значений. Поскольку только 7% циркулирующего НА выделяется из мозгового вещества, уровень НА в плазме широко используется для анализа активности симпатической нервной системы. Поэтому возможно, что повышение НА в крови опытных животных связано не только с усиленным выбросом его надпочечниками, но и с повышенной активацией нервной системы. Тот

факт, что к 60-му дню жизни концентрация НА в крови остается выше нормы, а в надпочечниках не превышает контрольных значений, только подтверждает наше предположение. Снижение содержания НА и АД в надпочечниках опытных крысят также может быть связано с наблюдаемой нами повышенной активностью моноаминоксидазы. Таким образом, повышение уровня ГЦ у матери во время беременности оказывает существенные негативные влияния на развивающийся организм в период эмбриогенеза, некоторые последствия которых сохраняются и в постнатальной жизни.

*Щербицкая Анастасия Дмитриевна
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза 44
E-mail: nastusiq@gmail.com*

МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА ПРИ ЕГО ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ У БОДРСТВУЮЩИХ КРЫС

Н. И. Ярушкина, Т. Р. Багаева

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

Кортикотропин-релизинг фактор (КРФ) вовлекается в регуляцию соматической болевой чувствительности и принимает участие в реализации анальгезии, вызванной стрессом. Экзогенный КРФ вызывает анальгетический эффект у животных и человека. Действие КРФ реализуется через КРФ рецепторы 1- и 2-го типа (КРФ-1 и КРФ-2-рецепторы). Механизмы, обеспечивающие анальгетический эффект КРФ, остаются не ясными. Один из механизмов действия КРФ на соматическую болевую чувствительность может обеспечиваться гормонами конечного звена гипоталамо–гипофизарно–адренортикальной системы (ГТАКС) глюкокортикоидами. Активация ГТАКС осуществляется через КРФ-1-рецепторы. КРФ-2-рецепторы не принимают участия в активации ГТАКС, но вовлекаются в регуляцию ее функциональной активности. Наряду с глюкокортикоидными гормонами в реализацию анальгетического эффекта КРФ могут вовлекаться опиоидные пептиды, продуцирующиеся вместе с АКТИГ. Задача исследования состояла в изучении участия КРФ-1- и КРФ-2-рецепторов, глюкокортикоидных и опиоидных рецепторов в реализации анальгетического эффекта КРФ на соматическую болевую чувствительность у бодрствующих крыс.

КРФ вводили внутрибрюшинно. Изучение участия КРФ-1- и КРФ-2-рецепторов, глюкокортикоидных и опиоидных рецепторов осуществлялось с помо-

щью введения антагонистов данных рецепторов RU 38486, налтрексона, NBI 27914 и астрессина 2Б, соответственно. Введение налтрексона и астрессина 2Б осуществлялось как периферически (внутрибрюшинно), так и центрально (в центральное серое вещество среднего мозга (ЦСВСМ)), введение RU 38486 или NBI 27914 – периферически (внутрибрюшинно). Соматическую болевую чувствительность оценивали на основании латентного периода болевой реакции, вызванной термическим раздражением хвоста (tail flick test).

Периферическое введение КРФ вызывало увеличение латентного периода болевой реакции (анальгетический эффект), которое сопровождалось увеличением содержания кортикостерона в плазме крови. Введение RU 38486 вызывало увеличение продукции кортикостерона в плазме крови, что служило «маркером» блокады глюкокортикоидных рецепторов. Введение NBI 27914 приводило к уменьшению продукции кортикостерона в плазме крови, что являлось подтверждением блокады КРФ-1-рецепторов. Введение налтрексона или астрессина 2Б не влияло на содержание кортикостерона в плазме крови. Предварительное введение каждого из антагонистов (RU 38486, налтрексона, NBI 27914 или астрессина 2Б) вызывало угнетение анальгетического эффекта КРФ. Действие налтрексона и астрессина 2Б на анальгетический эффект КРФ проявлялось как при их периферическом, так и центральном (в ЦСВСМ) введении.

Полученные данные свидетельствуют о том, что анальгетический эффект КРФ на соматическую болевую чувствительность у бодрствующих крыс может обеспечиваться путем вовлечения КРФ-1- и КРФ-2-рецепторов, глюкокортикоидных и опиоидных рецепторов, при этом в реализацию анальгетического эффекта КРФ могут вовлекаться, в том числе, и КРФ-2-рецепторы и опиоидные рецепторы, локализованные в ЦСВСМ.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-04-01680а).

*Ярушкина Наталья Ильинична
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223 Санкт-Петербург, пр. Тореза 44
E-mail: yarni60@mail.ru*

Симпозиум Компании «Аджиномото» (Япония)
«Исследование вкуса умами»
Координаторы: Хисаюки Унеяма, В. А. Золотарев

Спонсор Симпозиума
Eat Well, Live Well.
AJINOMOTO
Sponsor of the Symposium

Ajinomoto Symposium
«Umami Science»
Hisayuki Uneyama Ph. D. and Vasily A. Zolotarev Ph. D.

HISTORY OF MSG SAFETY EVALUATION
AND CURRENT AWARENESS

Masanori Kohmura

*International Glutamate Technical Committee (IGTC),
Belgium and Ajinomoto Co., Inc.,
Japan*

In 1908, a Japanese professor identified glutamate as the key taste substance in the traditional Japanese soup stock made with dried seaweed and named the taste associated with glutamate «umami». He found Monosodium Glutamate (MSG), the sodium salt of glutamic acid, to be the ideal substance for a seasoning and it was first marketed in Japan in 1909. Since then, MSG had been used worldwide as a food ingredient more than a century. In the late 1960's, two publications cast doubt on MSG's safety hence the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) evaluated MSG's safety for the first time in 1970. Since then, MSG has undergone extensive safety reviews by prestigious scientific advisory bodies to FAO/WHO, EU, USA and national governments. JECFA and the Scientific Committee for Food of the European Community allocated an ADI «not specified» for MSG, which is the safest category for food additives, in 1987 and 1990 respectively. Many consumers think that MSG is a synthetic chemical substance; however, MSG is produced by fermentation starting with natural feedstocks. Although MSG's safety has been confirmed by world experts and authorities, MSG's poor image has spread through the mass media and the internet. Effective risk communication with consumers is a key issue. Industry is also responsible of this misconception as companies use «No (added) MSG» claims which create erroneous impressions of MSG's safety in the mind of consumers.

BASIC PHYSIOLOGY OF THE UMAMI TASTE
AMINO ACID, MONOSODIUM GLUTAMATE (MSG)

Hisayuki Uneyama, Ph.D.

*Institute for Innovation,
Ajinomoto Co., Inc.
Kawasaki JAPAN*

More than a hundred years ago, a new taste substance, sodium salt of *L*-glutamate (monosodium glutamate, MSG) was discovered in Japan with a motivation to improve the poor nutritional status of Japanese people, by supplying affordable seasoning. The taste quality of free *L*-glutamate has been established as one of basic taste (umami taste), as well as sweet, bitter, sour and salty taste. Taste physiologists think that basic taste has a nutritional and physiological significance in body nutritional homeostasis through food choice control. Among basic tastes, umami taste has been thought to be a sensory marker for protein (amino acids) intake to maintain our body protein. Recently, based on the animal studies, we could report the possibility that umami taste receptors sensing free *L*-glutamate were expressed on the gut as well as oral cavity, and affect the gastrointestinal functions as well as eating behaviors via the visceral reflex during meal. Now, we can find much accumulated evidence to suggest health benefits of the umami taste substance, MSG for our healthier life. Some clinical trials revealed a future possibility that umami taste fortification with MSG to dietary meal could contribute to healthy eating (prevention of over calorie intake and sodium reduction) and healthy gut (digestive control). In this symposium, I'd like to introduce physiological mechanisms underlying why umami taste is thought to be a sensory marker as protein intake.

DIETARY FREE GLUTAMATE POTENTIATES DIGESTION.
STUDIES IN RUSSIA

V. A. Zolotarev

*Federal Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences
St. Petersburg, Russia*

The presentation reviews current understanding of pre-absorptive perception of food amino acids (AA) and particularly *L*-glutamate (*L*-Glu) in maintaining gastric secretion and motility that matches the quantity and quality of nutrients. Products of food protein hydrolysis, free amino acids and short peptides, are the most potent chemical stimulants of the gastric phase of digestion. They are recognized by a variety of extracellular receptors belonging to the *G*-protein-coupled receptor superfamily, which are expressed by gastric mucosal exocrine and endocrine cells. Enteroendocrine *G* and *D* cells are likely the first level of integration of AA-induced signals influencing a balance of endocrine activation and inhibition of gastric functions. Glu, the only AA regularly ingested in a free form, enhances secretory and gastrokinetic responses to protein- and AA-rich diets but has no effect when applied alone or with carbohydrates. Among the natural AA, only Glu is known to be differentiated by a selective family of chemoreceptors expressed in the gastrointestinal tract, the metabotropic glutamate receptors. Luminal Glu activates a paracrine cascade led by nitric oxide and followed by serotonin (5-HT), interacting in turn with 5-HT₃ receptors on the vagal afferent endings in the sub-mucosal layer. Glu likely counteracts somatostatin release stimulated by some other AA. Special emphasis is made on the studies of gastric effects of free Glu performed at Moscow Institute of Nutrition and Saint-Petersburg Pavlov Institute of Physiology.

Supported by Ajinomoto Co., Inc., Japan.

Авторский указатель

А

Агаева М.Ю. 151
Агаева Э.Н. 4
Азимова А.М. 5
Акимов А.Г. 208
Акулова В.К. 7, 194
Александров В.Г. 77, 164, 197
Александров Ю.А. 220
Александрова Н.П. 8, 20
Алексеева А.С. 69, 70, 74
Алексеева О.С. 35, 138
Алиева Н.Н. 9
Ализаде М.Х. 167
Алымкулов Д.Э. 160
Альдекеева А.С. 11
Альффер И.Ю. 211
Андреева И.Г. 12
Андреева Ю.В. 94, 144, 182
Антифеев И.Е. 12
Антонов В.Г. 128, 131
Антонов Е.В. 51
Артемьева А.И. 63, 121
Арутюнян А.В. 14, 87, 132
Аскеров Ф.Б. 5

Б

Багаева Т.Р. 74, 148, 158, 202, 224
Багирова Ф.М. 15
Бажан Н.М. 16
Балботкина Е.В. 18
Балякова А.А. 19, 219
Баранова Е.В. 20
Баранова К.А. 21
Бахтина А.В. 23
Бачу А.Я. 25
Белокоскова С.Г. 26
Беляков А.В. 28, 178
Беседина Н.Г. 201
Бигдай Е.В. 173
Бобошко М.Ю. 80
Боброва Е.В. 12

Бондарь И.В. 30
Борщев Ю.Ю. 69
Брагина Ю.В. 201
Бузанаков Д.М. 72
Буткевич И.П. 32
Бутов С.Н. 128, 131

В

Вайдо А.И. 76
Варовин И.А. 34, 217
Васильев Д.С. 35
Васильева Н.Н. 36
Ватаева Л.А. 189, 198, 219
Вахрамеева О.А. 38
Ведясова О.А. 39, 153
Вершинина Е.А. 32
Вётош А.Н. 43
Ветровой О.В. 41, 198
Вещицкий А.А. 42
Волкова В.В. 110
Волкова Е.В. 45

Г

Галкин Д.А. 47
Галкина Е.В. 48
Гарина Д.В. 50
Гашимова У.Ф. 155
Гвоздева А.П. 12
Герасименко Н.Ю. 135
Герасименко Ю.П. 142
Гербек Ю.Э. 51
Глущенко Т.С. 41, 187, 198, 213
Голосова Д.В. 52
Голубева И.Ю. 59
Голубева О.Н. 220
Гончарова А.А. 54, 56
Гончарова Н.Д. 57
Гончарова Н.И. 51
Горбачева М.В. 59
Горбачевская А.И. 60
Горелкин В.С. 62

Горина Я.В. 110
Горшкова О.П. 63, 121
Грефнер Н.М. 65, 70, 74
Гринкевич Л.Н. 67
Громова Л.В. 65, 69, 70, 74
Грудень М.А. 220
Груздков А.А. 69, 70, 74
Гузеватых А.П. 79
Гузеватых Л.С. 79
Гулевич Р.Г. 51
Гуляева Н.В. 71
Гурков А.С. 99

Д

Даниленкова Л.В. 201
Данишова О.И. 219
Дворецкий Д.П. 121
Деркач К.В. 72
Дмитренко А.И. 167
Дмитриева Ю.В. 69, 70, 74
Долгая Ю.Ф. 75, 97, 214
Донина Ж.А. 20
Дубровская Н.М. 35, 195
Дудкин К.Н. 28
Дюжикова Н.А. 76

Е

Евсеева А.Д. 77, 197
Евтихин Д.В. 160
Егорова М.А. 208
Емельяников Д.В. 142
Емельянова Т.Г. 79
Ермоленко Е.И. 69

Ж

Жилинская Е.В. 80
Журавин И.А. 35, 81, 195
Журавлев А.В. 83
Журкина В.В. 84

З

Зайцева К.В. 52
Залозня И.В. 87
Зачепило Т.Г. 88
Зенько М.Ю. 90

Зиновьев С.В. 91
Зинчик А.А. 217
Зинчук В.В. 92
Золотарев В.А. 94, 144

И

Иванов К.П. 95
Иванова Л.Е. 34, 96
Иванова П.Н. 97
Изъюров И.В. 135
Ильичева Н.В. 207
Исавнина И.Л. 62
Исачкина А.Н. 99

К

Кадимова З.М. 100
Кадымова С.О. 5
Казанцева А.Ю. 16
Камал Э.Т. 161
Камышев Н.Г. 88, 102, 201
Камышева Е.А. 201
Капилевич Л.В. 179
Каравашкина Т.А. 102, 146
Каримов И. 104
Кизбаева Б.А. 104
Ким А.Р. 106
Клюева Н.З. 108, 170
Кожевникова Е.В. 19
Кожемякина Р.В. 51
Козина Л.С. 14
Козырев С.А. 149
Колачева А.А. 106
Комиссарчик Я.Ю. 65, 70
Комкова О.П. 109
Комлева Ю.К. 110
Кореневский А.В. 132
Коржанова З.Н. 34, 96
Корнева Н.А. 11
Королева И.В. 84
Коскин С.А. 38, 112
Костюков Е.А. 38
Кошельская Е.В. 179
Крутецкая З.И. 128, 131
Крутецкая Н.И. 128, 131
Крылов Б.В. 114

Крылова М.А. 135
Кузнецова А.А. 18
Кузнецова Л.А. 72
Кузнецова Т.Г. 59
Кузьмина В.В. 115
Куликова А.А. 72
Кульчицкий В.А. 117
Кутина А.В. 118

Л

Лазаревич Е. 119, 178
Лактионова А.А. 204
Ламминпия А. 126
Ленцман М.В. 63, 121
Листопадова Л.А. 25
Лобов Г.И. 99, 122, 200
Лопатина Н.Г. 88
Лопатина О.Л. 110
Лукина Е.А. 123, 182
Лукина С.А. 45, 124, 193
Любашина О.А. 157
Люзина К.М. 211

М

Малахова Е. 126
Малашичев Е.Б. 47
Малинина Е.С. 208
Малиновская Н.А. 110
Мальцев Д.М. 38
Марина А.С. 18
Марчук О.Э. 127
Медведева А.В. 83
Мельницкая А.В. 128
Меркульева Н.С. 42, 136
Меркурьев В.А. 77, 197
Метельский С.Т. 129
Мехтиев А.А. 50
Миеттинен М.Т. 189
Миленина Л.С. 131
Милютин Ю.П. 14, 87, 132, 223
Милюткин В.С. 39
Миронова В.И. 133
Мирсанова Ю.В. 16
Михайленко В.А. 32

Михайлова Е.С. 135
Михалкин А.А. 136
Михрина А.Л. 138, 168
Моисеенко Г.А. 38, 139, 143
Мойса С.С. 140
Морозова О.Ю. 109
Мошонкина Т.Р. 142
Муравьева С.В. 143
Муровец В.О. 123, 144, 182
Мусиенко П.Е. 42
Мусина Ю.О. 146
Мухамедшина И.А. 147
Мязина М.А. 148, 202

Н

Наумова А.А. 131
Непомнящих В.А. 50
Никитин В.П. 149
Никитин Н.И. 151
Никитина А.А. 74
Никитина Е.А. 75, 83, 97, 214
Нуруллаева А.Н. 167

О

Огородникова Е.А. 19, 80, 84, 219
Ордян Н.Э. 133
Останин А.И. 75
Отеллин В.А. 152
Охарева Н.Г. 19

П

Павленко С.И. 154
Павлова М.Б. 76
Пак С.П. 80
Панахова Э.Н. 155
Пантелеев С.С. 157
Панькова М.Н. 122, 200
Пеннийнен В.А. 184
Петрова Е.И. 210
Пивина С.Г. 133
Плеханов А.Ю. 172
Подвигина Т.Т. 158
Подольская Л.А. 204
Полянский В.Б. 160
Привалова И.Л. 161

Притворова А.В. 181
Пронин С.В. 96, 217
Пронина М.В. 143
Прошин А.Т. 220
Пруцкова Н.П. 162, 177
Пустыгина А.В. 14, 87
Пшеничнер Ж.В. 175

Р

Разуванова А.В. 179
Ракин А.И. 164
Ракицкая В.В. 133
Рашидова А.М. 165
Рзаева Н.М. 167
Романова И.В. 168
Руденко Е.Д. 170
Руткевич С.А. 211
Рыбникова Е.А. 41, 171
Рябикова А.В. 172

С

Савватеева-Попова Е.В. 75, 83, 214
Савельева Л.О. 138
Салахбеков М.А. 80
Салинска Е. 178
Салмина А.Б. 110
Самойлов В.О. 173
Самойлов М.О. 28, 175, 178, 213
Сариева К.В. 41
Саульская Н.Б. 127, 175
Северина И.Ю. 62
Селивёрстов С.С. 91
Селивёрстова Е.В. 162, 177
Семенов Д.Г. 28, 178
Сергеева С.С. 204
Сиваченко И.Б. 157
Силин Л.В. 94, 123, 182
Скоморохова Е.Б. 76
Славуцкая А.В. 135
Смердова О.С. 179
Смоленский И.В. 181
Созонтов Е.А. 123, 144, 182
Соколова М.Г. 184
Солнцева С.В. 149
Соловьева О.А. 220

Соломатин В.Ф. 185
Сотников О.С. 204
Столярова Э.И. 219
Строев С.А. 187, 189
Судоргина П.В. 175, 190
Сухов И.Б. 72
Съедугина Ю.С. 39

Т

Терехова Е.А. 175
Тимофеева М.Р. 193
Тиханов В.И. 91
Тихомирова В.С. 194
Тихонравов Д.Л. 195
Трут Л.Н. 51, 147
Трушников Р.В. 124
Туманова Т.С. 77, 197
Тюлькова Е.И. 41, 189, 198

У

Угрюмов М.В. 106
Унт Д.В. 200
Уранова М.Г. 79
Уржумова Н.Н. 48

Ф

Федотов К.В. 217
Федотов С.А. 201
Филаретова Л.П. 148, 202
Фомина Н.Ю. 204

Х

Хантемирова А.Р. 51
Хараузов А.К. 34, 96, 217
Харламова А.В. 147
Хисматуллина З.Р. 168
Ходосовский М.Н. 92
Хожай Л.И. 152, 206, 207
Хорунжий Г.Д. 208
Хропычева Р.П. 94
Хруш Х.А. 211

Ц

Целуйко С.С. 91
Цикунов С.Г. 26

Ч

Чалисова Н.И. 88
Черноштан К.В. 132
Черных А.И. 110
Чернышев Ю.И. 210
Чуличков А.Л. 79
Чумак А.Г. 211
Чурилова А.В. 213

Ш

Шабанова М.О. 214
Шадрина Н.Х. 216
Шапкова Е.Ю. 142
Шелепин Е.Ю. 217
Шелепин Ю.Е. 34, 38, 96, 143, 217
Шерейкайте В.Ю. 219
Шерстнев В.В. 220
Ширяева Н.В. 76
Шпаков А.О. 72, 221
Штырина Е.В. 142
Шуваев А.Н. 110
Шуваева В.Н. 63, 121

Щ

Щеголев Б.Ф. 170
Щербицкая А.Д. 223

Ю

Юнусова В.Р. 5

Я

Якимова Е.Г. 217
Ярушкина Н.И. 224

Bratek E. 31
Diamandakis D. 119
Foreman N. 205
Grinevich V. 66
Łazarewicz J.W. 119, 178
Nalivaeva N. 192
Rybnikova E. 192
Salińska E. 31, 119
Samoilov M. 192
Sandamas G. 205
Turner A. 192
Ziembowicz A. 31
Ziemińska E. 119

