

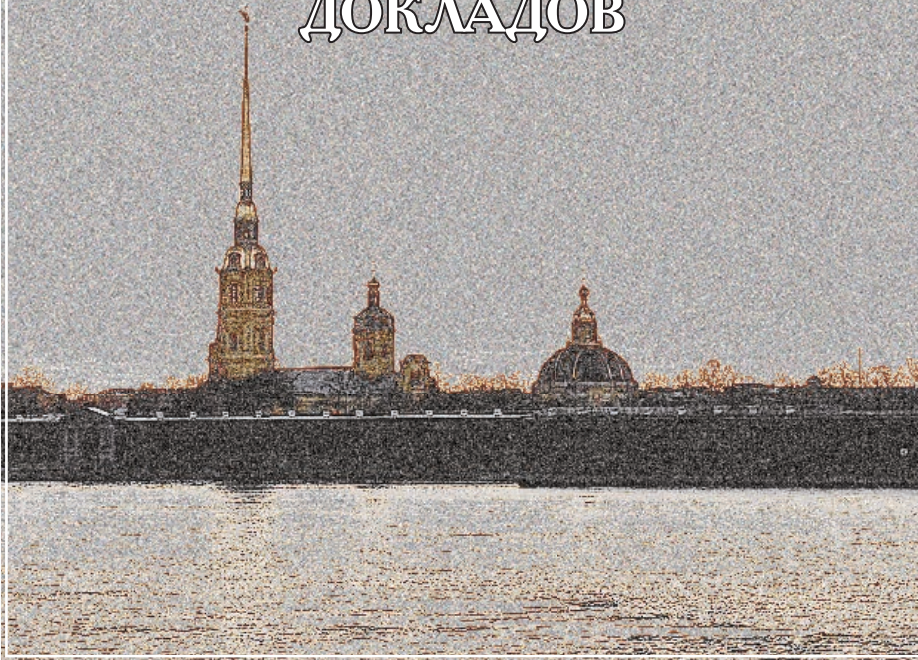


100-ЛЕТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА
ИМ. И.П. ПАВЛОВА

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
17–19 апреля 2017 года

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ



ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Физиологическое общество им. И.П. Павлова
Федерация европейских нейробиологических обществ (FENS)
Отделение физиологических наук РАН
Санкт-Петербургский научный центр РАН
Санкт-Петербургское общество физиологов, биохимиков,
фармакологов им. И.М. Сеченова
Комитет по науке и высшей школе Правительства
г. Санкт-Петербурга
Дом ученых им. М. Горького РАН



Форум проводится при финансовой поддержке
Российского фонда фундаментальных исследований
(проект № 17-04-20166)

СПОНСОРЫ



Федерация европейских
нейробиологических обществ



ДИА-М
современная лаборатория



Фирма «ХЕМА»



АО «ХИМЭКС Лимитед»

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ
посвященный 100-летию Физиологического общества
им. И.П. Павлова

Санкт-Петербург
17–19 апреля 2017 года

Т Е З И С Ы
ДОКЛАДОВ

Санкт-Петербург
2017

УДК 612+929

ББК 28.67

Санкт-Петербургский научный форум, посвященный 100-летию Физиологического общества им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург (17–19 апреля 2017 г.). Материалы форума. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, Издательство «ЛЕМА», 2017. 130 с.

ISBN:

Форум проводится при финансовой поддержке

*Российского фонда фундаментальных исследований
(проект 17-04-20166)*

Федерации Европейских Нейробиологических Обществ

фирмы «ДИА•М»

фирмы «ХЕМА»

АО «ХИМЭКС Лимитед»

ISBN:

© ФГБУН ИФ РАН, 2017

© Е.П. Вовенко, В.А. Цветкова, 2017

© Издательство «ЛЕМА», 2017

М. А. Островский

Президент Физиологического общества им. И.П. Павлова

Вступительное слово:

100 лет Физиологическому обществу имени И.П. Павлова

Дорогие друзья и коллеги!

Ровно сто лет назад – в апреле 1917 года здесь в Петербурге, тогда он назывался Петроградом, состоялся первый учредительный съезд Российского Физиологического общества имени И.М. Сеченова. Он проходил в здании Женского медицинского института. Тогда же был основан Российский физиологический журнал. Сто лет назад основными учреждениями в Петербурге, где успешно развивались физиологические исследования, были Санкт-Петербургский Университет, Медико-хирургическая академия, Институт экспериментальной медицины и руководимая И.П. Павловым Физиологическая лаборатория Академии наук. Позднее эта Лаборатория превратилась в Институт физиологии им. И.П. Павлова.

Что представляла собой Россия сто с лишним лет назад, до первой – Февральской и второй – Октябрьской 1917 года революций? Сто с лишним лет назад было для России временем больших надежд. Это было время блестящей литературы, прекрасной музыки, восхитительной живописи, нового театра, время просвещённых меценатов, время расцвета большой науки и высочайшего уважения к Российской академии наук. Говоря об именах в науке, это Менделеев с его периодической системой химических элементов, это Мечников с его Нобелевской премией «за труды по иммунитету». Физиология же второй половины XIX – начала XX веков отмечена именем «отца русской физиологии» Ивана Михайловича Сеченова. А за ним следует первый российский лауреат Нобелевской премии Иван Петрович Павлов, названный в конце жизни мировым сообществом «первым физиологом мира». Сильна была российская медицина, представленная как великими профессорами Пироговым и Боткиным, так и земскими врачами-подвижниками. Земскому врачу Чехову совершенно справедливо поставлен памятник перед возрождённым медицинским факультетом Московского университета. «Медицина – моя законная жена, а литература – любовница», – говорил он. Наше Общество физиологов рождалось в недрах медицинского сообщества. Съезды врачей, а по существу, съезды российской интеллигенции, становились крупным общественным событием. На одном из таких съездов, посвящённом Н.И. Пирогову, – XI Съезде врачей в 1910 году и возникла идея создания физиологического общества. За организацию взялись несколько энтузиастов, среди которых И.П. Павлов, Н.Е. Введенский, активный общественный деятель, профессор Женского медицинского института В.И. Варта-

нов. Физиология в то время была едина и ещё долгое время неделима. Лишь в начале 1960-х годов, когда началось бурная дифференциация биологических дисциплин, от Физиологического общества отделились Общество биохимиков и Общество фармакологов. Именно тогда объединение, изначально именовавшееся Обществом российских физиологов им. И.М. Сеченова, получило современное название: Физиологическое общество им. И.П. Павлова. Но основанный в 1917 году журнал существует и поныне, и называется он «Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова».

За прошедшее столетие Физиологическое общество им. И.П. Павлова стало одним из престижных научных обществ России. Огромная заслуга в этом принадлежит его президентам, подолгу стоявшим во главе общества. Как правило, это были выдающиеся учёные и яркие личности. В первую очередь, к их числу принадлежат «отец-основатель» Общества И.П. Павлов (президент с 1917 по 1936 год, сменивший его Л.А. Орбели – ученик и последователь Павлова (президент с 1937 по 1950 год и затем с 1956 по 1958 год). Несомненно, к числу таких президентов следует отнести О.Г. Газенко (президент с 1983 по 2004 год). О.Г. Газенко сохранил Общество в непростые 1990-е годы, и он оказал самое благотворное влияние на его моральный климат. После так называемой «павловской сессии» двух академий – Академии наук СССР и Медицинской академии наук 1950-ого года – это было особенно важно. Эта сессия стала драматическим событием в жизни физиологического сообщества. Она – эта «павловская сессия» – случилась через 14 лет после кончины самого И.П. Павлова. Официально сессия была посвящена проблемам развития физиологического учения академика И.П. Павлова, защите его учения. Многие ближайшие ученики Павлова и даже ученики учеников Павлова были подвергнуты жестокой и несправедливой критике. Главным «обвиняемым» стал ближайший ученик, сотрудник и последователь Павлова академик Л.А. Орбели. Объектами критики были также П.К. Анохин, А.Д. Сперанский (всё это ученики Павлова), И.С. Бериташвили, Л.С. Штерн, Г.В. Гершуни, А.Г. Гинецинский (двое последних – ученики Орбели), а также целый ряд других достойных физиологов. Надо ли говорить, что эта сессия потрясла физиологическое сообщество. Шок от «павловской сессии» стал постепенно проходить лишь в шестидесятые–семидесятые годы прошлого века.

Наиболее важными событиями в жизни физиологического сообщества были и остаются съезды Физиологического общества. Двадцать два съезда прошло за последние сто лет. Последний XXII съезд состоялся в 2013 году в Волгограде. Он собрал более полутора тысяч участников. Почти неделю Волгоград жил этим событием. Следующий XXIII юбилейный съезд физиологического общества им. И.П. Павлова пройдёт в сентябре 2017 года в Воронеже на базе Воронежского государственного медицин-

ского университета им. Н.Н. Бурденко. Ректор Университета, профессор И.Э. Есауленко и его сотрудники ведут активную подготовку к съезду. Губернатор Воронежской области, член Российской академии наук А.В. Гордеев оказывает всемерную поддержку. Будем надеяться, что этот юбилейный съезд пройдёт успешно.

За прошедшее столетие в России состоялись международные съезды и немало конференций, в которых Физиологическое общество им. И.П. Павлова принимало самое активное участие. В Петербурге были проведены два международных физиологических Конгресса – в 1935 и в 1997 годах. Среди конференций следует отметить известную московскую 1958-ого года конференцию Международной федерации электроэнцефалографии (ЭЭГ) и клинической нейрофизиологии, на которой было инициировано создание Международной организации по изучению мозга (ИБРО). В 1961 году ИБРО было создано, и оно оказало огромное влияние на развитие современной нейробиологии.

В истории физиологических конгрессов совершенно особенным был Конгресс 1935 года в Петербурге (в то время Ленинграде). Это был XV Международный конгресс. Организационный комитет возглавлял И.П. Павлов. Его основным заместителем был Л.А. Орбели. Членами Оргкомитета были такие выдающиеся физиологи как Л. Лапик, А. Хилл, У. Кеннон, О. Франк. С общего согласия Конгресс был связан с именем И.М. Сеченова, портрет которого был выбит на памятной медали Конгресса. В Ленинград съехались более полутора тысяч участников из 40 стран. Среди них было три Нобелевских лауреата. Торжественное открытие состоялось в Таврическом дворце, закрытие – в Москве, куда переехали участники. Именно на закрытии Конгресса Павлов был провозглашён «Первым физиологом мира!». Можно сказать, это был «звёздный час» российской физиологии.

*

*

*

Заключая, я хотел бы сказать, что за столетие существования в жизни Физиологического общества было много событий – прекрасных и драматических. И я позволю себе вновь повторить, что наше Общество является одним из старейших, достойнейших и престижнейших научных обществ России.

А. Д. Ноздрачев

Председатель Санкт-Петербургского общества физиологов,
биохимиков, фармакологов им. И.М. Сеченова

Дом ученых им. М. Горького РАН – первый клуб научной интеллигенции

Санкт-Петербург является крупнейшим научно-образовательным центром России, в котором в настоящее время сосредоточено более 11% научного потенциала страны. Кадровый потенциал науки СПб – 170 тыс. сотрудников, в том числе 4 тыс. докторов наук и более 18 тыс. кандидатов наук. Научные сотрудники и преподаватели города одними из первых в мире 31 января 1921 г. получили свой клуб научной интеллигенции – Дом учёных.

Создание его произошло после письменных обращений первого Нобелевского лауреата России академика И.П. Павлова к В.И. Ленину и создание Владимиром Ильичом лично Петроградской комиссии по улучшению быта учёных (ПетроКУБУ). Последнее было обусловлено бедственным положением науки и культуры в условиях разрухи первых послереволюционных лет, когда многие знаменитые учёные умерли от голода или покончили с собой. Главной задачей комиссии являлась организация снабжения учёных продовольствием. В состав ПетроКУБУ были включены: нарком продовольствия А.Е. Бадаев, глава отдела научных учреждений и вузов М.П. Кристи, академики С.Ф. Ольденбург, А.Е. Ферсман, В.М. Шимкевич, профессора И.И. Манухин, В.Н. Тонков, актриса М.Ф. Андреева. Председателем В.И. Ленин назначил А.М. Горького. Власти передали ПетроКУБУ великокняжеский дворец на Дворцовой наб., 26, что рядом с Зимним.

Вскоре благодаря энергичной работе комиссии 1800 учёных стали обеспечиваться продовольственными пайками, получали помощь в виде топлива, обуви, одежды, были освобождены от трудовой повинности. Пайки получали также некоторые писатели, композиторы, артисты, художники, архитекторы. Помимо того, в соответствии с потребностями момента были организованы амбулатория, различные мастерские, парикмахерская и даже баня с прачечной.

После того, как самые неотложные вопросы были решены, с особой остротой встала проблема духовного возрождения. Возникла идея открыть клуб учёных и привлечь туда художественную интеллигенцию, что и было сделано. В результате дворец стал местом, где можно было ежедневно общаться, работать, где проходили научные собрания, читались лекции, слушались доклады. Тематика их была самой разнообразной. По приглашению А.М. Горького клуб посетил английский писатель-фантаст Герберт Уэллс. Позднее в книге «Россия во мгле» он отметил, что дело помощи бедствующим деятелям культуры «лучше всего поставлено в Доме учёных в Петрограде».

В 1922 году многие русские учёные, философы, писатели были высла- ны из России, тогда же ликвидировали и ПетроКУБУ, Дом учёных переда- ли профсоюзам. В 1931 году, Совнарком принял постановление, согласно которому он вновь передавался научной интеллигенции. Был утверждён и совет Дома, в который вошли видные члены научного сообщества – академики Н.И. Вавилов, ставший его председателем, Н.С. Державин, А.Ф. Иоффе, В.Л. Комаров, Н.Я. Марр, А.Е. Ферсман и др., а также писа- тели и артисты.

Постепенно в Доме ученых были созданы условия для профессио- нального общения и отдыха, открыта столовая, оборудован уютный зал, регулярно проходили концерты и диспуты, возникли первые научные сек- ции. На их заседаниях обсуждались вопросы, связанные с народным хо- зяйством а также фундаментальными направлениями науки.

В стенах Дома было проведено немало всесоюзных и международных научных собраний, в их числе впервые в России по инициативе И.П. Пав- лова прошёл XV Всемирный физиологический конгресс, Международный антиревматический конгресс, за ними менделеевский съезд химиков, кон- ференции электротехников, металлургов, по высоким напряжениям и др. Организовывались встречи с иностранными исследователями, среди ко- торых был почётный член АН СССР, нобелевский лауреат Нильс Бор.

В полной мере возродилась и художественно-культурная работа. Ве- дущие театры Ленинграда *ещё до официальных премьер* показывали в Доме учёных свои работы, постоянно проводились концерты и литера- турные вечера с участием выдающихся деятелей культуры – Н.П. Аки- мова, П.З. Андреева, М.М. Зощенко, В.А. Каверина, О.Л. Книппер-Чехо- вой, Е.П. Корчагиной-Александровской, С.Я. Маршака, В.Э. Мейерхольда, И.М. Москвина, В.П. Пашенной, А.А. Прокофьева, А.Н. Толстого, К.А. Федина, О.Д. Форш, К.И. Чуковского, Д.Д. Шостаковича, Ю.М. Юрьева и др. Были организованы симфонический и джаз-оркестры, кружки худо- жественного слова и музыкальный, шахматная секция. Большой популяр- ностью пользовались спортивные секции, в которых занималось более 300 человек, в том числе С.И. Вавилов, И.В. Гребенщиков, нобелевский лауреат Н.Н. Семёнов, А.П. Виноградов, А.Е. Фаворский. В 1933 году на- чал действовать детский клуб.

В 1934 году АН СССР и ряд академических институтов были переве- дены в Москву. Это отрицательно сказалось на состоянии ленинградской науки и деятельности Дома. Очередной удар нанесли репрессии 1937– 1940 годов, в результате которых пострадали сотни ленинградских физи- ков, математиков, биологов, историков, востоковедов. Однако, несмотря на утраты, Дом учёных выжил.

В годы войны работа Дома не прекращалась ни на один день. В не- выносимо тяжёлое время блокады он оставался местом встречи, связей

и помощи научным работникам разных специальностей. В самое трудное блокадное время в начале 1942 года в Доме начал действовать стационар на 50 мест для учёных, страдающих дистрофией. В течение двух недель пациенты получали не только соответствующее лечение, но и усиленное питание. В гостинице Дома размещалось общежитие для научных работников, чьи жилища пострадали от бомбёжек и обстрелов. Для решения оборонных задач было создано Бюро научно-технической помощи городу и фронту, деятельность которого оказалась исключительно полезной. Академик А.Ф. Иоффе был назначен председателем Комиссии по военной технике при Ленинградском ГК ВКП(б) со специальным поручением – наладить производство радиолокационных установок. В 1942 году большой группе ленинградских учёных, среди которых были члены Дома академики Б.Г. Галёркин, И.В. Гребенщиков, А.Ф. Иоффе, профессора А.Д. Александров, А.А. Заварзин, И.В. Курчатов и др., за вклад в дело обороны страны была присуждена Сталинская премия. В блокадные годы учёными Дома написано свыше тысячи работ. Большинство из них имело важное практическое значение. Можно с законной гордостью утверждать, что члены и сотрудники Дома также внесли свою лепту в победу над врагом.

В послевоенные годы Совет Дома, которым руководил академик Н.С. Державин, прилагал большие усилия, чтобы восстановить деятельность научных секций и культурно-массовую работу. Однако во второй половине 1940-х и начале 1950-х годов вновь начались репрессии среди работников науки. Особенно пострадали тогда биологи, экономисты, физиологи, историки. Только к середине 1950-х годов жизнь нормализовалась. Был избран представительный совет, в который вошли известные учёные: академик И.А. Орбели, члены-корреспонденты Б.П. Константинов, С.Э. Фриш, а его председателем стал кораблестроитель академик Ю.А. Шиманский.

В 1960-е годы гостями Дома были основоположники кибернетики Н. Винер и У.Р. Эшби. Активно работали секции физики, оптики и спектроскопии, рентгенографии, металловедения, сварки, теории машин и механизмов, железнодорожного транспорта, сопротивления материалов, экономики и статистики, иностранных языков, военно-историческая. Более разнообразными стали контакты советских учёных с иностранными коллегами. В те годы членам Дома своё искусство демонстрировали ведущие артисты академических театров, Театра комедии, Студии киноактёра. В гостинице и на сцене Белого зала блистали Н.П. Акимов, Л.С. Вивьен, Б.Р. Гмыря, А.И. Райкин, Г.А. Товстоногов. Возродилась и клубная деятельность: работали симфонический оркестр, вокальный и театральный коллективы. В полной мере определилась и роль Дома учёных как центра междисциплинарного научного общения, с одной стороны, и клуба научной интеллигенции – с другой. Здесь уже работали 29 научных секций,

ещё более тесными стали международные творческие связи. Начиная с 1968 года до своей кончины в 1990 году председателем совета был директор Эрмитажа академик Б.Б. Пиотровский.

К концу 1980-х годов интерес научного сообщества стал смещаться в сторону фундаментальных и глобальных аспектов познания, проблемам экологии, развитию социальных и гуманитарных дисциплин. Это проявилось в организации международной встречи учёных «Проблемы возникновения Вселенной». Ежегодно проходило более 30 международных и всесоюзных научных, научно-практических конференций и семинаров. Более разнообразными стали контакты учёных Ленинграда с иностранными коллегами. Возросший интерес к так называемым «белым пятнам» отечественной истории, русской философии, литературе и к искусству «серебряного века» удовлетворяли обширные по тематике и глубокие по содержанию циклы лекций. С большим успехом проходили совместные встречи учёных, писателей, композиторов, артистов, художников, архитекторов, журналистов, получивших название «Семеро под одной крышей».

Первое постсоветское время оказалось исключительно трудным для отечественной науки. Резко упал престиж научного труда, начался активный распад научных школ, многие специалисты, особенно молодежь, в поисках заработка, а также приложения своих знаний и использования научного потенциала устремились за границу. В этих условиях, как и в далёкие 1920-е годы, возросла роль клубных объединений научной интеллигенции, которые позволяют противостоять давлению обстоятельств. Положение в Доме ученых стабилизировалось. Число активно работающих секций и семинаров перевалило за три десятка. Основные цели и задачи деятельности секций: обмен результатами научных исследований, пропаганда достижений в сфере фундаментальной и прикладной науки, в сфере высоких технологий; содействие научному росту молодых ученых и обеспечение преемственности отечественных научных традиций. Кроме того, работа секций способствует интеграции академической, вузовской и отраслевой науки.

Посещали Дом учёных президент России В.В. Путин, члены Правительства, председатели Совета министров – Е.М. Примаков, В.С. Черномырдин, Д.А. Медведев, многократно мэр А.А. Собчак, губернаторы В.А. Яковлев, В.И. Матвиенко. Не забыли наш клуб президент Финляндии Мауно Койвисто, президент Франции Жак Ширак, генерал-губернатор (президент) Канады А. Кларксон, канцлер Германии Г. Шрёдер, а также практически все генеральные консулы аккредитованных в Санкт-Петербурге иностранных представительств.

На заседаниях, встречах с членами Дома неоднократно бывали все президенты АН СССР и позже РАН – Ю.С. Осипов, В.Е. Фортов, вице-президенты академики Ж.И. Алфёров, А.И. Григорьев, В.В. Козлов, Н.П. Лавёров, Г.А. Месяц, А.Д. Некипелов, Н.А. Плате; члены Президиу-

ма академики Е.П. Велихов, В.Т. Иванов, Л.И. Леонтьев, М.А. Пальцев, Р.В. Петров, М.П. Роцевский, В.А. Черешнев и др.

По инициативе Председателя Президиума СПбНЦ Нобелевского лауреата академика Ж.И. Алфёрова в 2003 года состоялась Первая Петербургская встреча Нобелевских лауреатов «Наука и прогресс человечества», на которую съехалось свыше 30 здравствующих обладателей этой самой престижной награды учёных. Ими был прочитан большой цикл лекций по физике, химии, физиологии или медицине, состоялось восемь семинаров, один из которых, а также приём с большим успехом прошёл на Дворцовой наб., 26.

На протяжении последних двадцати лет в Доме установилась традиция: после очередного присуждения Нобелевских премий по физике, химии, физиологии или медицине, а также экономике проводить их профессиональное обсуждение. Цель Чтений – всестороннее ознакомление научной общественности нашего города с новейшими достижениями мировой науки, а также историей открытий, получивших высокое признание. В этом приобретаем популярности мероприятии с докладами по номинациям выступают признанные, наиболее компетентные в данных отраслях науки специалисты.

Pavlov in America: The influence of Pavlov on Lashley and Hebb

Richard Earl Brown

Department of Psychology and Neuroscience, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Ivan P. Pavlov was awarded the Nobel Prize for Physiology or Medicine in December, 1904 «in recognition of his work on the physiology of digestion». By this time Pavlov had started to study reflexes and he gave the first definition of the «conditioned reflex» and described how he came to study «psychical reflexes» in his «Madrid speech» (April 1903). In 1906, Pavlov [spelled Pawlow] gave the Huxley Lecture, entitled «The scientific investigation of the psychical faculties or processes in the higher animals» which was published in *The Lancet* (6 Oct. 1906). The English-speaking world thus became aware of Pavlov's work on conditioned reflexes, and in 1909, Robert M. Yerkes and Sergius Morgulis published a review of Pavlov's research in *The Psychological Bulletin* entitled «The method of Pawlow in animal psychology». One of the earliest proponents of classical conditioning in the USA was John B. Watson, the founder of «Behaviorism», whose 1915 Presidential Address to the American Psychological Association was entitled «The place of the conditioned reflex in Psychology» (*The Psychological Review*, March 1916). Watson described his experiments on conditioned motor reflexes using the method of Bechterev, and the research of Karl S. Lashley on conditioned salivary reflexes in humans. Watson conducted his most infamous experiment on «Conditioned emotional reactions» on «little Albert» in 1920. Pavlov visited America in 1923 and 1929 and his Lectures on conditioned reflexes were published in English in 1928. As discussed by Ruiz et al (2003. *Spanish J. Psychol.* 6, 99-111), Pavlov provided American psychologists with three approaches to the study of brain and behaviour: (1) an objective philosophical approach as opposed to subjective methods such as introspection; and (2) a methodological approach through the use of conditioned reflexes. While these were embraced by Americans, (3) the theoretical approach to the study of higher nervous activity through conditioned reflexes, was not so readily embraced. Although Pavlov's methods of conditioned reflexes influenced the theories of Edwin Guthrie, B.F. Skinner, Clark Hull and Kenneth Spence, Guthrie and Lashley (1930) were critical of Pavlov's theory of neural function. Pavlov did not believe in the American theory of Behaviorism and wrote a scathing reply to these critiques (1932).

Meanwhile, Pavlov's student, Boris Babkin moved to Canada where he influenced Donald Hebb. Hebb developed a neurophysiological theory that integrated the ideas of Pavlov and Sherrington on reflexes with the theories of Lashley, Kohler and Tolman into a coherent theory that provided a neural mechanism that explained perception, attention, learning and memory. Hebb considered the neural mechanisms of perceptual integration and came up with a theory that reconciled the two opposing theories of neural function in as-

sociative learning: the S-R telephone exchange theory and the field theory of equipotentiality. Hebb developed three ideas to provide a «modern» view of the neural changes underlying cognitive function: (1) the «Hebb synapse» or «Hebb learning rule»; (2) the cell assembly and (3) the phase sequence.

The Rescorla - Wagner model (1972) stimulated new behavioural research into classical conditioning while neurobiologists use classical conditioning to study the neural mechanisms of learning and memory in both invertebrates and vertebrates. Today Pavlovian conditioning is used to study the neurobiology of learning and memory at four levels: (1) behavioural; (2) neural systems and circuits; (3) cellular mechanisms of synaptic plasticity; and (4) molecular mechanisms of neural plasticity underlying learning and memory. Of note are Kandel's studies of the cellular and molecular mechanisms of memory in *Aplysia*; the work of LeDoux, Faneslow and others on the neural circuits of conditioned fear and the work of Thompson on the role of the cerebellum in conditioned motor responses. Pavlovian conditioning is also used to understand abnormal behaviour and to develop clinical methods of behaviour therapy. Thus, much of the history of Psychology and Neuroscience in America has been influenced by the concepts of classical conditioning as developed by Pavlov, criticized by Lashley and incorporated into Hebb's neurophysiological theory.

Hippocampal Neuronal Activity in a Rat Model of Parkinson's Disease

L.V. Darbinyan¹, L.E. Hambardzumyan¹, K.V. Simonyan², V.A. Chavushyan², L.P. Manukyan¹, V.H. Sarkisian¹

¹*Sensorimotor Integration Lab, Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan 0028, Armenia;* ²*Neuroendocrine Relationships Lab, Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan 0028, Armenia*

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease of unknown etiology and characterized by motor symptoms of tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability. Interactions between the dopaminergic systems and the hippocampus in synaptic plasticity and behavior are found. Rotenone-induced animal model is commonly used in research studies involved in PD. Administration of rotenone causes alterations of electrical neuronal activity. Rotenone (2.5 mg/kg/day) was administered intraperitoneally for 21 days to adult rats, and rotenone effects on rearing activity and electrophysiology were examined. Dose-dependent reduction of evoked neural activity and a reduction in firing strength were found in the hippocampus. Behaviorally, Rotenone rats showed a more consistent decrease in rearing across the 3 weeks,

compared with animals in the vehicle group. Thus, Rotenone causes changes in hippocampal electrical activity and the behavioral changes.

The Roots of Neuroscience

Willem Hendrik Gispen

Descartes Centre for the History and Philosophy of the Sciences and the Humanities, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

About six centuries BC, Greek thinkers began to question the validity of the prevailing allegoric world view, seeking a rationalisation of the world around them. Their search for the primordial substance that formed living creatures including human beings led to the concept that all living beings consist of a combination of four elements i.e. water, air, fire and earth. Early on these natural philosophers, joined by medical doctors, formulated ideas about the functioning of the human body. The roots of neuroscience lay in their debate on the relationship between the body and the concepts of soul, mind, intellect, reason etc. The question which organ, heart or brain, was governing our body led to the long lasting *hegemonikon* dispute.

The position of Aristotle (4th c. BC) is remarkable. Based on the composing elements and their qualities he described the brain as a cooling device balancing the heat produced by the heart. Hence, he was the most powerful advocate of the ruling role of the heart. The debate was firmly closed by Galen (2nd, beginning 3rd c. AD), most likely, in modern terms, the first experimental and clinical neuroscientist. Particularly striking is his effective use of experimentation as means of refuting his opponents. Galen's writings on the anatomy and physiology of the brain are high points in the history of Neuroscience, and over a fifteen hundred years later his influence was still noticeable. He was the first to properly describe the brain cavities (ventricles) and his *pneuma* physiology concept was leading throughout the Middle Ages. He proposed that a worm-like cerebellar process (vermis) would regulate the *pneuma* passage through the aqueductus from the third to the fourth ventricle. Galen confirmed that the brain is the seat of cognitive functions but he was not clear about the localization of these functions : in tissue or in ventricles. Unfortunately, later, influential writers, such as St Augustine (4th/5th c.), implied that Galen advocated a strict ventricular localization. This notion has been amplified by Asian philosophers and physiologists (Costa ben Luca, 9th c., Avicenna, 10th/11th c.) who were also read in the Western world. Thus the ventricular notion dominated medieval thinking about the brain, often leading to unsubstantiated assumptions about a role of the vermis in cognitive functions.

In the first half of the 16th century the Flamish anatomist Vesalius, working in Italy, in his book *De humani corporis fabrica* (1543) refuted the medieval ventricle assumptions. He concluded that the ventricles were but brain cavities in which «by power of the peculiar substance of the brain» the animal spirit or psychic *pneuma* is formed. No role for a vermis (if indeed the vermis existed) and ventricular localization of cognitive functions. In the second half of the 17th century the English medical doctor Willis is the first to localize different cognitive functions in specific brain tissue areas but his animal spirit still is an echo of Galen's *pneuma*.

References:

Clarke, E. and O'Malley, C.D., *The Human Brain and Spinal Cord*. LA USA: UC Press 1968.

Green, C.D., *Where did the ventricular localization of mental faculties come from?* J.Hist. Behavioral Sci. 39, 131-142 (2003).

Rocca, J., *Galen on the Brain*. Leiden NL: Brill 2003.

Importance of Physiology for Medicine

Lorenzo Lorusso

Neurology Unit A.S.S.T.-Franciacorta Chiari – Brescia, Italy

Physiology has contributed more than any other science to our present knowledge of the nature of humans. In the ancient Greek, *physiologia*, a word derived from *physis*, meaning nature, and *logos*, meaning discourse or knowledge, had a broad significance, relating to knowledge of nature in every aspects and not as a specialized science. Hippocrates introduced the concept of disease as caused by natural processes and not derived from supernatural forces. He liberated medicine from magical and religious practice and considered it as professional activity based particularly on anatomical knowledge. Aristotle and later Galen tried to explain mechanism of the function of the organs by experiments on animals and formulated the theory of the «four humours» that influenced medicine until to the late Renaissance. In the 16th century the Flemish Andrea Vesalius in Padua changed the course of medicine with the accurate anatomical study of human body, and the French physician Jean Fernel in his *Physiologiae* underlined that: “the cause of the action of the body” was important as well as anatomy, philosophy and medical practice. In 17th century, an important step for the development of medicine was the application to life sciences of the Galileo's scientific method based on mechanicism. Marcello Malpighi, who was opposed to a medical practice based exclusively on empiricism, advocated the conception of human body as a machine; by using

microscopic techniques he showed that body organs are made up of «minute machines» that he considered responsible for their specific functions. Although Malpighi's discoveries and conceptions had at the epoch a scarce influence on clinic practice, they will of fundamental importance for the future progress of medicine, because they put an accurate knowledge of body structure and function at the heart of scientific medicine. Since at the epoch the possibility to explain the process of life by pure mechanic laws had a limited success, in the 18th century scientists looked for new forces as electricity and chemistry. The century was dominated by the theory of «irritability» put forward by the Swiss polymath Albrecht von Haller. However, the major discoveries of medical significance were the demonstration of the chemical nature of respiration due to the French Antoine Lavoisier, and the discovery of the electric nature of nerve conduction and muscle excitability by the Italian Luigi Galvani. The further development of these researches conducted, in the following century, towards the concept of transmission of signals among different tissues and were at the basis of the fundamental physiological idea of «*milieu intérieur*» (internal environment) elaborated by Claude Bernard. The French physiologist understood that the knowledge of the human body and medical practice should be based on the study of dynamic physiological processes and not purely on anatomical research, thus putting on a more modern basis Malpighi's concept of scientific medicine. These physiological and pathological processes could be revealed by graphic and visual techniques introduced by German scientists as Hermann von Helmholtz and Carl Ludwig and developed particularly in France by Julie-Etienne Marey. This development, which eventually led to the discovery of electrocardiogram by the Dutch Willem Einthoven, and electroencephalogram by the German Hans Berger, was at the basis of the integrative approach to the study of physiology and behaviour which resulted in fundamental research of Ivan Pavlov, giving origin to the new discipline of psychophysiology. The Russian scholar demonstrated the role of the environment on human and animal performance and formulated the fundamental conception of «conditioned reflex» which is still at the heart of study of human and animal behaviour. In the last century, the introduction of the new techniques of observation have developed new area of studies oriented toward the elementary structure of the cell, such as molecular and genetic features, leading to a better comprehension of the physiological processes and a great improvement of medical knowledge and practice.

The Dawn of Modern Neuroscience: Pavlov and Sherrington

Zoltán Molnár

Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, UK
<https://www.dpag.ox.ac.uk/team/zoltan-molnar>

The turn of the previous century brought about huge progress in the understanding of functions of the nervous system by neuroscientists working in England and Russia. In Saint-Petersburg Ivan Petrovic Pavlov, Boris Petrovitch Babkin, Leon Abgarovich Orbeli, Pyotr Kuzmich Anokhin and their colleagues attempted to elucidate more sophisticated properties of the central nervous system (CNS) such as learning and memory. In Cambridge and Oxford Charles Sherrington, John Newport Langley, Joseph Barcroft, John Carew Eccles, Derek Ernest Denny-Brown and others studied spinal reflexes to get insights into relatively simple and highly reproducible input-output relationships of the spinal cord. Both approaches led to an understanding of some of the fundamental mechanisms involved in brain functions. The two schools of neuroscience lived in the same golden age, scientists interacted with each other, and they developed personal friendships while attending the same international conferences. They visited each other's laboratories while discussing their views from the same or different positions on the nervous system. In this presentation I shall examine the interactions between these two schools and establish similarities and differences in their concepts with particular attention to the two intellectual giants Pavlov and Sherrington.

Pavlov was eight years Sherrington's senior, but both had similar career paths. During their studies they both spent some time in Germany. Heidenhain in Breslau and Ludwig in Leipzig taught Pavlov; while Goltz in Strasbourg, Virchow and Koch in Berlin mentored Sherrington. They both had initial rejections from their respected chair applications before they were selected. In fact, Pavlov wrote supporting reference letters to Sherrington's both applications to the Waynflete professorship at Oxford. Pavlov's second reference letter, written in German, dated on 26 September 1913 draws attention to the importance of Sherrington's work on the central nervous system and describes him as the 'founder of that part of physiology which one could call the mechanism of the CNS'. In 1916 Sherrington visited Saint-Petersburg and had a highly enjoyable dinner with the Pavlov family. In the spring of 1928 Pavlov also visited Sherrington's laboratory in Oxford with his son as an interpreter, and spent some time in 'cordial atmosphere'. Both Pavlov and Sherrington fostered interactions within their scientific communities. Pavlov held 'Wednesday meetings' and Sherrington had an 'open house' policy for his entire laboratory on Sunday afternoons in his home. While they had mutual respect for each other's work, their views on the mind-body problem could not have been more different. Pavlov adhered to monism while Sherrington to dualism. Their debate reveals the workings of two exceptional minds at the dawn of modern neuroscience.

References:

1. Eccles, J.C. and Gibson, W.C. (1979). *Sherrington: His Life and Thought*. Springer
2. Anrep, G.V. (1936). «Ivan Petrovich Pavlov. 1849-1936». *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society*. 2(5):1–0.
3. Molnár, Z and Brown R. (June 2010). «Insights into the life and work of Sir Charles Sherrington». *Nature Reviews Neuroscience*. 11(6):429–436.

Zoltán Molnár

MD DPhil, Professor of Developmental Neuroscience

Department of Physiology, Anatomy and Genetics,

University of Oxford, South Parks Road,

Oxford OX1 3QX, UK

<https://history.medsci.ox.ac.uk>

A. L. Byzov and the Russian Contribution to Vision Research

Marco Piccolino*

University of Ferrara, Italy; Luigi Cervetto, University of Pisa, Italy*

Alexei Leontyevich Byzov (1926–1998) was a prominent Russian scholar whose scientific work in the field of retina physiology enjoyed an important international reputation. Since 1957 he worked at (and afterwards headed) the laboratory of visual perception at the USSR Academy of Sciences in Moscow. This lab had been started in the 1950s by mathematician Nikolay Nyberg and physicist Mikhail Bongard, and included personages of the scientific stature of the pioneer of ocular movements studies Alfred Yarbus. In the 1960s, despite the objective difficulties due to the situation of the country, Alexei succeeded in creating a group of brilliant young researchers whose work on the vertebrate retina was at the frontier of the neurophysiological investigation of the time. That period represented a phase of great excitement in retinal studies, prompted by the recent discovery by Gunnar Svaetichin of an atypical intracellular electrical response (called S-potential from its discoverer) consisting of graded, light-induced hyperpolarisations, i. e. signals differing in both polarity and time course from the impulsive action potentials that were generally considered to be the landmark of the electric activity of nerve cells. The work of Byzov and his coworkers (among them, Yu. A. Trifonov, K. T. Golubtsov, T. Shura-Bura, V.V. Maximov, E.M. Maximova, A.V. Minor and L.M. Chailahian) contributed in a significant way to clarify the puzzle of the generation mechanism of these potentials, by showing that, in darkness, photoreceptors are in a condition of relative depolarization and release an excitatory neurotransmitter which keeps depolarized the cells responsible for the S-potentials (i.e. horizontal cells, as it was eventually recognized). A breakthrough of the experimental approach

by Byzov and Trifonov was the use of a simple device allowing for extracellular injections of currents between the vitreal and scleral side of the retina. As USSR gradually opened to international exchanges in science, in 1971 Alexei was allowed to visit USA and work for a short period in Mike Fuortes' lab at the NIH in Bethesda. This was the beginning of his "Italian connection", because in Bethesda was then working one of us (Cervetto), who started soon afterwards an intense phase of collaboration with Byzov. This went along both in Moscow and in Pisa, leading to some important results concerning the two-way synaptic interaction between cone photoreceptors and horizontal cells. The other of us (Piccolino), formerly Cervetto's student in Pisa, had the chance of meeting Byzov in that period, but started collaborating with him much later, in the 1990s, when he realized that an intriguing outcome of his own experiments with divalent cations on retinal synapses could have a significant relation with some previous results obtained by Byzov. Alexei came to work in Piccolino's lab in Ferrara in order to clarify these puzzling issues, and this led to a series of achievements which overturned some long-established notions on the functioning of retinal synapses and calcium channels. This period was the occasion for Piccolino, as it had been many years before for Cervetto, to enjoy the collaboration and friendship of an energetic and brilliant scientist, rich of humanity and enthusiasm, much to be regretted by the international scientific community, as Alexei Leontyevich Byzov undoubtedly was.

** The authors thank Ilija Damjanović, together with other members of former Byzov's lab in Moscow, and, moreover, Nadia Byzova, Angela Pignatelli and Nick Wade for their help in the preparation of Byzov's scientific and human biography.*

Protective Effects of Hydroponic *Teucrium polium* on Hippocampal Neurodegeneration in Ovariectomized Rats

K.V. Simonyan, V.A. Chavushyan

Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia

The hippocampus is a target of ovarian hormones, and is necessary for memory. Ovarian hormone loss is associated with a progressive reduction in synaptic strength and dendritic spine. *Teucrium polium* has beneficial effects on learning and memory. However, it remains unknown whether *Teucrium polium* ameliorates hippocampal cells spike activity and morphological impairments induced by estrogen deficiency. In the present study, we investigated the effects of hydroponic *Teucrium polium* on hippocampal neuronal activity and morpho-histochemistry of bilateral ovariectomized (OVX) rats. Tetanic potentiation or

depression with posttetanic potentiation and depression was recorded extracellularly in response to ipsilateral entorhinal cortex high frequency stimulation. In morpho-histochemical study revealing of the activity of Ca^{2+} -dependent acid phosphatase was observed. In all groups (sham-operated, sham+*Teucrium polium*, OVX, OVX+*Teucrium polium*), most recorded hippocampal neurons at HFS of entorhinal cortex showed TD-PTP responses. After 8 weeks in OVX group an anomalous evoked spike activity was detected (a high percentage of typical areactive units). In OVX+*Teucrium polium* group a synaptic activity was revealed, indicating prevention of OVX-induced degenerative alterations: balance of types of responses was close to norm and areactive units were not recorded. All recorded neurons in sham+*Teucrium polium* group were characterized by the highest mean frequency background and poststimulus activity. In OVX+ *Teucrium polium* group the hippocampal cells had recovered their size and shape in CA1 and CA3 field compared with OVX group where hippocampal cells were characterized by a sharp drop in phosphatase activity and there was a complete lack of processes reaction.

Thus, *Teucrium polium* reduced OVX-induced neurodegenerative alterations in entorhinal cortex-hippocamp circuitry and facilitated neuronal survival by modulating activity of neurotransmitters and network plasticity.

Роль кишечной микробиоты в патологии ЦНС (на примере рассеянного склероза и его экспериментальной модели)

И.Н. Абдурасулова, В.М. Клименко

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

В настоящее время общепризнано, что сбалансированный микробиоценоз в кишечнике, где сосредоточено большинство микроорганизмов, важен для нормальной жизнедеятельности человека. Микробиота кишечника способствует усвоению питательных веществ, участвует в поддержании целостности барьеров организма-хозяина, обеспечивает «колонизационную» резистентность, синтезирует нейротрансмиттеры, витамины и другие биологически активные вещества. Изменение образа жизни людей, питания, прием лекарственных средств, стрессы могут нарушить состав населяющих кишечник микроорганизмов, что может стать причиной многих заболеваний. В научной литературе обсуждается роль кишечной микробиоты при заболеваниях аутистического спектра, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, депрессии, а также рассеянном склерозе (РС). Основные симптомы этого тяжелого аутоиммунного хронического демиелинизирующего заболевания воспроизводятся в модели

на животных – экспериментальном аллергическом (аутоиммунном) энцефаломиелите (ЭАЭ). Имеется ряд данных, указывающих на возможную патогенетическую роль микробиоты кишечника при РС и ЭАЭ. Некоторые микроорганизмы (SFB) стимулируют дифференцировку Th17-клеток, которые считаются основными эффекторными клетками, действующими против собственной нервной ткани. Во многих симбиотических бактериях идентифицированы потенциально энцефалитогенные участки, которые могут активировать Th17-клетки, а клеточные стенки бактерий могут выступить в качестве адъювантов. При увеличении проницаемости ГЭБ активированные аутоагрессивные клетки могут мигрировать к органу-мишени. Рядом авторов получены доказательства вовлечения микробиоты кишечника в развитие ЭАЭ при сравнении заболеваемости мышей, выращенных в обычных и стерильных условиях. У стерильных мышей ЭАЭ не развивался, но после колонизации их кишечника симбиотическими бактериями заболевание развивалось, как у обычных мышей. Показано также, что пробиотики способны ослаблять проявления ЭАЭ у животных.

Наши исследования по изучению состава микробиоты кишечника в течение ЭАЭ показали развитие у животных дисбиоза и выявили изменения отдельных видов микроорганизмов, характерные для разных стадий заболевания. Снижение уровня *Bacteroides fragilis* и *Bifidobacterium spp.* предшествовало появлению симптомов заболевания, но в стадию выздоровления уровень этих видов бактерий был выше у животных с остаточными симптомами ЭАЭ по сравнению с выздоровевшими животными и животными без видимых симптомов в течение всего периода наблюдений (30 дней). Крысы с бессимптомным течением заболевания характеризовались более высоким уровнем *Enterococcus faecium* и *Faecalibacterium prausnitzii* до индукции ЭАЭ и в клиническую фазу, чем крысы с манифестным течением. Кроме того, введение животным пробиотика на основе *Enterococcus faecium* L-3 (8,0 Ig КОЕ в течение 15 дней внутримышечно) оказывало протективное действие на течение ЭАЭ сопоставимо по эффекту с иммуномодулятором – копаксоном (4 мг/кг в течение 15 дней подкожно). Наличие дисбиоза кишечника 1–3-й степени выявлено практически у всех обследованных пациентов с РС (75 чел.), причем отмечалось его усугубление со временем. Наблюдались индивидуальные различия картины дисбиоза между пациентами. Применение пробиотика *Enterococcus faecium* L-3 (ООО «Авена», по 50 мл 2 раза в день в течение 21 дня) эффективно корректировало дисбиоз кишечника, характеризовавшийся чрезмерным ростом условно-патогенных микроорганизмов *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Clostridia perfringens* / *deficile*, грибов рода *Candida*, но не устранял атипичных *E. coli* и *Enterobacter sp.* Нормализация состава микробиоты кишечника сопровождалась снижением числа жалоб пациентов на нарушения деятельности ЖКТ и улучшением психоэмоционального состояния. Полученные данные подтверждают во-

влеченность кишечной микробиоты в патогенез ЭАЭ / РС и согласуются с современными представлениями о наличии оси кишечная микробиота – мозг.

*Абдурасулова Ирина Николаевна
Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербурга
E-mail: abdurasulova@mail.ru*

Изменение метаболизма белков – мажорных субстратов протеинкиназы-С (NAP-22, MARCKS) в почках и некоторых отделах ЦНС у крыс со спонтанной гипертензией в условиях повышенного потребления NaCl

А.С. Альдекеева

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

Одним из ключевых факторов патогенеза артериальной гипертензии у крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR), наряду с изменениями функционирования ряда физиологических систем, является повышенное содержание несвязанных ионов кальция в цитозоле клеток некоторых тканей [1], которое дополнительно увеличивается при многолетнем дефиците экзогенного кальция.

В этих условиях изменяется активность протеинкиназы-С (ПКС), одного из ведущих компонентов кальций-зависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала и становится важной роль её мажорных субстратов – белков NAP-22 и MARCKS. Роль другого важнейшего диетарного фактора патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии – повышенного потребления поваренной соли – как и тех молекулярных изменений, которые возникают в таких условиях, остаются недостаточно изученными до сих пор [2]. Для ответа на эти вопросы мы исследовали метаболизм этих белков как на уровне экспрессии их мРНК, так и на уровне их содержания в цитозоле.

Методика. Опыты проводились на взрослых самцах крыс линии SHR, в качестве контроля использовались нормотензивные крысы (линия WKY). Животные делились на 2 группы, первая группа содержалась на обычной питьевой воде, а вторая – в течение 10 дней получала 1%-ный раствор NaCl. После этого крыс декапитировали с забором почек и некоторых отделов головного мозга. Далее осуществлялось выделение тотальной РНК с последующей обратной транскрипцией. Полученный продукт анализировали методом ПЦР. Содержание белков и их изоформ определяли мето-

дом электрофореза с последующим иммуноблоттингом.

Результаты. У крыс линии SHR солевая нагрузка снижала уровень экспрессии мРНК NAP-22 и в теменной коре, и в гиппокампе, в то время как у нормотензивного контроля ранее отсутствующая экспрессия в гиппокампе сменялась заметным её ростом, изменения были разнонаправленные. В то же время данные электрофореза с последующим иммуноблоттингом показали заметное снижение содержания этого белка в цитозоле нейронов гиппокампа у крыс обеих линий, что может свидетельствовать о нарушении баланса между процессами экспрессии генов этого белка, процессами его трансляции и последующей деградации самого белка.

В почках солевая нагрузка достоверно понижала как уровень экспрессии мРНК NAP-22, так и его содержание в цитозоле клеток почечной ткани у крыс обеих линий. Аналогичные результаты были получены в дополнительных исследованиях белка MARCKS. Таким образом, наши результаты показывают, что при солевой нагрузке может снижаться активность ПКС в этих условиях в клетках почечной ткани.

Сопоставление результатов, полученных на образцах ткани ЦНС и почечной, может указывать на то, что представления о механизмах патогенеза артериальной гипертензии оказываются значительно более сложными, чем это представлялось ранее, включая представления Гайтона, и затрагивают сложные молекулярные механизмы взаимодействия каскадов передачи внутриклеточных сигналов, на активность которых нелинейно воздействуют различные факторы окружающей среды.

Литература:

1. Чурина С.К., Ключева Н.З., Антонова О.С. и др. Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция // Артериальная гипертензия – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 342–348.
2. Kotchen T.A., Cowley Jr A.W., Frohlich E.D. Salt in health and disease – a delicate balance // New England Journal of Medicine – 2013. – Т. 368, №. 13. – С. 1229-1237.

*Альдекеева Анна Сергеевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: anya.aldekeeva@yandex.ru*

Дозозависимое влияние липополисахарида на резистентность кардиореспираторной системы к острой нормобарической гипоксии

Е.В. Баранова

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

В настоящее время значительное внимание уделяется патологическим состояниям, обусловленными высокой концентрацией в крови бактериального эндотоксина (липополисахарида – ЛПС), вызывающего системную воспалительную реакцию. В патологический процесс острой фазы воспалительного процесса вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе структуры мозга, обеспечивающие регуляцию физиологически значимых вегетативных функций организма – дыхательной и сердечно-сосудистой. Наиболее тяжелой дисфункцией является быстро прогрессирующая острая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся циркуляторной, гемической и тканевой гипоксией, повреждением легочной ткани, ухудшением газообмена (гипоксемией, гиперкапнией), нарушением кислородсвязывающих свойств крови, повышением продукции свободных радикалов и развитием окислительного стресса. Однако сведения о совместном влиянии воспалительной реакции индуцированной введением ЛПС и прогрессивно нарастающей острой гипоксии противоречивы.

Целью работы явилась сравнительная оценка функциональных резервов кардиореспираторной системы при острой степени гипоксии на фоне воспалительного процесса, индуцированного различными дозами бактериального эндотоксина ЛПС (*Escherchia coli*).

Эксперименты проведены на 24 наркотизированных (уретан 1000 мг/кг), трахеостомированных крысах линии Вистар массой 280–300 г. Контрольным крысам внутривенно вводили раствор NaCl, I и II опытным группам – внутривенно ЛПС в разных дозах: 0,7 и 7 мг/кг, соответственно. Регистрировали: дыхательный объем (ДО), частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), насыщение артериальной крови кислородом ($SpO_2\%$), фракционное содержание O_2 во вдыхаемой газовой смеси (FIO_2), системное артериальное давление ($АД_{ср.}$), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Прогрессивно нарастающую гипоксию создавали методом возвратного дыхания.

Введение ЛПС в условиях дыхания атмосферным воздухом вызывало падение $АД_{ср.}$ в обеих сравниваемых группах: в I – на $29\pm4\%$ ($p<0,05$), во II – на $65\pm7\%$ ($p<0,05$), при этом изменений ЧСС не наблюдалось. SpO_2 в I группе составило $92\pm4\%$ у II группы SpO_2 составляло $84\pm6\%$. При нарастании острой гипоксии в обеих сравниваемых группах АД и ЧСС имели стабильный характер до наступления апноэ, в то время как у контрольной группы животных АД прогрессивно снижалось в зависимости от тяжести гипоксии. Длительность апноэ в обеих группах была сходной (27 ± 3

и $26,4 \pm 2$ с), но спонтанное восстановление дыхания в группе с высокой дозой ЛПС в постгипоксическом периоде наблюдалось только в 12% случаев, а в контрольной и в группе с малой дозой ЛПС ритмичное дыхание восстанавливалось в 100% случаев.

Таким образом, влияние ЛПС как в относительно малой, так и высокой дозах приводит к развитию системной воспалительной реакции, гемодинамическим и метаболическим нарушениям. Предполагается, что различные дозы ЛПС оказывают дозозависимый эффект на резистентность кардиореспираторной системы и возможность развития терминальных состояний при прогрессирующей острой гипоксии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №15-15-00119).

Баранова Елизавета Владимировна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: liza.vetta-89@yandex.ru

Дистантное ишемическое прекондиционирование предотвращает формирование тревожно-депрессивных расстройств в моделях на животных

К.А. Баранова

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

Дистантное ишемическое прекондиционирование – это воздействие краткими эпизодами ишемии–реперфузии на орган или конечность, повышающее устойчивость тканей и организма в целом к ишемическому и другим повреждениям. В данной работе показано, что неинвазивная ишемизация конечности (3 сеанса ишемии по 5 минут с 15-минутными реперфузионными перерывами) обладает выраженным антидепрессивным и анксиолитическим действием в моделях тревожно-депрессивных расстройств на крысах. Для индукции экспериментальных патологий использованы модели посттравматического стрессового расстройства «травматический стресс–рестресс» (ТС–Р) и эндогенной депрессии «выученная беспомощность». Ишемическое прекондиционирование осуществлялось наложением нейлонового жгута на верхнюю треть бедра бодрствующих крыс, находящихся в специально разработанных пеналах. Для мониторинга поведенческих изменений животных оценивали уровни стрессорного ориентировочно-исследовательского поведения, локомоторной активно-

сти и тревожности в тестах «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», и тестах по Порсолту, также использовали гормональные тесты.

После неконтролируемого стресса в парадигме «выученная беспомощность» у крыс развивалось депрессивноподобное состояние, характеризующееся значительным снижением двигательной активности, ростом тревожности, гормональными нарушениями. Дистантное ишемическое прекондиционирование предотвращало развитие патологических последствий психоэмоционального стресса. В 10-дневный постстрессорный период прекондиционированные перед стрессированием крысы достоверно не отличались от контрольных по уровню двигательной активности, времени активного и пассивного плавания, замирания, уровню глюкокортикоидов в крови, также наблюдалась тенденция к незначительному снижению тревожности ниже контроля.

Стрессирование в модели посттравматического стрессового расстройства приводило к формированию у крыс устойчивого тревожного состояния, проявлявшегося в прекращении груминга, в снижении общей и, в особенности, центральной двигательной активности, увеличении времени замирания, и еще более значительном увеличении тревожности (включая отсутствие времени пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта). Краткосрочная трехкратная ишемия конечности корректировала развитие экспериментального тревожного состояния у животных в парадигме ТС–Р. Предъявление дистантного прекондиционирования перед травматическим стрессом выявило значительный анксиолитический эффект, нормализовав показатели горизонтальной активности, снизив уровень тревожности животных и время замираний ниже контрольного и увеличив некоторые показатели ориентировочно-исследовательской активности. Применение дистантного ишемического прекондиционирования позволило предотвратить нарушения в регуляции гипофиз–адреналовой гормональной системы по механизму обратной связи характерные для данного расстройства.

Таким образом, получены новые данные об эффективности дистантного ишемического прекондиционирования для предотвращения постстрессорных нарушений у крыс в моделях тревожного и депрессивного расстройств, что существенно расширяет современные представления о терапевтическом потенциале неинвазивной ишемии, и позволяет предположить, что изучение механизмов, активируемых дистантным ишемическим прекондиционированием, внесет существенный вклад в современные представления о формировании универсальной толерантности мозга.

*Баранова Ксения Александровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: ksentippa@mail.ru*

Экспериментальная установка для регистрации когнитивных вызванных потенциалов у обезьян

И. А. Варовин, А. К. Хараузов, Л. Е. Иванова

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

В целях проведения психофизиологических исследований на обезьянах создан аппаратно-программный комплекс, позволяющий регистрировать когнитивные вызванные потенциалы. Основу комплекса составляет компьютер с сенсорным монитором и колонками для предъявления зрительных и слуховых стимулов различной сложности, в любой последовательности. Стимулирующий компьютер посредством СОМ-кабеля соединен с регистрирующим компьютером, получающем информацию от усилителя биопотенциалов мозга. По СОМ-кабелю передаются синхросигналы о времени и типе предъявляемых стимулов для последующего усреднения вызванных потенциалов. Для минимизации временных отклонений, обычно возникающих при передаче синхросигналов, используются датчики измерений света и звука, прикрепленные к монитору и к звуковому выходу стимулирующего компьютера, соединенные напрямую с усилителем. Такая схема позволяет определять время предъявления стимулов с точностью до нескольких миллисекунд. Это особенно важно при анализе вызванной активности в высокочастотном диапазоне ЭЭГ.

Ответная реакция обезьян фиксируется при помощи сенсорного экрана, предназначенного для предъявления зрительных стимулов. В зависимости от условий эксперимента, на сенсорном экране формируются невидимые области определенного размера и конфигурации, прикосновение к которым автоматически передаётся на систему пищевого подкрепления, которая представляет собой дисковый раздатчик орехов. Система подкрепления приводится в действие точным микрошаговым двигателем, который управляется посредством программируемого микроконтроллера «Arduino» в связке с платой управления шаговыми двигателями и шаговым драйвером. Обезьяны обучены касаться лапой экрана в области предъявления целевого изображения. Информация о результативности ответов и времени реакции сохраняется на стимулирующем компьютере, а также передается в виде синхросигнала на регистрирующий компьютер. Это позволяет раздельно усреднять вызванные потенциалы в случае правильного и неправильного решения.

Созданный аппаратно-программный комплекс позволяет регистрировать активность мозга у обезьян в процессе выполнения ими когнитивных тестов различной сложности. Это дает возможность оценивать скорость протекания нейронных процессов, от кодирования сенсорной информации до принятия решений и формирования ответной моторной реакции.

Фовеолярные механизмы распознавания объектов разных классов в условиях нарушения свойства инвариантности

О. А. Вахрамеева, А. А. Ковальская*, Д. С. Мальцев*, С. А. Коскин*, Ю. Е. Шелепин

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

Человек способен оперировать самыми разнообразными объектами, находящимися в его поле зрения, которые отличаются друг от друга по многим параметрам. В частности, мы успешно справляемся с задачами идентификации объектов разного размера, причем диапазон воспринимаемых размеров невероятно велик: мы способны видеть как мельчайшие объекты и детали, размеры которых измеряются угловыми минутами, так и объекты, перекрывающие почти все поле зрения, то есть их размер измеряется десятками и даже сотней угловых градусов. Такую возможность обеспечивает наличие как минимум двух систем или двух каналов зрительной системы. Помимо различной функциональной нагрузки эти каналы имеют также различное представительство в мозге. Это вентральный и дорзальный пути, которые составлены из нейронов парво и магно клеточных систем соответственно.

В самом широком смысле эти системы можно сравнить с работой телескопа. Для ориентации мощного телескопа на нем монтируют маленький широкоугольный телескоп – для поиска нужной части небесной сферы. По грубым показаниям широкоугольного малого телескопа мощный телескоп затем ориентируют точно на объект наблюдения [1]. Именно этот принцип использован для организации человеческого зрения, которое можно таким образом разделить на фовеолярное и парафовеолярное. Было показано, что восприятие объектов большого размера и объектов с размером меньшим, чем 0.5 угл. град. различается. Это выражается как в субъективных ощущениях [2], так в изменении поведенческих реакций, например, в способности распознавать неполные контурные изображения разного размера [3]. Размер проекции таких малых изображений (менее 0.5 угл. град.) на сетчатке сопоставим с размерами фовеа и фовеолы.

В настоящей работе представлены результаты серии экспериментов по исследованию особенностей строения сетчатки в области фовеа и ее влиянию на распознавание мелких объектов различных классов. Способность распознавать объекты на пределе разрешения во многом зависит от оптических характеристик глаза, а также от особенностей расположения клеток и слоев, составляющих сетчатку. В данной работе сделана попытка комплексно оценить вклад этих компонентов, характеризующих индивидуальные особенности строения глаза, в способность зрительной системы выполнять определенные классы зрительных задач. Эксперимент состоял из двух частей: вначале проводили обследование в офтальмологическом кабинете, которое включало получение данных об оптической системе глаза испытуемого, а также получение высокоточного виртуального снимка глазного дна и поперечного среза сетчатки при помощи неинвазивного метода оптической когерентной томографии. Во второй части эксперимента участникам было предложено выполнить психофизические задания. Первой задачей стало задание на распознавание колец Ландольта в условиях предъявления шума и без него, второй тест заключался в определении частотно-контрастной характеристики глаза человека. Было показано, что помимо оптических характеристик глаза важный вклад в способность распознавания мелких объектов вносит такая характеристика как диаметр фовеолы.

Литература:

1. Шелепин Ю.Е., Вахрамеева О.А., Ламминпия А.М., Пронин С.В., Сухинин М.В., Бауэр С. Психофизиология макулы – роль фовеолы, фовеа и периферии макулы в процессе восприятия // V Всероссийский круглый стол МАКУЛА-2012.
2. Ross J., Jenkins B., Johnstone J.R. Size constancy fails below half a degree // Nature. 1980. V. 283 № 5746.Р. 473–474.
3. Вахрамеева О.А., Шелепин Ю.Е., Мезенцев А.Ю., Пронин С.В. Изучение восприятия неполных контурных изображений разного размера // Российский физиологический журнал Т.94. № 10. 2008

*Вахрамеева Ольга Анатольевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: olga.vakhrameeva@gmail.com*

HIF1-зависимое снижение активности пентозофосфатного пути в гиппокампе крыс в ответ на тяжелый гипоксический стресс. Корректирующее действие гипоксического посткондиционирования

О. В. Ветровой^{1,2}, К. В. Сариева^{1,2}, И. И. Зорина^{2,3}

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Санкт-Петербургский государственный университет, ³Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; Санкт-Петербург

Посткондиционирование (ПостК) – группа немедикаментозных методов стимуляции регенеративного потенциала тканей организма, пережившего патологическое воздействие. В пилотных экспериментах по изучению механизмов протективного действия гипоксического посткондиционирования (ГПостК) в отношении структур мозга крыс, переживших повреждающее гипоксическое воздействие, была показана стимуляция экспрессии альфа-субъединицы индуцированного гипоксией фактора-1 (HIF1) и некоторых мишеней его транскрипционной активности. Настоящее исследование направлено на проверку гипотезы о HIF1-зависимой стимуляции активности пентозофосфатного пути как механизма нейропротективного и антиоксидантного действия ГПостК. Мы показали, что тяжелая гипоксия, оказывающая долгосрочный угнетающий эффект на содержание HIF1, подавляет активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в гиппокампе крыс, что приводит к уменьшению количества восстановленного НАДФ и снижению уровня глутатиона. Эти данные коррелируют со снижением общей антиоксидантной активности цитозольной и митохондриальной субклеточных фракций гиппокампа крыс. В то же время, ГПостК, ап-регулируя содержание HIF1, нормализует активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, стабилизирует процесс восстановления НАДФ и вызывает нормализацию количества глутатиона на фоне повышения общей антиоксидантной активности в гиппокампе крыс. Как известно, избыточная генерация активных форм кислорода вызывает гипоксия-опосредованную гибель нейронов. Таким образом, стабилизация процессивности антиоксидантных систем может играть ключевую роль в предотвращении последствий реоксигенации.

Исследования проведены с использованием оборудования научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «обсерватория экологической безопасности»).

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект 16-34-00027).

Ветровой Олег Васильевич

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: vov210292@yandex.ru

Анализ аконитиновой модели аритмий синоаурикулярного узла у новорожденных и взрослых мышей

М. А. Гонотков, В. А. Головки

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар

Исследование возникновения сердечных аритмий с целью их предотвращения составляет фундаментальное направление в электрокардиологии. Установлено, что аконитин вызывает тахикардию и фибрилляцию желудочков у млекопитающих [Honerjfiger P., Meissner A. The positive inotropic effect of aconitine // Arch. Pharmacol. 1983. Vol. 322. P. 49–58]. Несмотря на то, что аконитиновая модель часто используется в экспериментальной физиологии, аритмогенный механизм аконитина у клеток синоаурикулярного узла (САУ) изучен недостаточно. Поэтому в настоящей работе проанализировано действие аконитина на основные параметры потенциалов действия САУ новорожденных и взрослых мышей.

Методика. Опыты выполнены на новорожденных (возраст 1 день; масса 2 г) и на взрослых самцах мышей альбиносов (возраст 2 месяца; масса 30 г) в условиях стандартной микроэлектродной техники.

Результаты. В контрольном растворе Тироде (38 °C) частота генерации потенциалов действия (ПД) САУ новорожденных мышей ($n=5$) составила 390 ± 80 имп/мин, а у взрослых ($n=4$) мышей – 540 ± 10 имп/мин. Пороговая концентрация аконитина, при которой возникали нарушения ритма генерации ПД, у новорожденных мышей составила 10 нМ, а у взрослых – 100 нМ. На 8-й минуте экспозиции аконитина (10 нМ) регистрировали повышение частоты генерации ПД на 13% у новорожденных мышей. Следует отметить, при этом амплитуда ПД не изменялась. На 25-й минуте аконитин (10 нМ) укорачивал фазу диастолической деполяризации на 46% и одновременно удлинял длительность пика ПД (ДПД90) на 22%. В итоге длительность пика становилась больше длительности диастолы, что является предиктором возникновения нарушений ритма генерации иницирующих импульсов. У взрослых мышей аконитин (100 нМ) вызывал, прежде всего, снижение амплитуды ПД, в последующем электрическая активность чередовалась сменой низкоамплитудных и стандартных ПД. В итоге, частота генерации ПД повышалась на 13% по сравнению с контролем.

Закljučаем, что различия в действии аконитина на клетки САУ новорожденных и взрослых мышей обусловлены разной экспрессией потенциал-чувствительных натриевых каналов.

Литература:

1. Honerjfiger P., Meissner A. The positive inotropic effect of aconitine // Arch. Pharmacol. 1983. Vol. 322. P. 49–58.

Работа поддержана УрО РАН (проект 15-5-4-11) и НИОКТР «Онтогенетические аспекты формирования автоматизма сердца» (регистрационный номер: АААА-А17-117012310152-2).

*Гонотков Михаил Анатольевич
Институт физиологии Коми НЦ
УрО РАН, Сыктывкар
E-mail: mikhail.gonotkov@list.ru*

Выделение разделительного признака при дифференцировании изображений детьми 6–7 лет

М. В. Горбачева, И. Ю. Голубева

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

Введение. Зрительный анализ объекта требует выделения в нем тех признаков, которые существенны для решения поставленной задачи, и отбрасывания несущественной информации. Существует мнение, что мозг способен оперировать дискретными единицами, соответствующими классам объектов и измерять степень сходства между стимулами (дискриминантный способ описания изображений), а также запоминать описания конкретных изображений и строить непрерывную аналоговую модель мира (структурный способ описания изображений). Взаимосвязанная работа этих двух способов приводит к формированию новой когнитивной структуры, в которой закодировано обобщенное правило необходимое для решения конкретной задачи зрительного опознания [2].

В рамках сравнительно-физиологического исследования особенностей обучения приматов изучали возможности детей в возрасте 6–7 лет выполнять задания дифференцирования зрительных стимулов с использованием образцов задач, применённых М.М. Бонгардом [1] для создания компьютерных программ, моделирующих способность к зрительному узнаванию. В работе использовали 9 задач, в каждой из которых зрительные объекты разделялись на два класса по определённому и уникальному для каждой из них признаку (например, наличие/отсутствие углов). На **этапе обучения** предъявляемые стимулы содержали по одному элементу, на **этапе контроля** – четыре элемента с тем же разделительным признаком. Анализировали: *скорость обучения, успешность выполнения* каждой задачи, *коэффициент переноса* – доля задач, решенных в контрольном эксперименте с 80% правильных ответов за 30 предъявлений, *среднее время выбора* стимула на каждом этапе эксперимента.

В ходе исследования были выявлены задачи с простыми и сложными разделительными признаками. «Простой» признак был очевидным и вы-

являлся с первых предъявлений. Данный факт свидетельствует, что в памяти детей 6–7 лет уже существует когнитивная структура, позволяющая инвариантно описывать зрительные стимулы по конкретному признаку и разделять их на классы независимо от других свойств изображения. Для сложных задач необходимо было обучение, т.е. длительная стадия поиска разделительного признака, после которой происходило резкое уменьшение количества ошибок (в 5–10 раз) и время выбора стимула сокращалось практически вдвое. Следовательно, для данных признаков готовой когнитивной структуры в памяти детей еще не было. При этом испытуемые либо действовали интуитивно, опираясь на некоторое общее впечатление от стимула, либо применяли аналитическую стратегию, проверяя различные признаки и пробуя аргументировать свой выбор. Можно предположить, что интуитивная стратегия совпадает с анализом структуры изображений, когда по мере повторения проб исключается лишняя, несущественная информация и при этом выделяются подкрепляемые характеристики. Таким образом, происходит неосознанное научение тем закономерностям, которые присутствуют в стимульном материале. В случае аналитической стратегии идет последовательный перебор гипотез, т.е. тех разделительных признаков, с которыми испытуемый уже знаком. Понимание разделительного признака происходит только после формирования обобщенного описания классов, при этом возможна его вербализация. Если обобщения не происходит, то возникают трудности с переносом выявленного признака на новые стимулы. Характерно, что испытуемые с аналитической стратегией имели значительную разницу во времени выбора на стадии «поиска разделительного признака» и стадии «признак найден», и были более успешны на стадии контроля.

Литература:

1. Бонгард, М.М. Проблема узнавания / М. М. Бонгард. – М.: Наука, 1967. – 320 с.
2. Невская, Л.А. Асимметрия полушарий головного мозга и опознание зрительных образов / Л.А. Невская, Л.И. Леушина. – Л.: Наука, 1990. – 152 с.

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

Анализ роли транспортеров SGLT1 и GLUT2 во всасывании глюкозы в тонкой кишке *in vivo*

Н. А. Груздков¹, Л. В. Громова²

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

Глюкоза играет ключевую роль в энергетическом обмене. В последние десятилетия достигнут существенный прогресс в отношении установления механизмов её трансмембранного переноса через эпителий тонкой кишки. Они включают в себя активный транспорт с участием SGLT1 и облегчённую диффузию с участием GLUT2. Однако вопрос о роли этих механизмов во всасывании глюкозы в тонкой кишке *in vivo* остаётся дискуссионным.

Цель. Разработать новый математический подход для оценки относительного вклада различных механизмов всасывания глюкозы в экспериментах *in vivo*.

Материалы и методы. Основу использованного подхода составляют математические модели, созданные ранее в Лаборатории физиологии питания и описывающие всасывание глюкозы в изолированном участке тонкой кишки в опытах *in vivo*. Математическая модель учитывает существование двух основных механизмов всасывания глюкозы в тонкой кишке и наличие презепителиального диффузионного барьера. При математическом описании модели нелинейные уравнения сводили к линейным, а затем использовали метод линейной регрессии. Расчеты проводили по программе, написанной на языке «Python». Экспериментальные данные для оценки вклада различных механизмов всасывания глюкозы были получены в хронических экспериментах на крысах по методике А.М. Уголева и Б.З. Зарипова (1979) с применением различных по уровню регулярных (в течение 2 недель) глюкозных нагрузок на изолированный участок тонкой кишки.

Результаты. Согласно проведенным расчетам, в хронических опытах с перфузией изолированного участка кишки раствором глюкозы (75 мМ), в случае низкой нагрузки на этот участок (25 мМ в течение 45 минут ежедневно), отношение вклада активного транспорта с участием SGLT1 к вкладу облегчённой диффузии с участием GLUT2 во всасывание глюкозы в изолированном участке составляет 2.5. В случае высокой нагрузки (125 мМ в течение 90 минут ежедневно) оно возрастает до 7.7.

Выводы. Полученные данные показывают, что в условиях хронического опыта (в отсутствие наркоза и операционной травмы) компонент активного транспорта, опосредованный SGLT1, значительно превосходит компонент облегченной диффузии, опосредованный GLUT2, как при низких, так и при высоких регулярных углеводных нагрузках на изолированный участок тонкой кишки. При этом адаптация системы всасывания глюкозы в тонкой кишке к высокой углеводной нагрузке происходит главным обра-

зом за счет увеличения вклада активного транспорта с участием SGLT1. Этот факт важно учитывать при разработке новых терапевтических стратегий, направленных на снижение негативных для организма эффектов, вызванных такими широко распространёнными в мире состояниями как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа.

Груздков Никита Андреевич

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: lvgromova@pavlov.infran.ru

Оценка функционального состояния дыхательных мышц при физических нагрузках

Г. А. Данилова

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

В настоящее время практически не исследуются функциональное состояние дыхательной мускулатуры и ее сократительная способность, которые имеют большое значение для обеспечения нормальной работы дыхательной системы. Оценка работоспособности дыхательных мышц важна при диагностике заболеваний дыхательной системы, таких как: бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония. Кроме того, оценка резервных возможностей дыхательных мышц, их сила, устойчивость к развитию утомления при увеличении нагрузки также значима в спортивной медицине, практике тренировочного процесса спортсменов.

В Лаборатории физиологии дыхания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН разработан специализированный диагностический прибор для экспертной оценки функционального состояния дыхательных мышц. *Целью работы* явилось исследование функционального состояния инспираторных мышц у здоровых людей при влиянии мышечной нагрузки на основе измерения индекса «время–напряжение», который оценивался при помощи разработанного нами диагностического прибора.

Прибор состоит из загубника, клапанной коробки с разделением инспираторного и экспираторного потоков с датчиком давления и электромагнитного клапана. Загубник одноразовый пластмассовый с антибактериальным фильтром. Во время проведения исследования, через загубник, производится 5–7 вдохов и выдохов в каждом из трех режимов: 1 – спокойное дыхание; 2 – дыхание с кратковременным перекрытием воздушного потока на вдохе; 3 – максимальное инспираторные усилие при пе-

рекрытом инспираторном контуре (маневр Мюллера). Режимы меняются автоматически по истечении заданного времени. Продолжительность всего исследования 1,5–2 минуты. По окончании исследования результаты сохраняются в базе данных для дальнейшей обработки и анализа.

Для расчета индекса «время-напряжения» ($TT_{0.1}$), величина которого отражает функциональное состояние дыхательных мышц, регистрируются и рассчитываются необходимые параметры: длительность вдоха (T_i), длительность всего дыхательного цикла (T_t), их соотношение (T_i/T_t) – так называемое полезное время, инспираторное ротовое давление при спокойном дыхании (P_m), окклюзионное инспираторное давление ($P_{0.1}$) – при кратковременном перекрытии на вдохе и (P_{max}) – во время выполнения максимальных инспираторных усилий при полном перекрытии инспираторного потока. Все параметры измеряются программными средствами и автоматически вводятся в формулу вычисления индекса утомления дыхательных мышц.

Результаты расчета индекса «время-напряжения» и анализ его временных и силовых составляющих после выполнения тяжелых физических нагрузок показали, что нагрузка вызывает снижение функционального резерва инспираторной мускулатуры. Значение индекса $TT_{0.1}$ после нагрузочного теста увеличивалось с $0,004 \pm 0,002$ до $0,010 \pm 0,002$, что соответствует литературным данным [1, 2].

Проведенные исследования показали достоверное изменение индекса «напряжение–время» у здоровых испытуемых после выполнения ими тяжелой физической нагрузки.

Литература:

1. Chlif M., Keochkerian D., Feki Y., Vaidie A., Choquet D., Ahmaidi S. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2007; 31 (9): 1456–1463.
2. Hayot M., Ramonatxo M., Matecki S., Millic-Emili J., Prefault C. Noninvasive assessment of inspiratory muscle function during exercise. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2201–2207.

*Данилова Галина Анатольевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: galdanilova@rambler.ru*

Влияние хронического иммобилизационного стресса на пищеварительные характеристики кишечника крыс

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

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

Хронический стресс рассматривается в качестве одной из причин, ведущих к развитию таких широко распространённых в мире патологий, как метаболический синдром, диабет 2-го типа, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздражённой кишки. Однако механизмы, лежащие в основе трансформации физиологического ответа организма на хронический стресс в патологию, остаются неясными.

Цель. На крысах, как экспериментальной модели, оценить влияние хронического стресса, вызванного иммобилизаций, на активность ряда пищеварительных ферментов и на всасывание глюкозы в тонкой кишке в зависимости от длительности стрессорного воздействия.

Материалы и методы. Крыс (Вистар) из опытной группы ежедневно подвергали иммобилизации в течение трёх часов. Контролем служили интактные животные. Через 3, 10 и 16 дней после начала иммобилизации у животных оценивалось всасывание глюкозы в тонкой кишке по скорости свободного потребления голодавшими крысами раствора глюкозы (200 г/л). Кроме того, отбирались пробы слизистой оболочки из различных отделов кишечника для определения в них активности ферментов с использованием биохимических методов, а также кусочки тощей кишки – для анализа содержания транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов с использованием иммуногистохимии и конфокальной микроскопии.

Результаты. У крыс опытной группы после 3 дней стрессорного воздействия была снижена (по сравнению с контролем) масса тела и повышена масса слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке, оба эффекта сохранялись до конца экспериментального периода. Через 3 дня стрессорного воздействия у крыс опытной группы наблюдалась тенденция к повышению всасывания глюкозы в тонкой кишке и увеличению концентрации транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов. Кроме того, под влиянием стресса в слизистой оболочке кишечника были повышены активности ферментов: глюкоамилазы – в тощей кишке через 3 дня от начала стресса; мальтазы – в тощей кишке через 10 дней, щелочной фосфатазы – в ряде отделов кишечника через 10 дней, аминопептидазы M – в тощей кишке через 10 и 16 дней.

Выводы. Продемонстрированы особенности развития реакции различных пищеварительных ферментов и системы всасывания глюкозы в тонкой кишке в зависимости от длительности стрессорного воздействия. Эти

данные важно учитывать при оценке влияния хронического умеренного стресса на функциональные параметры кишечника.

*Дмитриева Юлия Владимировна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: lvgromova@pavlov.infran.ru*

Разработка искусственной нейронной сети глубокого обучения при распознавании лиц в условиях неопределенности

О. В. Жукова, Е. Ю. Малахова

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

Целью данного исследования являлось моделирование сверточной искусственной нейронной сети для изучения особенностей распознаванию лиц в условиях неопределенности проявления мимического выражения лица.

Моделирование выполнено в Лаборатории физиологии зрения ИФ РАН. В качестве базовой архитектуры выбрана глубокая нейронная сеть VGG Face [Parkhi, O. M., Vedaldi, A., & Zisserman, A., 2015]. Эта сеть обучена задаче распознавания знаменитостей из базы данных в 2,6 млн изображений, собранных в интернете. Данная сеть была выбрана из-за относительной релевантности идентификации лиц задаче распознавания эмоций на лицах. Было проведено переобучение нейронной сети на специализированной базе данных меньшего размера, включающем в себя фотографии и изображения лиц с различными эмоциями.

Архитектура нейронной сети состоит из 13 сверточных и 3 полносвязных слоев. Свёрточные слои обрабатывают изображение фильтрами небольшого размера. Каждый фильтр кодирует какой-либо графический признак в виде матрицы, например, если говорить о первом слое, это может быть наличие наклонной линии под определенным углом, цветового градиента и т.д. Суть операции свёртки заключается в умножении изображения на фильтр (ядро) свертки. Так как размер фильтра существенно меньше размера изображения, он применяется последовательно с небольшим шагом ко всему изображению, а результат суммируется и записывается в аналогичную позицию выходного изображения. Таким образом, формируется карта активации, которая отражает соответствие данного изображения фильтру [Малахова, 2017].

Стимулы. Обучающая выборка состояла из изображений реальных людей, полученных из сети Интернет. Выборка изображений была раз-

бита на две группы: тренировочное множество, которое использовалось для переобучения сети и тестовое, необходимое для контроля качества обучения.

Результаты показали, что точность распознавания нейронной сетью составила 97% изображений лица с выраженной улыбкой. В условиях неопределенности, скрытой или едва намечаемой улыбки, вероятность распознавания падает до уровня случайного гадания – 50% (есть улыбка или ее нет). Например, при распознавании неопределенной мимики Джоконды, искусственной нейронной сетью, лицо Джоконды с вероятностью всего лишь 69,23% выражает улыбку.

Жукова Ольга Викторовна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: volgazhukova@gmail.com

Эффект нейропептида Y в регуляции сердечной деятельности крыс в постнатальном онтогенезе

А. А. Зверев, Т. А. Аникина, А. В. Крылова, Т. Л. Зефиоров
Казанский федеральный университет

Нейропептид Y является пептидом, присутствующим в центральной и периферической нервной системах и полностью удовлетворяет нейротрансмиссерным критериям, поскольку хранится в симпатических везикулах, выделяется при электрической стимуляции и действует на специфические рецепторы. Находясь в нейронах совместно с норадреналином, ацетилхолином он действует на собственные рецепторы, усиливая или ослабляя эффекты основных медиаторов. В сердце крыс присутствует метаботропные NPY_1 -, NPY_2 -, NPY_3 -, NPY_4 - и NPY_5 -рецепторы. Нейропептид Y играет важную роль в процессах возрастного развития нейронов нервной системы. Вероятно, нейропептид Y-ергическая система регуляции сократимости миокарда особенно важна на ранних этапах возрастного развития, когда сеть норадренергических симпатических волокон оказывается недостаточно развитой. Целью данного исследования явилось изучение влияния неселективного агониста NPY -рецепторов на сократимость и электрическую активность миокарда 7- и 100-суточных животных.

Изучение сократительной активности миокарда в эксперименте проводили на изолированных полосках предсердий и желудочков миокарда белых крыс 100-суточного возраста. Определение реакции сокращения миокарда на NPY проводили в трех последовательно возрастающих

концентрациях на установке «PowerLab» с датчиком силы «MLT 050/D» («ADInstruments»). Стимуляция полосок проводилась с частотой 6 стимулов в минуту и длительностью 5 мс. Эксперимент регистрировали на персональном компьютере при помощи программного обеспечения «Chart 5.1». Для изучения изменений электрической активности использовали стандартный метод внутриклеточной регистрации с помощью стеклянных микроэлектродов, сопротивлением 30–60 МОм. Сигнал с усилителя (Model 1600, AM-Systems, США) подавался на аналогово-цифровой преобразователь Е14-140 (L-card, Россия), подключенный к компьютеру. Для визуального контроля, записи и анализа сигнала использовали компьютерную программу Elph_5p0. После обработки рассчитывали изменение исследуемых параметров под действием NPY в процентах от значений этих параметров в контроле. За контроль приняты параметры ПД, зарегистрированные в стандартном солевом растворе. Достоверность различий рассчитывали по абсолютным значениям исследуемых показателей с использованием парного t критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

У 100-суточных животных влияние NPY изучали в диапазоне концентраций 10^{-6} – 10^{-10} М. В исследованном диапазоне концентраций NPY не вызывал достоверных изменений в параметрах изометрического сокращения миокарда. У 7-суточных крысят нейропептид Y в концентрации 10^{-10} – 10^{-8} М вызывает отрицательный инотропный эффект в предсердиях и желудочках. После устранения концентрации агониста в растворе сократимость миокарда восстанавливается до прежнего уровня, иногда даже превышая сократимость до введения агониста. Результаты, полученные на полосках миокарда, показали, что нейропептид Y оказывает разнонаправленное влияние на сократимость миокарда в зависимости от возраста. В экспериментах на препаратах миокарда ушка правого предсердия с сохраненным синусно-артериальным узлом при добавлении NPY в концентрации 10^{-6} М наблюдали увеличение длительности цикла, амплитуды ПД и длительности ПД на уровне 50 и 90% реполяризации. Эти изменения регистрируются сразу после введения раствора в экспериментальную камеру.

Таким образом, нейропептид Y способен существенно модулировать электрическую активность миокарда, вызывая в конечном итоге изменения сердечного ритма.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-04-05384).

*Зверев Алексей Анатольевич
Казанский федеральный университет
E-mail: aleksei5@rambler.ru*

Ингибирование синтеза глюкокортикоидных гормонов предотвращает развитие постстрессорного тревожного расстройства у крыс

М. Ю. Зенько

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

Среди постстрессорных расстройств и нарушений адаптации (F43 по МКБ-10) посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является одним из самых распространенных. Данное заболевание развивается в отдаленный период после сверхинтенсивных стрессорных воздействий и сопровождается нарушением работы гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), ответственной за адекватный нейроэндокринный ответ на стресс. Для индукции экспериментального аналога ПТСР у крыс использовалась модель «травматический стресс – умеренный рестресс». Парадигма «стресс–рестресс» воспроизводит патогенную стрессирующую ситуацию, связанную с угрозой жизни, в которой фактор, напоминающий о травматическом стрессе – рестресс, приводит к запуску развития тревожно-депрессивного состояния. *Целью работы* было оценить роль выброса глюкокортикоидных гормонов во время первичного травматического стресса в развитии экспериментального ПТСР у крыс, для чего был применен ингибитор их синтеза – метирапон (30 мг/кг, Santa Cruz Biotechnology Inc.) блокирующий работу 11- β -гидроксилазы. Для оценки развития экспериментального ПТСР применялся тест «приподнятый крестообразный лабиринт», выявляющий уровень тревожности животных, его повышение характерно для данной патологии. Для группы модели ПТСР в данном тесте было показано значительное снижение относительно контроля количества и времени выходов в открытые рукава и центр установки, снижалась двигательная активность, возрастала смещенная – груминг, что свидетельствует о повышении уровня тревожности и развитии ПТСР. При этом в группе модели ПТСР с метирапоном, вводимым за 30 минут до травматического стресса, показатели данного теста достоверно не отличаются от контрольных интактных животных. Полученные данные свидетельствуют о важной роли выброса глюкокортикоидных гормонов при начальном травмирующем стрессорном событии для последующего развития постстрессорной патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №16-04-00987).

Зенько Михаил Юрьевич

Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: zenkomichail@mail.ru

Перспективы использования макак-резусов в качестве животной модели заболеваний центральной нервной системы человека

Л. Е. Иванова, А. К. Хараузов

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

В целях ранней диагностики и поиска адекватных способов лечения сложных заболеваний обычно используют биологические модели, вызывая у экспериментальных животных симптомы, характерные для определенных заболеваний у человека. Применение биологических моделей позволяет изучать механизмы нарушений работы мозга, тестировать действие лекарств и новых методов лечения без риска для здоровья человека. Наиболее близкими животными к человеку в эволюционном плане, а также по анатомическому строению и физиологическим особенностям, являются обезьяны, среди которых наиболее распространенный объект исследования – макака-резус. Поэтому информация о функциональном состоянии приматов и методах его контроля помогает моделировать различные ситуации, связанные с деятельностью человека и изменением его здоровья.

Развитие компьютерных технологий позволило существенно расширить возможности и повысить точность психофизиологических исследований на приматах. В данной работе, впервые в нашей стране, были проведены измерения порогового контраста у обезьян макак-резусов с помощью компьютерного синтеза тестовых изображений и тактильного монитора для регистрации ответной реакции животных. Контрастная чувствительность, особенно в низкочастотном диапазоне, представляет особый диагностический интерес, поскольку она не зависит от рефракции глаза и определяется функциональными свойствами нервной части зрительного анализатора. При сохранной остроте зрения контрастная чувствительность в этом частотном диапазоне снижается при глаукоме, ретробульбарном неврите, при сотрясениях и опухолях мозга, при сахарном диабете, рассеянном склерозе, отравлениях и многих других заболеваниях [Шелепин и др., 1985; Коскин, Шелепин, 2009]. Аналогичным способом, в пороговых условиях наблюдения с помощью тактильного монитора, можно измерять другие факторы, определяющие функциональное состояние зрительной системы обезьян, такие как острота зрения, цветовая чувствительность, бинокулярное зрение и другие характеристики.

Наиболее точным и объективным, но трудоемким, способом оценки функционального состояния приматов является регистрация вызванных потенциалов в электроэнцефалографических исследованиях. Нами изучены амплитуда и латентный период основных компонентов зрительных и слуховых вызванных потенциалов у здоровых макак, что позволяет судить о состоянии проводящих путей и нервной системы в целом. Так, в ответ на редкий, девиантный звуковой стимул у обезьян зарегистриро-

вана волна негативности рассогласования. У человека эту волну рассматривают как показатель функций памяти и внимания, она служит одним из маркеров таких заболеваний нервной системы, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения.

Таким образом, сочетание психофизических и электрофизиологических методов исследования с помощью современных компьютерных технологий позволяет всесторонне и с высокой точностью оценивать ключевые характеристики функционирования нервной системы приматов. Учитывая эволюционную и физиологическую близость человека и обезьяны, это открывает широкие перспективы использования макаков в качестве животной модели для диагностирования и лечения различных неврологических заболеваний у человека.

*Хараузов Алексей Кольмарович
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: harauzov@gmail.com*

Системная организация работы мозга

М. В. Киреев

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

В настоящий момент благодаря широкому распространению технологий томографической нейровизуализации накоплен большой объем экспериментальных данных о функциональной специализации отдельных структур мозга человека относительно видов высшей нервной деятельности. В результате, установлены виды деятельности, а также мозговые механизмы и операции, в обеспечение которых такие структуры мозга могут вовлекаться. Однако одни и те же структуры мозга, а также их группы, участвуют в обеспечении множества видов высшей психической деятельности. С учетом этого следует признать, что нам пока мало известно, как именно организована их работа. Одним из путей решения этого вопроса является изучение взаимодействий между структурами мозга и, в частности, выявление основных характеристик их перестроек, лежащих в основе обеспечения исследуемой деятельности.

Настоящий доклад посвящен нашим последним результатам целенаправленных исследований системной организации мозговых систем обеспечения целенаправленной деятельности, которые проводились в условиях действий, отличающихся по сложности их реализации. Установлено, что широко распространенный в функциональной томографиче-

ской нейровизуализации подход, в соответствии с которым при увеличении нейрональной активности структуры мозга судят о более активном ее вовлечении в обеспечение текущей деятельности, что, как следствие, предполагает усиление ее взаимодействий с другими звеньями вовлекаемой системы, не является единственным возможным: продемонстрированы и другие варианты соотношений показателей локальной активности и дистантных взаимодействий мозговых зон. Впервые показано, что снижение BOLD-сигнала, отражающего уровень нейрональной активности, не обязательно отражает выключение данной структуры из системы взаимодействующих звеньев вовлекаемых нейрональных систем. В определенных условиях, на фоне снижения показателей нейрональной активности может наблюдаться увеличение функциональной роли дистантных взаимодействий между работающими структурами мозга. Равно, как и увеличение локальной активности вовлекаемой структуры мозга может сопровождаться ослаблением ее дистантных взаимодействий. Полученный результат демонстрирует универсальность принципа динамической организации мозговых систем, впервые сформулированного при изучении импульсной активности нейронов (Медведев, 1987; Медведев, Пахомов, 1989) – эффект независимости функциональных взаимодействий от характера локальной активности проявляется в масштабе всего мозга. Также было показано, что сам по себе фактор сложности не оказывает основного влияния на системную организацию мозговых систем обеспечения целенаправленной деятельности. Характер реорганизации функциональных взаимодействий между вовлекаемыми в обеспечение целенаправленной деятельности структурами мозга определяется не сложностью реализации деятельности как таковой, а способом достижения ее цели. А обнаруженная вариативность соотношений уровней нейрональной активности структур мозга и их дистантных взаимодействий отражает изменчивость функциональной специализации отдельных звеньев нейрональных систем. Выявленные сценарии соотношений локальной активности и дистантных взаимодействий вовлекаемых мозговых структур расширяют представления о системной организации мозговых систем обеспечения целенаправленной деятельности.

Исследования, проводившиеся в рамках данной работы, осуществлялись при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 16-18-00040, № 16-18-00041).

*Киреев Максим Владимирович
Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой РАН
Санкт-Петербург
E-mail: max@ihb.spb.ru*

Влияние блокатора NO-синтазы L-NAME на гипоксический вентиляторный ответ под действием интерлейкина-1 β

А. А. Клиникова, Г. А. Данилова

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

Известно, что системный уровень основного провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (IL-1 β) увеличивается при многих респираторных заболеваниях, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких и сонное апноэ. В предыдущих исследованиях было показано, что IL-1 β подавляет вентиляторный гипоксический ответ через простагландин-зависимые пути. Однако механизмы, с помощью которых IL-1 β ослабляет дыхательный хеморефлекс, до сих пор не ясны и могут задействовать множественные воспалительные молекулы. Целью настоящего исследования было изучить гипотезу о том, что способность IL-1 β снижать гипоксический вентиляторный ответ также может опосредоваться NO-зависимыми путями.

Эксперименты проводились на трахеостомированных, анестезированных крысах. Был использован блокатор NO-синтазы L-NAME, препятствующий образованию в организме оксида азота. Ингибитор вводили в хвостовую вену в количестве 10 мг/кг, разведенных в 2 мл физиологического раствора за 10 минут до введения интерлейкина. ИЛ-1 β вводили в хвостовую вену в количестве 500 нг, разведенных в 1 мл физиологического раствора. Вентиляторный ответ измеряли с помощью техники возвратного дыхания гипоксической газовой смесью до введения L-NAME и ИЛ и через 40 минут после. Контрольные измерения проводились путем введения 1 мл физиологического раствора (плацебо). Все процедуры для животных проводились в соответствии с этическими принципами Директив Европейского Совета 86/609 / ЕЕС.

Мы обнаружили, что повышение уровня IL-1 β в крови ослабляет вентиляторный ответ на гипоксию. Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение в величине прироста респираторных параметров почти в 2 раза. Прирост минутного объема дыхания снизился с $10,4 \pm 3,02$ до $4,06 \pm 0,86$ мл мин⁻¹ мм рт. ст.⁻¹ (-61%) через 90 мин после введения ИЛ-1 β ($p < 0,05$). Величины прироста дыхательного объема и среднего инспираторного потока также уменьшились с $0,074 \pm 0,02$ до $0,039 \pm 0,01$ мл мм рт. ст. (-45%, $p < 0,05$) и от $0,36 \pm 0,07$ до $0,2 \pm 0,04$ мл с⁻¹ мм рт. ст.⁻¹ (-46%, $p < 0,05$), соответственно. Предварительное введение L-NAME значительно снижало эти эффекты ИЛ-1 β . Таким образом, NO-зависимые механизмы могут быть вовлечены в ослабление вентиляторного ответа на гипоксию, вызванную повышением системного уровня IL-1 β .

*Клиникова Анна Андреевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: anutka_not91@mail.ru*

Изменения микрофлоры кишечника при хронической алкогольной интоксикации как предшественник нарушения регуляции системы инкретинов

Л. П. Кнышова, С. В. Поройский, Е. И. Морковин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр

Введение. Одним из потенциальных звеньев, ведущих к эндогенной интоксикации при хроническом употреблении этанола, может стать нарушение микробной флоры кишечника. Известно, что сахаролитическая кишечная микрофлора посредством ферментации клетчатки способствует образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые усиливают инкретиновый ответ на прием пищи [1]. Образующиеся под воздействием патогенной протеолитической микрофлоры продукты распада белков и аминокислот – индол, скатол и фенол, – помимо многих физиологических эффектов, активизируют кишечную перистальтику, что ухудшает всасывание питательных веществ. Нарушение микрофлоры кишечника способствует снижению количества КЦЖК и экспрессии рецепторов-сенсоров жирных кислот, лежащих в основе инкретинового пути, что может приводить к снижению секреции и продолжительности действия инсулина, вызывая нарушения углеводного обмена. Таким образом, дисбиоз кишечника может рассматриваться как важный этап патогенеза системных метаболических нарушений, требующих своевременной коррекции.

Цель – определить динамику изменений микрофлоры кишечника при экспериментальном моделировании хронической эндогенной алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 60 крысах-самцах линии Вистар массой 180–250 г (контрольная группа – 20, опытная – 40). Моделирование хронической алкогольной интоксикации проводилось с использованием 15%-го раствора этанола в качестве единственного источника жидкости [2, 3]. Мониторинг состояния животных и осмотр клеток проводился ежедневно в дневные часы, оценка состоя-

ния микрофлоры кишечника крыс производилась до начала эксперимента и на 40-е сутки по стандартным бактериологическим методикам.

Результаты. В ходе микробиологического исследования в опытной группе было выявлено достоверное повышение протеолитической микрофлоры на 3–4 порядка, включающей *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, гемолизирующую *E. coli*, сопровождавшееся сокращением сахаролитической микрофлоры – *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacterium spp.*, на 2–4 порядка. Отмечалось появление типичных представителей дисбиотических процессов – *Candida spp.* и *Proteus spp.* Данные изменения в экспериментальной группе сопровождались тенденцией ($p=0,079$) к учащению дефекации и достоверным увеличением потребления корма ($p<0,05$). Статистически значимых изменений в уровне глюкозы крови и массе тела выявлено не было.

Вывод. Хроническая алкогольная интоксикация в эксперименте сопровождается смещением состава биоценоза кишечника в сторону патогенной протеолитической микрофлоры, оказывающей влияние на систему инкретинов, что может рассматриваться как предиктор системных метаболических нарушений и требует дальнейшего изучения.

Литература:

1. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А. Роль микрофлоры кишечника, состава пищи, GPR41 и GPR43 рецепторов к короткоцепочечным жирным кислотам в энергетическом обмене позвоночных животных // Успехи физиологических наук, 2017, том 48, № 2, С. 141–153.
2. Кнышова Л. П., Поройский С.В., Яковлев А.Т., Морковин Е.И., Тарасов А.С. Критерии достоверности воспроизведения экспериментальной модели хронической алкогольной интоксикации // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016 №4 (52). С.48–52.
3. Кнышова Л.П., Поройский С.В., Яковлев А.Т., Морковин Е.И. Влияние экспериментальной хронической эндогенной алкогольной интоксикации на микрофлору кишечника // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 4 (60). С. 40–44.

Кнышова Лилия Петровна
Волгоградский государственный
медицинский университет
E-mail: knyshova-liliya@inbox.ru

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН и развитие системы ранней помощи детям и их семьям в России

Е. В. Кожевникова, Е. А. Огородникова

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

В 2017 году исполняется 25 лет с начала реализации первой в России и странах СНГ городской приоритетной медико-социальной программы «Абилитация младенцев», утвержденной Правительством Санкт-Петербурга в 1992 г. Ее инициаторами и руководителями стали специалисты в области слухового восприятия и физиологии речи из Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (ИФ РАН) профессор Л.А. Чистович и научный сотрудник Е.В. Кожевникова. Их обращение к проблемам раннего детства было связано как с опытом исследований, так и с необходимостью развития, отсутствовавшей в то время в России, системы оценки состояния слуха младенцев.

Научный подход и понимание важности ранней диагностики и необратимости последствий, обусловленных неоказанием своевременной помощи новорожденным, привели руководителей Программы к поиску комплексного решения проблем абилитации. Л.А. Чистович удалось сплотить вокруг данной тематики отечественных специалистов, зарубежных ученых и практиков из Швеции, США, Норвегии и Великобритании, получить поддержку общественных деятелей и представителей власти Санкт-Петербурга. В «команду» единомышленников включился целый ряд сотрудников из разных подразделений ИФ РАН – лабораторий физиологии зрения, слуха, движения, высшей нервной деятельности, кортико-висцеральной физиологии, группы прикладной математики и научной библиотеки. Итогом общей работы всех участников явилось учреждение Санкт-Петербургского Института раннего вмешательства (СПБИРАВ), первым директором которого стала Е.В. Кожевникова [1]. Уже на начальных этапах существования СПБИРАВ, его сотрудники совместно со специалистами ИФ РАН провели серьезное международное исследование характеристик речи матери, обращенной к ребенку, результаты которого сохраняют высокий уровень цитирования и в настоящее время [2]. Весомым результатом совместной работы становятся также: подготовка обзора научной литературы по аудиометрии младенцев и отработка скрининговых методов выявления нарушений слуха, законодательно закрепленных на территории Российской Федерации; разработка оригинальных методик оценки базовых зрительных функций у детей до 1.5 лет; создание первой в России Лекотеки (сейчас – отделение ранней помощи ГДОУ № 41); адаптация и стандартизация шкал оценки развития ребенка KID и CDI, долгое время остававшихся единственными в России нормированными шкалами для раннего возраста, освоение методик физической терапии и эрготерапии.

Опыт комплексного подхода и организации целостной межведомственной системы ранней помощи нашли отражение в создании так называемой Петербургской модели раннего вмешательства, получившей современное международное признание. На опыт Санкт-Петербурга, в значительной степени, опирается и Концепция развития ранней помощи в РФ на период до 2020 г., утвержденная Правительством РФ в 2016 г. Это открывает новые перспективы для разработки и реализации научно-обоснованных программ раннего вмешательства с участием специалистов ИФ РАН и его научно-образовательного центра «Биологические и социальные основы инклюзии». Обмен научным и практическим опытом, развитие междисциплинарных связей и консолидация знаний, включенные в планы его работы, направлены на улучшение качества жизни детей с нарушениями развития и их семей, системы сопровождения людей с особыми потребностями, обучения специалистов в области раннего вмешательства, медицины и образования, а также на привлечение молодых исследователей и волонтеров к работе в этой социально значимой области.

Литература:

1. Раннее вмешательство: вчера, сегодня, завтра. СПбИРАВ, 2008. 51 с.
2. Kuhl P., Andruski J., Chistovich I., Chistovich L., Kozhevnikova E., Ryskina V., Stolyarova E., Sundberg U., Lacerda F. Cross-language analysis of phonetic units in language addressed to infants. Science. 1997. Vol. 277. No 5326. P. 684–686.

*Кожевникова Елена Валерьевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: e.kozhevnikova@mail.ru*

Влияние спелеоклиматотерапии на уровень кортизола слюны детей 6–12 лет

О. В. Комиссарова, Е. В. Дорохов

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

В ходе работы нами было обследовано 64 практически здоровых ребенка в возрасте от 6 до 12 лет на базе БУЗ ВО «Сомовский санаторий для детей». Родителями или законными представителями детей было предоставлено письменное информированное согласие на участие их детей в исследовании. В информированное согласие была включена цель и методы, противопоказания к участию в исследовании и ожидаемый эффект воздействия спелеоклиматотерапии.

Обследование детей включало в себя определение уровня кортизола в слюне до и после спелеоклиматотерапии и анализ показателей вариабельности сердечного ритма. Исследование проходило в первой половине дня. Участники обследования были разделены на 2 группы по гендерному признаку. Каждая из этих групп была поделена на подгруппы по возрасту 6–8 и 9–12 лет. Курс спелеоклиматотерапии, в соответствии с методическими рекомендациями составлял десять сеансов продолжительностью один час в первой половине дня в одно и то же время, дети размещались в шезлонгах, в положении полулежа. Результаты проведенного исследования были статистически обработаны с помощью программного пакета «SPSS Statistics 20».

При анализе исходных показателей уровня кортизола в слюне у детей в возрастных группах 6–8 и 9–12 лет возрастных и гендерных различий нами не выявлено. По мнению ряда авторов (В.Г. Пинелис и соавт., 2009; Kiess и соавт.), уровень кортизола в слюне коррелирует с пубертатным развитием детей. У мальчиков и у девочек, начиная с 11 лет, наблюдается увеличение содержания кортизола в слюне.

При анализе исходных показателей вариационной пульсометрии индекс напряжения (ИН) у девочек 9–12 лет был достоверно ($p=0.008$) выше, чем у мальчиков этой же возрастной группы. Этот показатель отражает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. При стрессе или физической нагрузке показатели ИН могут возрастать в несколько раз.

После завершения курса спелеоклиматотерапии нами выявлена следующая динамика показателей уровня кортизола в слюне: у девочек и у мальчиков в возрасте 6–8 лет отмечалось достоверное снижение уровня кортизола в слюне. У девочек в возрасте 9–12 лет после прохождения курса спелеоклиматотерапии уровень кортизола в слюне снизился, а у мальчиков отмечалась тенденция к повышению этого показателя. При анализе показателей ИН у мальчиков 6–8 лет наблюдалось достоверное ($p=0,034$) снижение, и у девочек этого возраста имела тенденция к уменьшению этого показателя.

По результатам, полученным в ходе обследования детей, можно сделать вывод о том, что курс спелеоклиматотерапии способствует повышению адаптационных возможностей организма детского организма. Нами установлено, что у детей в возрасте 6–8 лет уровень кортизола в слюне и показатели ИН снижались после прохождения курса спелеоклиматотерапии. В дальнейшем можно рекомендовать использовать спелеоклиматотерапию для повышения общей неспецифической резистентности организма.

Литература:

1. Комиссарова О.В., Дорохов Е.В. Возрастные особенности вариабельности сердечного ритма детей в условиях санаторно-курортного лечения

с использованием спелеоклиматотерапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. № 3. Публикация 2–13.
2. Есауленко И.Э, Дорохов Е.В., Горбатенко Н.П., Семилетова В.А., Жоголева О.А. Эффективность спелеоклиматотерапии у студентов в состоянии хронического стресса //Экология человека. 2015. № 07.

*Комиссарова Ольга Валерьевна
Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
E-mail: ov-komissarova@yandex.ru*

Влияние хронического непредсказуемого стресса на эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированные индометацином

О. П. Комкова, Т. Т. Подвигина

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

Цель настоящей работы заключалась в исследовании влияния хронического чередующегося стресса на эрозивные повреждения слизистой оболочки желудка, индуцированные ульцерогенным фактором. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Доули массой около 250 г. За неделю до начала экспериментов крыс акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария: температура 20–22 °С, световой режим 12 часов : 12 часов (включение света в 08 часов, выключение в 20 часов), свободный доступ к воде и пище. В течение 14 дней крысы подвергались действию непредсказуемых стрессоров разной модальности (хронический чередующийся стресс): 1-й день – иммобилизация 1 час, 2-й день – реверсия света (день–ночь), 3-й день – иммобилизация 1 час при 6 °С, 4-й день – 3 минуты плавания при t воды 15 °С, 5-й день – 10 минут пребывания в темной комнате с мигающим светом, 6-й день – 24 часа без воды (с 9.00 до 9.00), 7-й день – ночь на мокрых опилках (12 часов), 8-й день – иммобилизация в вертикальном положении 30 минут, 9-й день – 24 часа без еды, 10-й день – 5 минут иммобилизации + пережатие хвоста, 11-й день – 5 минут плавания при t воды 23 °С, 12-й день – 30 минут качания, 13-й день – 10 минут обдувания вентилятором, 14-й день – 10 минут иммобилизации при 36 °С. Ульцерогенный стимул предъявлялся на 15-й день после 24-часового голода. В качестве ульцерогенного стимула был использован индометацин, 35 мг/кг (подкожно).

В каждом из экспериментов с использованием хронического стресса было 4 группы крыс: 1 – контрольная без хронического стресса, голода

и ulcerогенного стимула, 2 – подвергавшаяся действию хронического стресса, но без голода и ulcerогенного стимула (влияние хронического стресса самого по себе), 3 – контрольная без хронического стресса, но с 24-часовым голоданием и действием ulcerогенного стимула, 4 – подвергавшаяся действию хронического стресса, голода и ulcerогенного стимула. Через 4 часа после введения индометацина животных декапитировали. У всех крыс извлекали желудки, собирали пробы крови для определения уровня кортикостерона. Количественную оценку повреждений слизистой оболочки производили путем подсчета средней площади эрозий, приходящейся на один желудок в группе.

Чередующийся хронический стресс вызывал замедление прироста веса тела, но не изменял ни базальный, ни стрессорный уровень кортикостерона в крови крыс по сравнению с показателями контрольной группы. В случае ежедневного применения сильных непредсказуемых стрессорных воздействий не было обнаружено повреждающее действие хронического стресса самого по себе на слизистую оболочку желудка. Напротив, было показано его защитное влияние на образование эрозий в желудке, вызванных таким ulcerогенным фактором, как введение индометацина. Представленные в работе данные указывают на неоправданность представления о стрессе, даже хроническом, как об ulcerогенном факторе и, напротив, свидетельствуют в пользу его защитной природы.

Таким образом, полученные результаты показали, что хронический чередующийся стресс сам по себе не влиял на слизистую оболочку желудка, но оказывал на нее защитный эффект при использовании в качестве ulcerогенного стимула введение индометацина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-15-00790).

*Комкова Ольга Петровна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: olkomkova@yandex.ru*

Функциональные нейромаркеры здорового и больного мозга

Ю. Д. Кропотов, М. В. Пронина, В. А. Пономарев, Ю. И. Поляков
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

По современным представлениям, поведение формируется за счет реализации одной из множества существующих программ действий, хранящихся в распределенных корково-подкорковых нейронных сетях. В каждый момент времени происходит выбор программы, которая является оптимальной в конкретной ситуации. В головном мозге за это отвечает

система контроля действий, которая обеспечивает такие психологические операции, как планирование, выбор и подавление действия, детекцию конфликта между несколькими действиями. Предполагается, что при психических расстройствах происходит изменение работы этой системы, что приводит к нарушению контроля поведения.

Основной целью исследований, проводимых в нашей лаборатории, является изучение работы системы контроля действий в норме, и ее изменений при психических расстройствах. В качестве модели ситуации принятия решения в зависимости от внешних условий используется двухстимульный тест в парадигме Go/NoGo, который заключается в предъявлении пар изображений, после некоторых из которых нужно нажимать на кнопку (Go условие), а после других – воздерживаться от нажатия (NoGo условие). К вызванным потенциалам, зарегистрированным во время выполнения теста, применяется новый математический метод (Пономарев, Кропотов, 2013), который позволяет разложить вызванные потенциалы на компоненты, представляющие собой активность от различных источников в головном мозге, связанную с отдельными процессами. Недавнее исследование, проведенное в нашей лаборатории с несколькими модификациями Go/NoGo теста, в которых варьировались сочетания стимулов и инструкции для испытуемых, позволило выявить функциональное значение компонент вызванных потенциалов, отражающих процессы обработки зрительной информации и контроля действий.

Применение этой методики к данным пациентов с психическими расстройствами, такими как шизофрения, синдром нарушения внимания, депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и шизотипическое расстройство личности, дало возможность выявить специфические для каждого заболевания паттерны изменения компонент, связанных с процессами обработки зрительной информации и контроля действий. Это позволяет рассматривать компоненты вызванных потенциалов не только в качестве эффективного инструмента для изучения физиологических основ психических расстройств, но и в качестве потенциального диагностического критерия данных заболеваний.

Литература:

Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Уточнение локализации источников вызванных потенциалов в GO/NOGO тесте с помощью моделирования структуры их ковариации. // Физиология человека, 2013. – Т.39, №1. – С. 27–39.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10213).

*Кропотов Юрий Дмитриевич
Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой РАН
Санкт-Петербург
E-mail: yurykropotov@yahoo.com*

Роль медленных натриевых каналов в кодировании ноцицептивных сигналов: новые подходы к лечению хронической боли

Б. В. Крылов

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

В мембране ноцицептивного нейрона нами был обнаружен опиоидо-подобный рецептор, способный снижать потенциалочувствительность медленных натриевых каналов (NaV1.8), ответственных за кодирование болевых сигналов. В этом случае функцию трансдуктора выполняет Na,K-АТФаза, а не G-белки. Применение метода локальной фиксации потенциала и квантовохимических расчетов позволило установить, что молекулярный механизм лиганд-рецепторного связывания коеновой кислоты с указанным рецептором (рецептор-опосредованный механизм) осуществляется специфическим образом, указанный агент снижает эффективный заряд активационного воротного устройства каналов NaV1.8. Трансдуктор-опосредованный механизм, также ведущий к модуляции медленных натриевых каналов, может быть активирован низкими «эндогенными» концентрациями убаина, специфического блокатора Na,K-АТФазы. В этом случае, однако, действие указанного агента приводит к анальгетическому эффекту. Как коеновая кислота, так и «эндогенный» убаин взаимодействуют со своими мишенями в качестве кальциевых хелатных комплексов, что, в конечном итоге, приводит к снижению потенциалочувствительности каналов NaV1.8. Результаты доклинических исследований показали, что коеновая кислота обладает сильным анальгетическим действием, не вызывая при этом негативных побочных эффектов. Ее использование в качестве действующей субстанции нового лекарственного средства оказалось успешным: отчет о клиническом исследовании безопасности и фармакокинетики утвержден ФГУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора РФ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00677).

Крылов Борис Владимирович

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: krylov@infran.ru

Исследование взаимодействия между электрической и паракринной функциями: на примере нейросекреторного нейрона Ретциуса медицинской пиявки

А. А. Лактионова, С. С. Сергеева

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

Нейрон Ретциуса (НР) медицинской пиявки, как известно, является типичной нейросекреторной клеткой. Как нервная клетка НР, принимая электрический сигнал, обрабатывает его и передает клеткам-мишеням синаптическим путем, выделяя нейромедиатор серотонин. Как секреторная клетка НР выделяет серотонин из сомы путем диффузии во внеклеточное пространство ганглия. Этот пул серотонина оказывает как тормозное, так и возбуждающее действие, зависящее от типа рецепторов на мембране клеток-мишеней. Исследование взаимодействия этих двух функций при синаптической активации нейроэндокринной клетки всегда привлекало внимание исследователей, поскольку имеет большое практическое и теоретическое значение.

Нами показано, что высокочастотное синаптическое раздражение НР вызывает развитие тормозной нейрофизиологической реакции привыкания (Сергеева, 1994). В то же время известно, что схожее раздражение приводит к активации нейросекреции, инициированной повышенной концентрацией Ca^{+2} в клетке, при этом секреция не наблюдается во время низкочастотного раздражения (De-Miguel et al, 2012).

Задачей настоящей работы было показать, можно ли объяснить реакцию привыкания НР к высокочастотной синаптической активации аутоотторможением, то есть, может ли серотонин, выделяемый НР в межклеточное пространство ганглия, оказать тормозное влияние на его импульсную активность.

Исследование проводили на 2-летних медицинских пиявках, выращенных на «КНМ Биофабрика», Санкт-Петербург. Импульсную активность НР исследовали внеклеточным микроэлектродным методом. Определяли частоту импульсной активности (ИА), амплитуду и длительность потенциалов действия при активации нейрона частотами от 0.5 до 10 Гц. Для того, чтобы заблокировать поступление Ca^{+2} в нейрон заменяли стандартный раствор Рингера для пиявок на раствор, не содержащий Ca^{+2} . Во второй серии экспериментов в раствор Рингера для пиявок добавляли блокатор Са-каналов L-типа нимодипин.

Обнаружено, что частота ИА нейронов при синаптической активации находится в определенной корреляционной зависимости от частоты раздражающих стимулов. В контроле при низкочастотной активации НР генерирует спайк на каждый раздражающий стимул. При увеличении частоты активации развивается реакция привыкания.

Инкубация НР в бескальциевой среде приводит к незначительному, но достоверному понижению амплитуды спонтанного спайка с 49.2 ± 1.01 мкВ в контроле до 38.3 ± 1.44 мкВ. Частота спонтанной ИА достоверно увеличивается с 0.17 ± 0.03 имп/с в контроле до 0.33 ± 0.06 имп/с. Синаптическая активация нейрона частотами от 7 до 10 Гц не вызывает привыкания, клетка отвечает потенциалом действия на каждый раздражающий стимул.

Инкубация НР в растворе нимодипина приводит к достоверному понижению амплитуды спонтанного спайка с 47.5 ± 5.1 мкВ в контроле до 34.0 ± 6.3 мкВ. Частота спонтанной ИА достоверно снижается с 0.2 ± 0.01 имп/с в контроле до 0.13 ± 0.06 имп/с. Синаптическая активация нейрона частотами от 7 до 15 Гц также не вызывает привыкания.

Таким образом, наши опыты показывают, что блокада поступления Ca^{+2} в клетку при генерации ПД тормозит развитие нейрофизиологической реакции привыкания. Данные эксперименты демонстрируют наличие отрицательной обратной связи между секреторной активностью и электрогенезом нейрона Ретциуса.

Литература:

1. Сергеева С.С. Изменение характера импульсной активности нейронов Ретциуса при возрастании частоты его синаптической активации. Журнал ВНД. 1994. № 6, вып. 44, с.1144–1147.

2. De-Miguel F.F., Santamaría-Holek I., Noguez P., Bustos C., Hernández-Lemus E., Rubí J.M. Biophysics of active vesicle transport, an intermediate step that couples excitation and exocytosis of serotonin in the neuronal soma. PLoS One. 2012, 7(10):e45454. doi: 10.1371/journal.pone.0045454. Epub 2012 Oct 3.

Лактионова Александра Александровна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: lacsasha@mail.ru

Влияние пространственно-частотных характеристик текста на движения глаз в процессе чтения

А. М. Ламминпия

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

В процессе чтения работа зрительной системы определяется деятельностью зрительных каналов, настроенных на выделение разных участков видимого пространственно-частотного диапазона. *Цель исследования* – изучить характеристики движений глаз в зависимости от оптических свойств текста и выяснить роль основных каналов зрительной системы при чтении. Тексты, использованные в качестве стимулов, были подвергнуты

вейвлетной фильтрации в разных участках видимого пространственно-частотного диапазона. Установлена прямая корреляция времени прочтения текста с количеством фиксаций взора. С ростом количества фиксаций взора уменьшается количество захватываемых за фиксацию печатных знаков. Время прочтения текста с увеличением степени разрушения текста до определенного момента равномерно растет, затем текст становится сложнее для чтения и время прочтения снижается. Аналогичная ситуация наблюдается при рассмотрении зависимости количества фиксаций от степени разрушения текста. Длительность фиксаций равномерно возрастает с ростом степени разрушения текста. Количество фиксаций и саккад в единицу времени остается неизменным в соответствии с принципом автоматии саккад (Филин, 2002). При переходе от простых условий чтения текста к сложным наблюдается укорочение саккад и удлинение времени фиксаций, что обеспечивает лучшее качество анализа текста. Паттерн движений глаз, характерный для чтения, разрушается пропорционально росту размера вейвлетного элемента. При размытии текстов парвоцеллюлярная система получает недостаточно информации для эффективной работы – и именно магноцеллюлярная система определяет в этом случае стратегию движений глаз. Бур и Мороне (Burr, Morrone, 1994, 2006) показали, что во время саккадического движения подавляется работа магноцеллюлярной системы, тогда как парвоцеллюлярная система продолжает работать. Поэтому, исходя из полученных данных, можно предположить, что как при чтении обычного текста, так и размытого вейвлетной фильтрацией, именно магноцеллюлярная система определяет стратегию движений глаз при чтении. Установлены пространственно-частотные характеристики наблюдаемых изображений, обеспечивающие совершенно уникальный тип движения глаз – сканирования строк текста. Эффективная работа с текстом возможна лишь при наличии и преобладании пространственных частот в диапазоне от 3 до 8 *цикл/град*. Снижение доли высоких пространственных частот и преобладание пространственных частот до 2,5–3 *цикл/град* приводит к тому, что парвосистема, чувствительная к высоким пространственным частотам, получает недостаточно информации для эффективной работы, но под влиянием инструкции читатель продолжает сканирование еще присутствующих строк, сохраняя внешне сходный с чтением паттерн движений глаз.

Литература:

- Филин В.А. Автоматия саккад. – М.: Изд-во МГУ, 2002. – 240 с.
- Burr D.C., Morrone M.C., Ross J. Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements // *Nature*. – 1994. – Vol. 371. – P. 511–513.
- Burr D.C., Morrone M.C. Perception: transient disruptions to neural space-time// *Curr. Biol*. – 2006. – P. 847–849.

Линии крыс с высоким и низким порогами возбудимости нервной системы различаются по поведению ныряния в водном лабиринте Морриса

А. С. Левина, А. И. Вайдо

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

Возбудимость как конститутивная характеристика нервной системы играет роль как в общей картине, так и в проявлении отдельных тонких особенностей поведения животных и их реакций на различные ситуации.

Целью данной работы было рассмотреть такой параметр, как поведение ныряния, в ходе пространственного обучения крыс двух модельных линий, контрастно различающихся по пороговому уровню возбудимости нервной системы, в водном лабиринте Морриса.

Объектом исследования служили крысы линий с высоким («ВП», 2,85 В) и низким («НП», 0,90 В) порогами возбудимости нервной системы (низковоозбудимые и высоковозбудимые соответственно), селектированных на основе аутбредной популяции Wistar в Лаборатории генетики высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Для оценки поведения ныряния регистрировали проявления трёх его вариантов:

- 1) глубокие нырки (с полным уходом животного под воду);
- 2) неглубокие подныривания (погружение под воду головы и грудной клетки);
- 3) погружение только головы под воду.

Соотношения числа животных двух линий, демонстрировавших и не демонстрировавших в течение эксперимента каждый из вышеуказанных видов поведения, сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса. Статистически достоверными считали различия с $p < 0,05$.

Было обнаружено, что спонтанное ныряние характерно для крыс линии НП в отличие от второй – высокопороговой – линии. Было показано, что доля крыс, демонстрирующих первые две формы поведения ныряния, в линии НП значительно превышает аналогичную долю в линии ВП. Особенно это различие заметно по глубоким ныркам, которые демонстрировали 36% выборки крыс линии НП и всего 5% выборки крыс линии ВП при объё-

мах выборок в 81 и 78 животных соответственно. Крысы линии НП в достоверно большей степени проявляли и менее выраженную форму поведения ныряния – неглубокие подныривания у поверхности воды: в то время как только 15% крыс линии ВП демонстрировали эту форму поведения, в линии НП их доля составляла 33%. По доле животных, демонстрировавших погружение только головы под воду, линия НП также доминировала, но здесь различие уже не являлось статистически значимым. Данные формы поведения проявлялись у крыс преимущественно в первые 1–2 дня пятидневного эксперимента, когда они ещё не были знакомы с пространством и/или не помнили положение платформы. Периодически, однако, крысы НП совершали нырки уже после того, как забирались на платформу. Во время нырков у крыс не наблюдалось заметных нарушений двигательной координации.

Опираясь на сведения из литературы о том, что такой тип поведения может быть результатом особенностей передачи возбуждения в префронтальной коре головного мозга и вытекающих из них импульсивных или компульсивных реакций, либо нарушения планирования стратегии, мы рассматриваем вероятную роль особенностей функционирования NMDA-рецепторов или иных звеньев, обеспечивающих кальциевый сигналинг, в префронтальной коре крыс линии НП.

*Левина Анна Сергеевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: anna.avia@gmail.com*

Нейрохирургия как прикладная нейрофизиология

Б. Л. Лихтерман

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Основоположники нейрохирургии рассматривали новую специальность как разновидность прикладной нейрофизиологии. Например, Гарвей Вильямс Кушинг (Harvey Williams Cushing, 1869–1939) с ноября 1900 года по март 1901 года вместе с физиологом Карлом Гуго Кронекером исследовал регуляцию артериального давления на уровне ствола мозга при повышении внутричерепного давления (так называемый «рефлекс Кушинга»). Лабораторные эксперименты наложили неизгладимый отпечаток на стиль Кушинга. Как отмечал в некрологе Кушинга Джеффри Джефферсон, «он (Кушинг – Б.Л.) лечил своих больных и описывал свой опыт в журналах как если бы речь шла о физиологическом эксперименте на челове-

ке». Основоположник французской нейрохирургии Кловис Венсан (Clovis Vincent, 1879–1947) писал, что «нейрохирургия – это не просто искусство удаления опухолей мозга, но также способ точно узнать функции человеческого мозга» [1]. Схожих взглядов придерживался один из пионеров советской нейрохирургии Николай Нилович Бурденко (1876–1946): «Для нас является принципом, что операция должна идти с точностью апробированного физиологического опыта, особенно в отношении операции без витальных показаний» [2]. По словам Бурденко, «может быть, ни одна из клинических дисциплин не дает таких возможностей, как нейрохирургия, в смысле осуществления директив партии и правительства – стремиться к созданию физиологии человека». Операция есть эксперимент, основанный на безвредности того или иного вмешательства, апробированного целым рядом поколений, но недостаточно обоснованный физиологической базой. С другой стороны, считает Бурденко, мы знаем очень много ценных положений в физиологии, но не знаем их проверки на человеке. Отсюда его желание сотрудничества с Институтом экспериментальной медицины, который был создан ради изучения физиологии человека на самом человеке. Примером внедрения идей И.П. Павлова в клиническую медицину, началом синтеза клиники и физиологии служит работа ленинградских хирургов [2]. На сессии Нейрохирургического совета приглашались ведущие физиологи, такие как Л.А. Орбели и П.К. Анохин. Директор Ленинградского нейрохирургического института, профессор А.Л. Поленов ставил знак равенства между клиническим и лабораторным экспериментом. В качестве примера клинических экспериментов он приводит операции на симпатической нервной системе. Ввиду того, что подобного рода операции безопасны, эти «эксперименты» в клинике следует признать вполне законными, если они строго обоснованы теоретическими предпосылками и если они не имеют чисто экспериментального характера и производятся с согласия больного. «Только эксперименты в нейрохирургической клинике могут способствовать прогрессу наших знаний в области физиологии нервной системы человека», – резюмирует А.Л. Поленов [3]. Эта идея получила свое дальнейшее развитие в функциональной и стереотаксической нейрохирургии.

Литература:

1. Лихтерман Б.Л. Нейрохирургия: становление клинической дисциплины. – М., 2007. – 312 с.
2. Бурденко Н.Н. Путь нейрохирургии за 20 лет, ее настоящее и перспективы. // *Вопр. Нейрохир.* – 1937. - Т. 1, № 2–3. – С.3–15.
3. Поленов А.Л. Эксперимент в нейрохирургической клинике // *Вопр. Нейрохир.* – 1946. – № 1. – С.3–8.

*Лихтерман Болеслав Леонидович
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
E-mail: lichterman@hotmail.com*

Физиологические основы патогенеза спинальной мышечной атрофии 2-го типа: индивидуальный подход к фармакокоррекции заболевания

Е. В. Лопатина^{1,3,4}, М. Г. Соколова², А. В. Кипенко^{1,3}, Н. А. Пасатецкая^{1,3}, В. А. Пенниайнен¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ³Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, ⁴Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Санкт-Петербург

Проблема редких орфанных болезней особенно актуальной является для неврологии, педиатрии и клинической генетики детского возраста. По данным EURORDIS (Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями) более 75% редких наследственных болезней манифестируют в раннем возрасте, в 65% случаев приводят к тяжелым инвалидирующим расстройствам. В 80% случаев при этих болезнях страдает нервная система. Основой данного исследования является изучение тонких физиологических особенностей патогенеза спинальной мышечной атрофии (СМА), с целью использования полученных данных в клинических условиях для повышения качества жизни пациентов и стабилизации картины заболевания.

Цель исследования: Исследовать возможный вклад системы NO в патогенез спинальной мышечной атрофии 2-го типа в опытах *in vitro*.

Нейродегенеративную патологию моделировали введением в культуральную среду плазмы пациентов с установленным диагнозом СМА 2-го типа. В части экспериментов в культуральную среду экспериментальных чашек наряду с сывороткой крови добавляли препарат РГПУ-260 в концентрациях 10^{-7} либо 10^{-5} М. Субстанция предоставлена Волгоградским государственным медицинским университетом. РГПУ-260 в диапазоне концентраций от 10^{-4} до 10^{-11} М на рост нейритов сенсорных нейронов не влиял.

Сыворотка крови 6 больных СМА 2-го типа в разведениях 1:2, 1:10, 1:50 полностью блокировала рост нейритов сенсорных нейронов спинальных ганглиев 10–12-дневных куриных эмбрионов. В разведении 1:70 сыворотка крови ингибировала рост нейритов в среднем на 25%. При разведении 1:100 сыворотка крови на рост нейритов не влияла. При культивировании эксплантатов спинальных ганглиев в питательной среде, содержащей сыворотку крови больных СМА 2-го типа в разведении 1:70 и РГПУ-260 (10^{-5} М) обнаружено достоверное устранение нейрит-ингибирующего действия сыворотки. Нейропротекторное действие РГПУ-260 зависело от дозы. В концентрации 10^{-7} М препарат нейрит-ингибирующее действие сыворотки не устранял. Проведенные исследования показали,

что сыворотка крови больных СМА 2-го типа ингибирует рост нейритов сенсорных нейронов спинальных ганглиев дозозависимо. В присутствии РГПУ-260, повышающего активность эндотелиальной NO-синтазы, в концентрации (10^{-5} М) нейрит-ингибирующий эффект сыворотки крови не наблюдался. Таким образом, в модельных условиях обнаружены нейропротекторные эффекты системы NO, опосредуемые, по-видимому, изменением активности эндотелиальной NO-синтазы.

Работа поддержана гос. контрактом № 14411.2049999.19.050.

Лопатина Екатерина Валентиновна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: evlopatina@yandex.ru

Влияние полиморфизма гена *Tas1r3* на потребление сладкого у межлинейных гибридов мышей

Е. А. Лукина, В. О. Муровец, В. А. Золотарев
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН Санкт-Петербург

Восприятие сладкого вкуса еды является важнейшим фактором, определяющим ее потребление, в том числе и чрезмерное. Установлено, что наследственные различия в потреблении сладких веществ в значительной мере связаны с полиморфизмом гена *Tas1r3*, кодирующего T1R3-субъединицу рецептора сладкого вкуса. Известные аллельные варианты данного гена у мышей фенотипически характеризуются разным уровнем предпочтения сахара. Ранее нами (Муровец с соавт., 2010; Murovets et. al, 2015) было показано, что делеция гена *Tas1r3*, кодирующего белок T1R3, снижает потребление сахарозы и этанола, а также нарушает толерантность к глюкозе, усиливает резистентность к инсулину. Поскольку пищевое потребление сладких веществ имеет сложную генетическую структуру, точное экспериментальное обоснование эффекта полиморфизма *Tas1r3* по отношению к остальному генотипу остается актуальным.

Задачей исследования была верификация новой модели для изучения полиморфизма гена *Tas1r3*, основанной на сравнении реакций вкусового предпочтения сладких веществ гибридами мышей первого поколения (F1), полученных от скрещивания самцов линии 129P3/J (носитель рецессивной аллели рецептора сладкого вкуса *SacD*) с самками линии C57BL/6 (доминантная аллель *SacB*), либо линии нокаутной по данному гену, C57BL/6–*Tas1r3*KO (*SacO*). Полученные гибриды *SacD/B* и *SacD/O* при идентичном фоновом генотипе различались только набором аллелей *Sac*. Для контроля эффекта гаплонедостаточности использовались F1 гибриды

SacB/0 от скрещивания самцов B6 с самками *Tas1r3* ген-нокаутов, которых сравнивали с родительской линией B6 (B6-*SacB/B*).

В тестах краткого доступа (ТКД) и 48-часового произвольного выбора из 2-х растворов (2-БТ) показано, что животные *SacD/B* в сравнении с *SacD/0* демонстрируют повышенное потребление и предпочтение низких концентраций сахарозы (1–4%) и высоких концентраций сахарозаменителей (сахарината Na, сукралозы и ацесульфама K). Контроль эффекта гемизиготности показал слабые проявления гаплонедостаточности при длительном потреблении в 2-БТ низких, но не высоких концентраций сахарозы и сахара. Таким образом, влияние полиморфизма *Sac* на предпочтение сладких веществ обнаруживается в диапазоне низких концентраций сахарозы, либо высоких концентраций некалорийных сахарозаменителей, что соответствует известным данным о концентрационной зависимости реакций чувствительных и малочувствительных к сладким веществам инбредных линий мышей, а также 129.B6-*Tas1r3* конгенной линии в сравнении с родительской линией 129.

Основываясь на полученных данных, мы полагаем, что F1-гибриды *SacD/B* и *SacD/0* являются адекватной моделью для оценки влияния полиморфизма гена *Tas1r3* на потребление и предпочтение сахарозы и некалорийных подсластителей при использовании ТКД.

Литература:

1. Муровец В.О., Золотарев В.А., Бачманов А.А. Роль локуса *Sac* в формировании вкусового предпочтения алкоголя у инбредных линий мышей // Докл. Акад. Наук. – 2010. – т. 432. № 3. – С. 420–422.

2. Murovets V. O., Bachmanov A. A., Zolotarev V. A. Impaired Glucose Metabolism in Mice Lacking the *Tas1r3* Taste Receptor Gene // PLoS ONE. 2015. V. 10. N 6. P. e0130997.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-04-08671).

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

Моделирование и анализ сверточных нейронных сетей для задачи распознавания текста на естественных изображениях

Е. Ю. Малахова

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

Чтение является неременной составляющей повседневной жизни человека. В данной работе мы уделяем внимание задаче обработки естественных изображений, подобных тем, что встречаются человеку ежедневно. В качестве архитектуры для моделирования были выбраны сверточные нейронные сети, для которых было показано сходство начальных этапов обработки (первый–второй сверточные слои) с функциями обработки изображений, осуществляемыми в первичной зрительной коре, такими как выделение ориентации линий, цветовых градиентов и т.д. По активациям нейронов в более глубоких слоях искусственной нейронной сети оказалось возможным предсказывать ответ нейронов нижней височной коры, отвечающей за работу с более абстрактными образами [Cadieu, C.F., et al., 2014].

Нами проделана работа по моделированию и обучению сверточных нейронных сетей для задачи выделения областей естественных изображений, содержащих текстовую информацию, а также дальнейшее изучение репрезентации текстовой информации в искусственных сетях. Для выполнения задачи было реализовано 2 модели нейронных сетей: модель, осуществляющая классификацию изображений по бинарному признаку (наличие–отсутствие текста); модель, осуществляющая семантическую сегментацию изображения. В качестве обучающего набора данных использовался «textDisdataset» [Zhang, C. et al., 2015], содержащий 15302 изображения, собранных из Интернета.

Модель для бинарной классификации позволяет определить наличие текста на фотографии с точностью 87.2%. На основе данной модели была осуществлена визуализация работы отдельных нейронов [Yosinski, J. et al., 2014], при выполнении задачи определения наличия текста на изображении. Для каждого нейрона сети, начиная с первичных сверточных слоев и до глубоких полносвязных слоев, были подобраны фрагменты изображений, вызывающих максимальный ответ и позволяющих оценить его кривую настройки. Модель для семантической сегментации определяет категорию для каждого пикселя исходного изображения. Данная сеть позволяет выделять области, содержащие текстовую информацию.

Результаты анализа позволяют заключить о сходстве начальных этапов работы искусственных нейронных сетей с процессами, происходящими в первичной зрительной коре, как и было показано ранее. Нейроны более высоких слоев аккумулируют информацию не столько о конкретном текстовом представлении, сколько о визуальной схожести контекста, что делает некорректным сравнение данного уровня обработки с обла-

стью visualwordformarea (VWFA), предположительно вовлеченной в процесс идентификации букв и слов из более низкоуровневой информации.

Литература:

1. Cadieu, C. F., et.al. (2014, 12). Deep Neural Networks Rival the Representation of Primate IT Cortex for Core Visual Object Recognition. PLoSC omputBiolPLoSComputationalBiology, 10(12). doi:10.1371/journal.pcbi.1003963
2. Yosinski, J., et. al. (2015). Understanding neural networks through deep visualization. arXiv preprint arXiv:1506.06579.
3. Zhang, C., etal. (2015, 08). Automatic discrimination of text and non-text natural images. 2015 13th International Conference on Document Analysis and Recognition (ICDAR). doi:10.1109/icdar.2015.7333889.

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

Обучение в системах искусственного интеллекта

Р. О. Малашин

Национальный исследовательский институт информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург

Исторически наиболее успешные алгоритмы автоматического принятия решения базировались на знаниях об окружающем мире, заложенными в них человеком в явном виде. Примером могут быть системы сопоставления аэрокосмических снимков. Тем не менее, создание более сложных систем (а тем более сильного искусственного интеллекта) становится практически (и даже теоретически) неразрешимой проблемой без предоставления возможности алгоритму самостоятельно извлекать информацию в процессе обучения.

На настоящий момент наиболее успешным средством интеллектуального анализа изображения, звука и других данных являются искусственные нейронные сети (ИНС). Тем не менее, необученная нейронная сеть представляет собой не алгоритм, а лишь «спецвычислитель», причем, как правило, значительно более слабый, чем обычный компьютер. Однако в отличие от классических компьютеров и программ, ИНС способны автоматически настраивать веса нейронных связей посредством предварительного анализа исходных данных. В результате такие вычислители могут самостоятельно формировать сложные алгоритмы принятия решения. Наиболее распространённый подход к обучению обосновывается лишь с точки зрения математики, однако некоторые его модификации [1] позволяют провести аналогии с известными данными о строении мозга. Архи-

текстура сетей варьирует от задачи к задаче. Например, сверточные нейронные сети, предназначенные для анализа изображений, моделируют ганглиозные клетки сетчатки глаза, простые и сложные клетки стриарной коры. Оправданными с физиологической точки зрения являются рекуррентные ИНС, так как они позволяют задействовать механизмы обратных связей, хотя и усложняют обучение. Некоторые успешные модификации сверточных сетей [2] можно рассматривать как имитацию обратных связей за счет передачи немодифицированной информации на следующий нейронный слой.

В решении отдельных задач (например, в распознавании некоторых специфичных зрительных стимулов в условиях естественной изменчивости) ИНС уже сейчас превосходят возможности человека. Дальнейшее совершенствование, вероятно, должно быть направлено на создание системы, обучающейся последовательному использованию отдельных натренированных нейронных модулей в качестве «инструментов». Такая постановка позволит преодолеть проблему «начальной инициализации», а поскольку правильный выбор нужного алгоритма является не менее сложной задачей, чем создание самих алгоритмических элементов, то она также может привести к интересным и нетривиальным результатам. Как и при создании ИНС, знания о строении центральной нервной системы в этом случае могут оказаться чрезвычайно полезными.

Литература:

1. Srivastava N, Hinton G., Krizhevsky A. et al. Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting // Journal of Machine Learning Research 15. 2014. P. 1929–1958
2. He K., Zhang X., Ren S., Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition // arXiv:1512.03385

Малашин Роман Олегович

*Национальный исследовательский институт
информационных технологий, механики и оптики
Санкт-Петербурга*

E-mail: malashinroman@mail.ru

Роль серотонинергической системы медиальной префронтальной коры головного мозга крыс в генерализации условно-рефлекторной реакции страха

О. Э. Марчук

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

Исследования последних лет показали, что медиальная префронтальная кора (мПК) вовлечена в регуляцию генерализации условно-рефлекторной реакции страха (УРС – модель страха), но роль серотонинергической нейротрансмиссии мПК в этой регуляции ранее не изучалась. *Цель работы* заключалась в изучении изменений выброса серотонина в мПК во время выработки УРС (сочетание условного сигнала (CS+) и неизбежного болевого раздражения в камере А), при ее реализации (предъявление (CS+) в камере А без болевого раздражения) и во время дифференцировки (предъявление дифференцировочного сигнала (CS-), не ассоциируемых с болевым раздражением, в камере Б – тест на генерализацию УРС), а также выяснения взаимосвязи этих показателей с поведенческими проявлениями страха (замирание) в ходе этих тестов. Работа выполнена на крысах-самцах линии Спрег-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Было показано, что выработка УРС приводит к длительному подъему уровня серотонина в мПК. Такие изменения не наблюдались у крыс контрольной группы (те же процедуры, но без болевого раздражения). Введение в мПК во время выработки УРС флуоксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина (1 мМ, Sigma, США), значительно увеличивало этот показатель. Реализация УРС, проводимая через 24 часа после ее выработки (предъявление CS+ в камере А) вызывала выброс серотонина в мПК и значительное замирание животного ($84 \pm 5\%$). Предъявление этим же животным CS- в камере Б во время дифференцировочной сессии также сопровождалось выбросом серотонина, но меньшим замиранием животных ($54\% \pm 6\%$), что демонстрирует хорошую дискриминацию опасных и безопасных сигналов. Тестирование крыс через 48 часов после выработки УРС на проявления страха (замирание) в «опасной» камере А и в «безопасной» камере Б показало, что все крысы характеризовались высоким уровнем замирания в камере А. Однако уровень замирания в камере Б значительно варьировал у отдельных животных: крысы, демонстрировавшие во время выработки УРС высокий выброс серотонина в мПК, характеризовались высоким уровнем замирания в безопасной камере Б (то есть высокой генерализацией УРС на обстановочные стимулы), и наоборот, крысы с низким выбросом серотонина в мПК во время выработки УРС демонстрировали низкое замирание в камере Б (низкую генерализацию УРС).

Полученные в работе данные свидетельствуют, что выработка УРС сопровождается активацией серотонинергической системы мПК, которая, возможно, способствует генерализации УРС на обстановочные стимулы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ №16-04-00449.

Автор выражает благодарность научному руководителю д.б.н. Н.Б. Саульской.

Марчук Ольга Эдуардовна

Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: marolgaed@yandex.ru

Путешествие светлого пятна. Мозговое обеспечение высших функций

С. В. Медведев

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

Начиная с 90-х годов прошлого века в науке о мозге отмечается активной развитие технологии по наблюдению за активностью мозга – методов функциональной томографии. Появление методов позитронно-эмиссионной и функциональной магнитно-резонансной томографии открыло новые возможности в отслеживании изменений функциональной активности мозга сразу во всем его объеме. Тогда могло показаться, что в непростых условиях того времени, отечественная физиологическая наука, а именно ее раздел, занимающийся физиологией мозга, рискует остаться позади в бурно развивающемся направлении томографической нейровизуализации. Однако оказалось, что благодаря имеющимся на тот момент и сохраненным к настоящему времени научным школам, мы до сих пор занимаем одни из лидирующих позиций в науке о мозге.

Одним из ярких примеров этому является предсказание И.П. Павлова о системном характере работы мозга, то что стало возможным продемонстрировать только с помощью передовых технологий получения и обработки нейровизуализационных данных: *«Если бы мы могли видеть систему возбуждений, распространяющуюся по коре бодрствующего животного (или человека), мы могли бы наблюдать движущееся концентрированное «световое пятно», перемещающееся по коре по мере перехода от одной деятельности к другой и олицетворяющее пункт оптимального возбуждения, без которого невозможно нормальное осуществление деятельности»*. В настоящий момент существующие технологии позволяют буквально наблюдать за перемещениями такого «светло-

го пятна» и выявлять закономерности нейрофизиологических процессов, которые лежат в основе его формирования.

Изучая системную работу мозга, мы можем не только выявлять такие «системы возбуждений», но и исследовать ее организацию. В результате специальных исследований импульсной активности отдельных популяций ранее было установлено, что мозговые системы, состоящие из корковых и подкорковых звеньев принципиально динамичны. Для реализации любой деятельности, складывается определенная система взаимодействующих звеньев. При этом состав звеньев и характер связей между ними динамически меняется во времени, даже для внешне однообразной и монотонно реализуемой деятельности. Обнаруженный принцип динамичности получил развитие в недавних наших исследованиях взаимодействий структур мозга вовлекаемых в обеспечение текущей целенаправленной деятельности, которые проводились с помощью метода функциональной МРТ. Было показано, что в определенных ситуациях «светлое пятно», т.е. пункт оптимального возбуждения может и не перемещаться, но взаимодействия между структурами мозга обеспечивающие его формирование могут меняться. Полученные результаты выявили универсальность принципа динамической организации нейрональных систем мозга, который проявляется при анализе взаимодействий звеньев нейрональных систем как при изучении импульсной активности нейронных популяций, так и при изучении функциональной активности больших территорий мозга (отдельных структур мозга).

Экспериментальные данные, представленные в докладе, были получены в исследованиях, осуществлявшихся при поддержке Российского научного фонда (№ 16-18-00040, № 16-18-00041)

*Медведев Святослав Всеволодович
Институт мозга человека
им. Н. П. Бехтерева РАН.
Санкт-Петербург*

Проадифен и эконазол модулируют 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 трансэпителиального транспорта ионов. Арахидоновая кислота (АК) и её метаболиты выступают в качестве сигнальных молекул, участвую-

щих в процессах внутри- и внеклеточной сигнализации и обладающих широким спектром физиологических и патологических эффектов [1]. В эпителии почек и других реабсорбирующих эпителиях АК и ее производные участвуют в регуляции транспорта ионов и воды. Ранее нами было показано, что обработка кожи лягушки ингибиторами циклооксигеназ [2], а также 5- и 12-липоксигеназ [3] существенно снижает транспорт Na^+ в коже лягушки. Данные литературы также свидетельствуют о важной роли продуктов эпоксигеназного пути окисления АК в регуляции транспорта Na^+ в эпителиях различных типов. В связи с этим, представлялось целесообразным исследовать возможную роль эпоксигеназного пути окисления АК в регуляции транспорта Na^+ в коже лягушки. В экспериментах использовали эффективные блокаторы эпоксигеназ проадифен и эконазол.

Для регистрации вольт-амперных характеристик (ВАХ) кожи лягушки *Rana temporaria* 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 амилорид-чувствительный I_{SC} . Статистический анализ проводили с применением t -критерия Стьюдента. Данные представлены в виде $\bar{x} \pm s_x$.

Показано, что проадифен и эконазол подавляют транспорт Na^+ . При этом обнаружено, что ингибирующее влияние более выражено при приложении блокаторов к апикальной поверхности кожи лягушки. В среднем (по результатам 10 экспериментов) обработка кожи лягушки 100 мкМ проадифена вызывает снижение I_{SC} на 53.51 ± 8.36 или $30.74 \pm 4.28\%$, V_{OC} – на 47.79 ± 7.21 или $15.35 \pm 3.08\%$, а g_T – на 11.83 ± 3.14 или $13.69 \pm 3.34\%$, в случае приложения проадифена со стороны апикальной или базолатеральной поверхности кожи, соответственно. Обработка кожи лягушки 50 мкМ эконазола также подавляет транспорт Na^+ . Так, в среднем (по результатам 10 экспериментов) I_{SC} снижается на 55.83 ± 8.56 или $38.36 \pm 5.28\%$, V_{OC} – на 62.22 ± 12.35 или $52.41 \pm 9.03\%$, а g_T увеличивается на 18.93 ± 2.08 или $35.32 \pm 6.31\%$, при приложении эконазола со стороны апикальной или базолатеральной поверхности кожи, соответственно.

Таким образом, показано, что блокаторы эпоксигеназ эконазол и проадифен подавляют транспорт Na^+ в коже лягушки. Полученные данные свидетельствуют о важной роли продуктов эпоксигеназного пути окисления АК в регуляции транспорта Na^+ в коже лягушки.

Литература:

1. Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Курилова Л.С. Механизмы внутриклеточной сигнализации. – СПб.: Изд. СПбГУ. – 2003. – 208 с.
2. Крутецкая З.И., Мельникова А.В., Антонов В.Г., Ноздрачев А.Д. Ингибиторы циклооксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты подавляют

стимулирующее действие глутоксида на транспорт Na^+ в коже лягушки // ДАН. – 2013. – Т. 451. – N 2. – С. 236–238.

3. Мельницкая А.В., Крутецкая З.И. Роль липоксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты в регуляции глутоксидом транспорта Na^+ в коже лягушки // Международный Научный Институт «Educatio», Ежемесячный научный журнал. – 2015. № 1(8). – Ч. 1. – С. 128-131.

Мельницкая Анастасия Валерьевна
Санкт-Петербургский гос. университет
E-mail: avmelnitskaya@yandex.ru

Постнатальное развитие слоистой структуры наружного коленчатого тела кошки

Н. С. Меркульева

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, ИТБМ
Санкт-Петербургского государственного университета*

Наружное коленчатое тело (НКТ) является одним из важнейших зрительных таламических ядер. У кошки, из двух основных слоёв НКТ: А и А1, первое получает вход со стороны ипсилатерального, второе – контралатерального глаза, соответственно. Развитие слоёв НКТ и сегрегация ретинальных входов начинаются в позднем пренатальном периоде и продолжаются в постнатальном. Накопленные в последние годы данные указывают на существование определённых различий в структурно-функциональной организации двух слоёв НКТ, помимо очевидного несходства в источнике афферентации. При этом анализ особенностей динамики *развития* двух слоёв является крайне неполным. В данном исследовании, с использованием антител к: 1) селективному нейрональному маркёру клеточной дифференцировки NeuN, 2) парвальбумину, мы исследовали постнатальное развитие слоёв А и А1 НКТ у котят в возрасте от рождения (P0) до P122. Впервые была выявлена стратификация слоя А: продольное подразделение его на три части, примерно равные по толщине, у котят в возрасте 0–10 постнатальных дней. Центральные части слоёв, в отличие от краевых, были крайне бедны нейронами, иммунопозитивными к белку NeuN. К возрасту 2-х недель стратификация слоёв постепенно исчезала. Важно отметить, что стратификация слоя А1 у исследованных животных практически отсутствовала, и чётко выраженные подслои были выявлены лишь у преждевременно рождённого животного возраста P0. Выявленные факты позволяют предполагать более раннее развитие слоя А1. Второй особенностью животных возраста P0-P14 стало интенсивное NeuN-иммуномечение крупных нейронов между слоями А / А1 и А1/См,

и в перигеникулярном ядре. Почти все выявленные нейроны (99%) были также иммунопозитивными к парвальбумину. Предполагаем участие последних в механизмах генерации осцилляций, необходимых для синхронизации геникулярных и перигеникулярных нейронов.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект №16-04-01791).

*Меркульева Наталья Сергеевна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: mer-natalia@yandex.ru*

Сигма-1-рецепторы модулируют влияние глутоксима и моликсана на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах

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

Санкт-Петербургский государственный университет

Сигма-1-рецепторы представляют собой уникальные лиганд-регулируемые молекулярные шапероны, локализованные в мембране эндоплазматического ретикулума, на границе с митохондриями [1]. Эти рецепторы экспрессированы в клетках различных типов, включая клетки иммунной системы. Их лигандами являются эндогенные стероиды, антидепрессанты, антипсихотические, противосудорожные и анальгетические средства. Сигма-1-рецепторы взаимодействуют с различными белками-мишенями, включая ионные каналы и рецепторы, и модулируют многие клеточные процессы. Так, обнаружено, что взаимодействуя с рецепторами инозитол-1,4,5-трифосфата, сигма-1-рецепторы модулируют процессы Ca^{2+} -сигналикации в клетках: мобилизацию Ca^{2+} из депо и вход Ca^{2+} из наружной среды [2].

Ранее нами было впервые показано, что дисульфидсодержащие иммуномодуляторы глутоксим® (динатриевая соль окисленного глутатиона с d-металлом в наноконцентрации, «ФАРМА-ВАМ», Россия) и моликсан® (комплекс глутоксима и нуклеозида инозина, «ФАРМА-ВАМ», Россия) увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , $[\text{Ca}^{2+}]_i$, вызывая мобилизацию Ca^{2+} из тапсигаргинчувствительных Ca^{2+} -депо и последующий депозависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крыс [3]. В связи с этим представлялось целесообразным исследовать возможное участие сигма-1-рецепторов в действии глутоксима и моликсана на $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в перитонеальных макрофагах. В экспериментах использовали антагонист сигма-1-рецепторов нейрорептиг галоперидол, широко используемый для лечения шизофрении.

С использованием флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM впервые показано, что преинкубация макрофагов с 30 *мкг/мл* галоперидола в течение 6 минут до введения 100 *мкг/мл* моликсана приводила к значительному подавлению как мобилизации Ca^{2+} из депо (в среднем по данным 7 экспериментов на $49.3 \pm 8.1\%$), так и последующего входа Ca^{2+} в клетку (в среднем по данным 7 экспериментов на $47.6 \pm 9.7\%$), индуцируемых моликсаном.

Сходные данные были получены в опытах по влиянию 30 *мкг/мл* галоперидола на Ca^{2+} -ответы, вызываемые 100 *мкг/мл* глутоксима. В среднем по данным 7 экспериментов галоперидол вызывает подавление мобилизации Ca^{2+} из депо на 50.3% и подавление входа Ca^{2+} в клетку на 54.5%, индуцированного глутоксимом. Добавление 50 *мкг/мл* галоперидола на фоне развившегося входа Ca^{2+} , индуцированного моликсаном или глутоксимом, вызывает значительное (в среднем по данным 12 экспериментов на $51.4 \pm 9.0\%$) подавление депозависимого входа Ca^{2+} в макрофаги.

Полученные результаты свидетельствует об участии сигма-1-рецепторов в сигнальном каскаде, запускаемом глутоксимом и моликсаном в перитонеальных макрофагах крыс. Результаты указывают также на нежелательность совместного применения в клинической практике препаратов глутоксим или моликсан и нейролептика галоперидола.

Литература:

1. Rousseaux C.G., Greene S.F. Sigma receptors [σRs]: biology in normal and diseases states. J. Recept. Signal Transduct. 2016. V. 36. P. 327–388.
2. Hayashi T., Su T.-P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca^{2+} signaling and cell survival. Cell. 2007. V. 131. P. 596–610.
3. Krutetskaya Z.I., Milenina L.S., Melnitskaya A.V. et al. Redox modulation of Ca^{2+} and Na^{+} transport in nonexcitable cells. St. Petersburg: St-Petersburg State Polytechnical University Publishing House. 2014. 171 p.

Миленина Лидия Сергеевна
Санкт-Петербургский гос. университет
E-mail: cozzzy@mail.ru

Формирование наружного коленчатого тела кошки до начала критического периода развития зрительной системы

А. А. Михалкин

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

Несмотря на активное изучение, количество морфологических исследований на ранних сроках развития зрительной системы мало, что, по на-

шему мнению, не согласуется с важностью данного периода жизни для её становления. Мы провели исследование наружного коленчатого тела (НКТ) кошки на сроках, предвещающих критический период развития зрительной системы (период повышенной пластичности), от рождения до 28 дней жизни, также в эксперименте рассмотрено одно преждевременно рождённое животное. В качестве маркера развития НКТ использовали моноклональные антитела SMI-32, специфичные к тяжёлым нефосфорилированным белкам нейрофиламентов. С их помощью может быть выявлена популяция крупных релейных клеток НКТ в слоях *A* и *См* (получающих проекции из контралатеральной сетчатки) и в слое *A1* (имеющем проекции из ипсилатеральной сетчатки). Мы обнаружили, что в ходе раннего развития НКТ слой *A* отстаёт от слоя *A1* по уровню иммунопозитивной метки, а слой *См* интенсивно окрашен уже в первый день жизни. В работах других авторов показано, что ретиногеникулятные аксоны контралатерального глаза прорастают в НКТ быстрее таковых из ипсилатерального глаза. Также на ранних сроках жизни в первичной зрительной коре, получающей проекции из НКТ, превалирует система контралатеральных глазодоминантных колонок. Поэтому, исходя из литературных данных, можно было бы предположить более быстрое развитие контралатерального слоя *A* по отношению к ипсилатеральному слою *A1*, однако это не подтверждается в нашем исследовании. Вероятно, доминирование контралатеральных проекций из НКТ на ранних сроках развития объясняется ранним развитием слоя *См*. Также следует отметить, что указанная выше гетерохронность развития слоёв *A* и *См* свидетельствует о наличии, по крайней мере, двух популяций SMI-32 позитивных клеток. Этот вывод поддерживает наше предыдущее исследование, в котором показаны разные профили распределения SMI-32 позитивных нейронов в слоях *A/A1* и слое *См* у 60-дневных животных. Можно предположить, что продемонстрированная незрелость постнатальной иммунопозитивной метки в слое *A* связана с необходимостью наличия зрительного опыта для нормального становления SMI-32 позитивных нейронов в данном слое.

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

Влияние оптических характеристик глаза и морфологических параметров фовеолы на амплитуду и латентные периоды вызванных потенциалов в задачах классификации изображений на пределе разрешения

Г. А. Моисеенко, С. А. Коскин*, Ю. Е. Шелепин

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

Цель данного исследования – изучить параметры зрительных вызванных потенциалов в задачах классификации объектов, соизмеримых с размером фовеолы, в зависимости от рефракции, величины среднего сферического эквивалента, длины переднезадней оси глазного яблока и морфологических свойств глаза (размера фовеолы).

Методика. В исследовании принимали участие 27 здоровых испытуемых в возрасте от 22 до 35 лет с остротой зрения от 0,5 до 2 (15 эметропов и 12 – с близорукостью от 0,25 до 5,5 дптр, с коррекцией). С помощью метода когнитивных вызванных потенциалов было проведено исследование на пределе разрешения зрительной системы. Изображения предъявляли на мониторе монокулярно с расстояния 5 метров от глаз испытуемого до экрана монитора. Угловые размеры изображений объектов на экране составили 0,4 угл. град. Время предъявления изображений – 100 мс с интервалом в 1 с. Регистрацию вызванных потенциалов проводили по схеме 10–20 с референтными ушными электродами. В качестве стимулов использовали контурные изображения объектов живой и неживой природы. Анализировали величины амплитуды и латентных периодов компонента N170 и P200 в затылочных (отведение Oz), в височных (T5, T6) и в лобных (Fp2) областях. Помимо этого рассчитывался истинный (с учетом рефракции и размера глаза) размер изображений, предъявляемых на экране монитора на сетчатках глаз испытуемых.

Результаты. На основании измерения рефракции и переднезадней оси глаза истинный размер изображений на сетчатке у испытуемых с эметропией составил $196 \pm 5,6$ мкм у испытуемых с миопией – $205 \pm 9,1$ мкм. Диаметр фовеолы у эметропов составил 375 ± 82 мкм, диаметр фовеолы у миопов – 417 ± 82 мкм. Установили отрицательную корреляцию (уровень значимости $p < 0,05$) между латентными периодами зрительных вызванных потенциалов и размерами фовеолы в компоненте N170 в затылочной и височной коре у эметропов и у миопов. Между латентными периодами вызванных потенциалов и величиной переднезадней оси глаза глаз у эметропов была выявлена отрицательная корреляция, а у миопов – положительная в компоненте N170 в затылочной и височной коре. Между средним сферическим эквивалентом и латентными периодами вызванных потенциалов у эметропов была установлена положительная корреляция в компонентах N170 и P200 в затылочной, височной и лобной коре,

а у миопов – положительная корреляция между средним сферическим эквивалентом и амплитудой вызванных потенциалов компонента N170 в височной коре.

Выводы. Таким образом, в результате исследования была впервые выявлена зависимость характеристик вызванных потенциалов мозга, а именно их первых когнитивных компонентов от размеров фовеолы и от оптических характеристик глаза. Была показана роль височной и лобной коры в классификации объектов на пределе разрешения.

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

Влияние глюкокортикоидных гормонов на чувствительность к инсулину у крыс зависит от продолжительности их действия

О. Ю. Морозова, Т. Т. Подвигина, Л. П. Филаретова
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Глюкокортикоидные гормоны могут оказывать двойственное влияние на слизистую оболочку желудка: гастропротективное и проульцерогенное. Ранее нами были разработаны модели трансформации гастропротективного действия дексаметазона и гидрокортизона в проульцерогенное влияние. При использовании этих моделей было обнаружено, что эффект глюкокортикоидов на слизистую оболочку желудка при однократном введении зависит от длительности их действия: увеличение продолжительности действия гормонов приводило к трансформации его гастропротективного эффекта в проульцерогенный. Было показано, что кратковременное поддержание уровня глюкозы в крови глюкокортикоидными гормонами может быть основой их гастропротективного влияния, однако индуцированное этими гормонами длительное поддержание уровня глюкозы в крови может быть ответственно, по крайней мере частично, за трансформацию гастропротективного действия гормонов в их проульцерогенный эффект. Известно, что глюкокортикоидные гормоны могут вызывать резистентность к действию инсулина. Задачей настоящей работы явилось изучение влияния дексаметазона и гидрокортизона на чувствительность к инсулину в зависимости от длительности гормонального действия.

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Дули массой около 300 г. За неделю до начала экспериментов крыс акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария: температура 20–

22 °С, световой режим 12 часов:12 часов (включение света в 8 часов, выключение в 20 часов), свободный доступ к воде и пище. В опытах использовались интактные крысы без голодания, которым однократно вводили глюкокортикоидные гормоны в фармакологических дозах: дексаметазон в дозе 1 мг/кг, гидрокортизон в дозе 300 мг/кг (подкожно). Инсулин вводили в дозе 2 МЕ/кг внутривентрально через разные промежутки времени после введения глюкокортикоидных гормонов. При этом были выбраны те временные точки, которые ранее использовались при изучении влияния глюкокортикоидов на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам: 1, 6, 18, 24 часа после введения дексаметазона, 1, 3, 7 дней после введения гидрокортизона. Контрольным крысам вводили растворитель глюкокортикоидов: пропилен гликоль. Чувствительность крыс к инсулину оценивали по уровню глюкозы в крови, причем измеряли как абсолютный уровень глюкозы в крови, так и процент снижения уровня глюкозы по отношению к исходному уровню после введения инсулина. Содержание глюкозы определяли в капле крови с помощью тест-полосок системы «One Touch Ultra», США.

Проведенные исследования показали, что влияние глюкокортикоидных гормонов на чувствительность крыс к инсулину зависит от продолжительности действия гормонов: достоверное снижение чувствительности к инсулину наблюдали через 24 часа после введения дексаметазона и через 7 дней после введения гидрокортизона. Именно в эти сроки после введения гормонов было обнаружено максимальное увеличение чувствительности слизистой оболочки желудка к ulcerогенным факторам.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что снижение чувствительности тканей крыс к инсулину под влиянием глюкокортикоидных гормонов может быть одним из механизмов трансформации гастропротективного эффекта этих гормонов в проulcerогенный.

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00790).

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

Трансляция результатов современных исследований механизмов локомоции в двигательную реабилитацию

Т. Р. Мошонкина, Ю. П. Герасименко

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

В последние годы в России и в мире много внимания уделяется созданию и развитию трансляционной медицины [1, 2, 3, и др.]. Термином «трансляционная медицина» обозначают междисциплинарную область знаний, определяющую механизмы внедрения в клиническую практику важнейших достижений фундаментальной науки для быстрого разрешения актуальных проблем клинической и профилактической медицины. Трансляционная медицина способствует переносу открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения лечения и диагностики [2]. Вместе с тем, в России история трансляционной медицины имеет вековую историю: «фабрики желудочного сока» в Институте экспериментальной медицины, поставлявшая натуральный желудочный сок в клиники Санкт-Петербурга, Павловская клиника при Психиатрической больнице им. И.М. Балинского, которой заведовал А.Г. Иванов-Смоленский, и т.п.

Результаты клинических экспериментов внесли значительный вклад в развитие фундаментальных исследований механизмов локомоции. И наоборот, достижения физиологии двигательной системы приводят к возникновению новых методов двигательной реабилитации пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями вследствие неврологических заболеваний. Электрическая эпидуральная стимуляция спинного мозга, применяемая для лечения пациентов с хронической болью, была использована для доказательства существования системы локомоторных сетей в спинном мозге человека. Необходимость доказать, что такие сети есть не только в больном, но и в здоровом спинном мозге человека, привела к развитию технологии чрескожной стимуляции спинного мозга. В настоящее время неинвазивная стимуляция спинного мозга становится основой эффективных методов двигательной реабилитации пациентов с травмой спинного мозга, пациентов, перенесших инсульт, и детей с тяжелой формой детского церебрального паралича (ДЦП). В докладе также будут рассмотрены примеры того, как исследования афферентной регуляции вертикальной стойки у человека привели к возникновению методов профилактики космической болезни движения и двигательной реабилитации пациентов с ДЦП, как результаты изучения двигательных синергий у человека легли в основу восстановления движений, у пациентов, перенесших инсульт, а также другие примеры.

Литература:

1. Колбин А.С., Гапешин Р.А., Малышев С.М. Современные подходы к организации трансляционных исследований //Педиатрическая фармаколо-

гия. – 2014. – Т. 11. – №. 3.

2. Трансляционная медицина: понятие и тенденции развития. Справка, подготовленная в рамках разработки Стратегии научно-технологического развития России. 24.12.2015 <http://sntr-rf.ru/materials/translyatsionnaya-meditcina-ponyatie-i-tendentsii-razvitiya/>

3. Шляхто Е. В., Конради А. О., Галагудза М. М. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра //Вестник Росздравнадзора. – 2016. – №. 1.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-29-08277.

*Мошонкина Татьяна Ромульевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: tmoshonkina@gmail.com*

От экспериментального изучения восприятия речи к практике реабилитации

Е. А. Огородникова

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

Экспериментальные исследования восприятия речи имеют в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН многолетнюю историю, начало которой было заложено в лаборатории физиологии органов чувств (зав. – чл.-корр. АН СССР Г.В. Гершуни). Периодом максимального внимания к проблеме восприятия речи человеком можно считать 70-ые годы прошлого века, когда происходило развитие космических исследований и зарождалась эра новых вычислительных технологий. На первый план выступала задача автоматического распознавания речи в условиях взаимодействия «человек–машина», решать которую предполагалось с опорой на использование бионических принципов. Это спровоцировало рост интереса к изучению и моделированию физиологических механизмов порождения и восприятия речи [1]. В данном контексте происходило активное развитие научных работ в области артикуляции и слухового анализа речевых сигналов и в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, где под руководством проф. Л.А. Чистович и В.А. Кожевникова сформировалась, получившая международную известность, «Ленинградская школа психоакустики речи» [2]. В результате этих исследований, а также работ, которые впоследствии проводились их соратниками и учениками (В.В. Люблинская, Е.А. Огородникова), был накоплен значительный массив данных психофизических экспериментов, сформированы представления о системе акустических и моторных признаков («ключей»), которые используют-

ся при восприятии как изолированных речевых сигналов, так и текущего речевого потока с динамическими изменениями спектрально-временных параметров. К этому моменту проблема автоматического распознавания речи в основном перешла в фазу поиска технических решений. Этому способствовало бурное развитие информационных технологий с практически неограниченным вычислительным ресурсом, создание новых математических методов обработки больших массивов данных и другие условия. Однако результаты моделирования процессов слухового анализа, знания о системе «ключей» и «перцептивных правил» распознавания речи нашли новое и чрезвычайно важное практическое приложение – электродное протезирование слуха или кохлеарная имплантация.

Сотрудники Лаборатории психофизиологии речи Института физиологии им. И.П. Павлова РАН совместно со специалистами СПбНИИЛОР и РГПУ им. А.И. Герцена (Кафедра сурдопедагогики) активно включились в развитие этого направления реабилитации глухих людей. Их знания и опыт позволили создать простую и эффективную систему функционального тренинга базовых навыков слухового анализа сложных звуковых сигналов («Учись слушать»), которая внедрена в курс послеоперационной реабилитации в клинике кохлеарной имплантации и используется для формирования и восстановления речевого слуха у пациентов разного возраста с до- и постлингвальной глухотой [3]. Эта система применяется также в ряде образовательных учреждений коррекционной направленности и получила положительные отзывы специалистов, работающих с детьми дошкольного и школьного возраста, имеющих нарушения слуха и речи.

В настоящее время на стадии формирования находится новая версия системы слуховых тренировок, направленная на группу возрастного риска по слуху (совместно с ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Городским сурдологическим центром). Ее предполагаемая цель – способствовать ускорению процессов адаптации к слуховым аппаратам и профилактике центральных нарушений слуха, вызывающих резкое ухудшение разборчивости речи и качества речевой коммуникации у лиц пожилого и старческого возраста.

Литература:

1. Речь: артикуляция и восприятие (под ред. Л. Чистович, В. Кожевникова). М., Л.: Наука, 1965. 237 с.
2. Dynamics of Speech Production and Perception (ed. by P. Divenyi, S. Greenberg, G. Meyer). IOS Press: Series 1. Life and Behavioral Sciencies, 2006. V.374. 368 с.
3. Королева И.В., Огородникова Е.А., Пак С.П., Левин С.В., Балякова А.А., Шапорова А.В. Методические подходы к оценке динамики развития процессов слухоречевого восприятия у детей с кохлеарными имплантами. Российская оториноларингология. 2013. Т.64. №3. С.75-84.

Рецептор-опосредованная модуляция сигнальной функции Na^+, K^+ -АТФазы

Н. А. Пасатецкая^{1,2}, А. В. Кипенко^{1,2}, В. А. Пеннийнен¹, Е. В. Лопатина^{1,2}

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

Термин «трансдуктор сигнала», описывающий возможное участие Na^+, K^+ -АТФазы в регуляции клеточного роста и экспрессии различных генов, впервые был использован в 1999 году. Хорошо известно, что Na^+, K^+ -АТФаза является фармакологическим рецептором для эндогенных дигиталисоподобных факторов и сердечных гликозидов, которые прямо модулируют ее активность. Однако изменение функциональной активности Na^+, K^+ -АТФазы в качестве трансдуктора сигнала в организме может быть связано с трофотропными рецептор-опосредованными эффектами со стороны вегетативной нервной системы и ряда других факторов.

Цель: Изучить возможность рецептор-опосредованной модуляции сигнальной функции Na^+, K^+ -АТФазы.

Объектами исследования являлись эксплантаты ткани сердца 10–12-дневных куриных эмбрионов. В питательную среду экспериментальных эксплантатов добавляли адреналин («Sigma»), оубаин («Sigma»), атенолол и блокатор Src-киназы PP2 («Sigma») в широком диапазоне концентраций. Часть исследований проводили с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа «LSM 710» («Carl Zeiss», Германия). Для количественной оценки степени роста эксплантатов применяли морфометрический метод. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0 с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Адреналин исследовали в диапазоне концентраций от 10^{-9} до 10^{-14} М. Максимальный трофотропный эффект препарат обнаружил в концентрации 10^{-12} М. Адреналин не оказывал ингибирующего действия в исследуемых концентрациях. Для уточнения механизма реализации трофотропного действия адреналина эксплантаты ткани сердца культивировали в среде, содержащей адреналин (10^{-12} М) и кардиоселективный $\beta 1$ -адреноблокатор атенолол (10^{-4} М). Присутствие атенолола в среде полностью не устраня-

ло стимулирующий эффект адреналина, что свидетельствует о реализации трофотропного действия адреналина в основном за счет взаимодействия с $\beta 1$ -адренорецепторами.

Предыдущие исследования показали, что оуабаин (от 10^{-8} до 10^{-13} М) дозозависимо регулирует рост эксплантатов ткани сердца. В дозе 10^{-8} М оуабаин полностью блокировал процессы клеточного роста и пролиферации. Выявлена эффективная концентрация оуабаина (10^{-10} М), стимулирующая рост эксплантатов ткани сердца на 33%. Введение в культуральную среду ингибитора Src-киназы PP2 (10^{-8} М) устраняло трофотропное действие оуабаина (10^{-10} М).

Данные, полученные при культивировании эксплантатов ткани сердца в питательной среде, содержащей адреналин (10^{-12} М) и оуабаин (10^{-8} М) свидетельствуют о возможности модуляции сигнальной функции Na^+, K^+ -АТФазы через $\beta 1$ -адренорецепторы.

Пасатецкая Наталья Анатольевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: janenine@yandex.ru

Исследование когнитивных способностей макак-резусов

Д. Н. Подвигина, Л. Е. Иванова, И. А. Варовин, А. К. Хараузов
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Одним из наиболее распространенных объектов исследования механизмов функционирования центральной нервной системы являются обезьяны *Macaca mulatta* (макаки-резусы), в том числе по причине их анатомической и физиологической близости к человеку. Однако для того, чтобы убедиться в схожести протекания тех или иных перцептивных процессов у людей и приматов, необходимо использование аналогичных экспериментальных парадигм. В связи с этим задачей нашего исследования было изучение пространственного мышления обезьян и сопоставление результатов с данными, полученными ранее на человеке в сходных экспериментальных условиях [Harauzov et al., 2016]. В качестве тестового материала использовали набор изображений – текстур, различающихся по степени ориентационной упорядоченности составляющих элементов, где задачей испытуемых было определение доминирующей ориентации в стимуле. Анализировали скорость обучения, процент правильных ответов и время реакции в зависимости от сложности задачи. Обнаружили, что процент правильных ответов увеличивается с упорядоченностью те-

стовых изображений и сопоставим с результатами, полученными ранее на человеке в сходных экспериментальных условиях.

Еще одной целью нашего исследования было сопоставление индивидуальных особенностей поведения приматов со скоростью обучения когнитивным задачам. Вопрос о взаимосвязи когнитивных способностей обезьян и индивидуальных особенностей поведения в последние десятилетия обсуждается в работах, посвященных поведению приматов. Так, в работе Coleman и соавторов [Coltman et al., 2005] была обнаружена зависимость скорости обучения макак несложным манипуляциям с физическими объектами от особенностей их исследовательского поведения, которые оценивали по реакции на незнакомый предмет. В нашей работе мы развили предложенный метод оценки исследовательской реакции, увеличив количество предметов, предлагаемых обезьяне для ознакомления, до пяти, и на основании времени от начала экспозиции до касания рассчитав индекс исследовательской активности. Это позволило более точно определить выраженность исследовательского поведения у обезьян и сопоставить его со способностью к обучению работе в виртуальном пространстве – с изображениями, предъявляемыми на сенсорном мониторе компьютера. Оказалось, что у обезьян индекс исследовательской активности коррелировал со скоростью обучения когнитивным задачам и был ниже у тех, кто склонен к отвлечению внимания, то есть с большим временем реакции.

Полученные на приматах результаты позволяют моделировать нейронные процессы, протекающие в головном мозге человека при распознавании образов, от кодирования физических свойств изображений до принятия решений. Взаимосвязь между уровнем исследовательской активности и скоростью обучения позволяет использовать тест «реакция на новый объект» при отборе перспективных особей для участия в поведенческих экспериментах, что существенно сократит время, затраченное на обучение обезьян новым задачам.

Литература:

Harauzov A.K., Shelepin Y.E., <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042698916300438> - af005 Noskov Y.A., Vasilev P.P., Foreman N.P. The time course of pattern discrimination in the human brain. Vis. Res. 2016. 125: 55–63.

Colemann, K., Tully L.A., McMillan J.L. Temperament Correlates with Training Success in Adult Rhesus Macaques. Am. J. of Primatol. 2005. 65: 63–71.

Подвигина Дарья Никитична
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: daria-da@ya.ru

Влияние различных доз кортикостерона на функциональное состояние кишечника крыс

А. С. Полозов, Ю. В. Дмитриева, А. С. Алексеева, А. А. Груздков, Л. В. Громова

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

Любой вид стрессорного воздействия на организм сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси, конечным результатом которой является выделение глюкокортикоидов из надпочечников. Более того, уровень глюкокортикоидных гормонов в крови является одним из немногих показателей, характеризующих интенсивность стрессорного воздействия. Несмотря на важную роль кишечной пищеварительной системы в общем метаболизме организма и в поддержании его гомеостаза, вопрос о факторах, вносящих существенный вклад в ответ данной системы на стресс, остаётся недостаточно ясным.

Цель. В опытах на крысах проанализировать реакцию мембранных пищеварительных ферментов и системы всасывания глюкозы в тонкой кишке на однократное введение различных доз кортикостерона, соответствующих уровню этих гормонов при умеренном и сильном стрессе.

Материалы и методы. Крысам (Вистар) в двух опытных группах после предварительного голодания в течение 24 часов вводили внутрибрюшинно кортикостерон в дозах 4 (низкая доза) и 12 мг (высокая доза) на 1 кг массы тела. Эти дозы соответствуют уровню гормонов в крови при умеренном и сильном стрессе. В контрольной группе животным по той же схеме вводили растворитель гормона (пропиленгликоль) в объёме 0.2 мл. Всасывание глюкозы в тонкой кишке оценивалась в интервале 1–5 часов после начала введения препаратов, используя тест со свободным потреблением животными концентрированного (20%) раствора глюкозы. По окончании опытов со всасыванием глюкозы у животных забирались пробы слизистой оболочки из различных отделов кишечника для определения в них активность кишечных пищеварительных ферментов: щелочной фосфатазы (ЩФ) и аминопептидазы М (АП-М). Ферментативные активности определяли биохимическими методами. Для выделения кишечной изоформы ЩФ в общей активности ЩФ использовали левамизол, который преимущественно ингибирует неспецифические изоформы этого фермента.

Результаты. Введение кортикостерона в различных дозах сопровождалось повышением (по сравнению с контролем) всасывания глюкозы в тонкой кишке, которое зависело от дозы гормона. Общая активность ЩФ в слизистой оболочке была повышенной в подвздошной кишке после введения низкой дозы гормона и во всех отделах кишечника после введения высокой дозы, тогда как активность кишечной изоформы этого фермента была увеличенной почти во всех отделах кишечника только в случае вы-

сокой дозы гормона. Активность аминопептидазы М увеличивалась почти во всех отделах кишечника после введения различных доз кортикостерона, но наибольший эффект достигался после низкой дозы гормона.

Выводы. Полученные данные показывают, что при однократном введении кортикостерона в дозах, соответствующих умеренному и сильному стрессу, происходит увеличение активности мембранных пищеварительных ферментов и всасывания глюкозы в тонкой кишке. В отношении различных ферментов и всасывания глюкозы в тонкой кишке реакция на повышение дозы гормона имеет специфические особенности.

*Полозов Александр Сергеевич
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: polozovalexandr20@gmail.com*

Фундаментальная физиология как основа объективизации диагностики в современной психиатрии

Ю. И. Поляков

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург

До настоящего времени не существует сколь-либо убедительных представлений о физиологических механизмах, лежащих в основе психических расстройств. Поэтому вполне понятна наша беспомощность при попытках объективизировать диагностику психических заболеваний и попытках разработки физиологически оправданных методов их лечения.

Большинство диагностических критериев психических расстройств было разработано еще в конце XIX – начале XX веков. Современные ведущие ученые подчеркивают, что выделяемые психиатрами категории психических заболеваний отражают только внешнюю сторону психической активности (поведенческого процесса), которая может вызываться различными функциональными нарушениями мозговых систем. Необходимо учитывать, что психическое заболевание, по сути, представляет собой лишь внешнюю сторону «поломки» физиологических и биохимических механизмов, обеспечивающих психическую активность. Поэтому вполне логичен поиск физиологических и биохимических маркеров при психической патологии.

В исследовании предпринята попытка определить возможность физиологического маркирования некоторых психопатологических состояний и получить дополнительные объективные критерии диагностики психиче-

ского расстройства. По группам пациентов получены следующие результаты:

Для группы пациентов, страдающих шизофренией, в тестах на когнитивный контроль (Go/NoGo) характерно уменьшение амплитуды волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонент вызванных потенциалов, связанных с процессами сенсорного рассогласования, вовлечения в действие, торможения действия и мониторинга действия, генерируемых в правой затылочно-височной, цингулярной, теменной и премоторной зонах коры головного мозга, что свидетельствует о снижении активности соответствующих зон.

Депрессивное расстройство нейрофизиологически характеризуется уменьшением волн вызванных потенциалов и полуволн независимых компонент вызванных потенциалов, связанных с процессами сенсорного рассогласования, вовлечения в действие, торможения действия, генерируемых в левой затылочно-височной, теменной и премоторной зонах коры головного мозга, а также увеличением амплитуды полуволны независимой компоненты вызванных потенциалов, связанной с мониторингом действия и генерируемой в передней цингулярной коре.

Сравнение группы пациентов, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, с группой здоровых испытуемых выявило увеличение амплитуды волны вызванного потенциала и полуволны независимой компоненты этого потенциала, связанного с мониторингом действия и генерируемого в передней цингулярной коре, и является основанием для формирования тревоги – ведущего психопатологического феномена в рамках ОКР.

Проведенный нейрофизиологический анализ показывает, что для каждой группы психических расстройств характерен свой нейрофизиологический профиль в тесте Go/NoGo, что указывает на возможность использования метода выделения групповых компонент ПСС в качестве дополнительного и объективного метода диагностики мозговых нарушений при психических расстройствах.

Литература:

1. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы и нейротерапия // Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 512 с.
2. Кропотов Ю.Д., Пронина М.В., Поляков Ю.И., Пономарев В.А. Функциональные биомаркеры в диагностике психических заболеваний: когнитивные вызванные потенциалы. // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – № 1. – С. 14–25.
3. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизофрения, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 64. – № 5. – С. 500–509.

Особенности геометрии позвоночника у студентов, занимающихся различными видами спорта

И. В. Попков, Е. В. Дорохов, Г. А. Живайкин, Е. Д. Кравцов
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Широко известно, что гиподинамия является одним из факторов, формирующих нарушения осанки и сколиоза и ведёт к их прогрессированию, в то время как занятия спортом и физической культурой, наоборот, рекомендованы при различных видах нарушений геометрии позвоночника. Так, наиболее часто рекомендуется плавание, что связано с равномерным распределением нагрузки на позвоночник и высоким адаптогенным эффектом этого вида спорта. Однако влияние других видов спорта, таких как различные виды единоборств, характеризующиеся высокой частотой травматизации спортсменов, или пауэрлифтинг, требующий высокой осевой нагрузки на позвоночник, изучено в меньшей степени. При этом в настоящее время эти виды спорта имеют популярность среди молодёжи. В связи с вышесказанным считаем актуальным изучение особенностей геометрии позвоночника у молодых людей, занимающихся различными видами спорта.

Целью данной работы стало изучение особенностей геометрии позвоночника у студентов, занимающихся различными видами спорта.

В исследовании по добровольному информированному согласию приняли участие 104 студента ВГМУ имени Н.Н. Бурденко, из них 45 юношей и 61 девушка в возрасте от 18 до 22 лет. В ходе опроса они были разделены на группы по видам спорта. Отдельно выделена группа молодых людей, не занимающихся спортом, в которую вошло 80 студентов. Группа легкоатлетов включала 8 человек, группа пауэрлифтеров – 6 человек, группа единоборцев – 10 человек. Исследование особенностей геометрии позвоночного столба проводили методом компьютерной оптической топографии на «АПК КОМОТ» фирмы «МЕТОС». Для исследования учитывали показатели наибольшего угла латеральной асимметрии (ЛА) и ротации позвоночника в соответствующем отделе. Все данные обработаны

статистически в программе «SPSS Statistics ver.» 20 по критерию Манна-Уитни.

В ходе исследования было выявлено, что студенты, не занимающиеся спортом, в среднем, имеют угол ЛА $7,33 \pm 0,33^\circ$ и ротацию $2,04 \pm 0,1^\circ$. Все студенты, занимающиеся спортом, статистически сравнивались с показателями этой группы. Угол ЛА группы легкоатлетов составил $6,21 \pm 1,05^\circ$, а ротация $1,34 \pm 0,7^\circ$ ($p < 0.05$). В группе единоборцев значение среднего угла ЛА было $6,75 \pm 1,21^\circ$, ротация $1,94 \pm 1,29^\circ$, без достоверных отличий по обоим показателям. Среди пауэрлифтеров угол ЛА составил $5,37 \pm 0,81^\circ$ ($p < 0.1$), ротация $1,57 \pm 0,63^\circ$.

Из полученных результатов следует, что молодые люди, занимающиеся спортом, в среднем, имеют меньшие показатели угла ЛА и ротации, чем студенты, не занимающиеся спортом. При занятии легкой атлетикой у студентов наблюдаются достоверные различия, связанные с ротацией позвоночника. У пауэрлифтеров выявлена достоверная положительные отличия угла ЛА, что может быть связано с направленностью этого вида спорта на укрепление мышц спины и преимущественно осевой нагрузкой на позвоночный столб. В группе единоборцев не было выявлено достоверных отличий, предположительно, в связи высоким травматизмом этого вида спорта. Исходя из представленных выводов, мы можем рекомендовать для укрепления позвоночного столба и улучшения его геометрии занятие пауэрлифтингом и легкой атлетикой, так как студенты, являющиеся приверженцами этих видов спорта, имеют достоверные отличия в позитивную сторону величины угла ЛА и ротации от молодых людей, не занимающихся спортом.

Литература:

1. Попков И.В., Попкова А.В. Состояние вегетативной регуляции у молодых людей с различными типами осанки // Прикладные информационные аспекты медицины. 2015. Т. 18. № 1. С. 141–145.
2. Сарнадский В.Н., Фомичев Н.Г. Мониторинг деформации позвоночника методом компьютерной оптической топографии // Известия ЮФУ. Технические науки. 2000. № 4 (18). С. 69–73.

*Попков Иван Витальевич
Воронежский государственный
медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко
E-mail: phantom3.14@mail.ru*

Патогенез послеоперационного спайкообразования брюшной полости с позиции послеоперационной эндотелиальной дисфункции сосудов брюшины

С. В. Поройский

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр

Послеоперационное спайкообразование является одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии. По данным различных авторов, послеоперационное спайкообразование обнаруживается от 70 до 93% больных, перенесших полостные операции, возрастая при гинекологических вмешательствах до 100%. Тяжелые осложнения, которые могут развиваться вследствие спайкообразования, малая эффективность повторных оперативных вмешательств в предупреждении послеоперационного адгезиогенеза, определили профилактическую направленность в отношении спайкообразования. При этом реализация данного направления возможна лишь при четком представлении механизма адгезиогенеза, его этапов, каждый из которых может стать определенной точкой приложения для профилактического воздействия.

Цель исследования: получение новых данных о патогенезе послеоперационного спайкообразования брюшной полости с учетом состояния эндотелиальной системы сосудов брюшины.

Экспериментальное исследование выполнено на 1020 половозрелых самках крыс и 30 беспородных котах. Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа – животные с минимальным объемом стандартной операционной травмы (срединная лапаротомия, десерозирование участков висцеральной и париетальной брюшины одинакового размера). Во 2- и 3-й группах увеличение объема операционной травмы достигалось путем сочетания стандартной операционной травмы с ампутацией матки без придатков и ампутацией матки с придатками соответственно. Для оценки влияния операционной травмы на структурно-функциональное состояние эндотелия сосудов брюшины проводилось: доплерографическое исследование скорости локального кровотока брюшины с оценкой вазодилатирующей функции эндотелия, путем модификации синтеза эндогенного оксида азота (ацетилхолином (активатор выброса NO), нитро-L-аргинином (блокатор E-синтазы), L-аргинином (эндотелий зависимый донатор NO), нитроглицерином (эндотелий независимый донатор NO)). Для оценки антитромботической функции эндотелия определялся фактор фон Виллебранта (используя двухканальный лазерный анализатор агрегации тромбоцитов), оценивали уровень фибриногена (метод Клаусса). Механизм послеоперационной эндотелиальной дисфункции определялся в 3-й группе с применением иммуногистохимического исследования (e-NOS, Эндотелина-1, TRAIL, Caspasa-3, NF-κB), рассчитывался

индекс апоптоза эндотелия. Оценка послеоперационного функционального состояния брюшины осуществлялась с помощью предложенного способа количественной оценки резорбционной функции брюшины.

В результате проведенного исследования определено, что послеоперационный ответ брюшины связан с развитием обратимой постстрессорной эндотелиальной дисфункции ее сосудов, определяющей обратимое замедление скорости локального кровотока, не связанного с влиянием на мышечный компонента сосудистой стенки. При этом послеоперационная эндотелиальная дисфункция сопровождается обратимым нарушением антитромботической функции эндотелия, обратимым нарушением медиаторной функции эндотелиоцитов, активацией их апоптотических протеинов и провоспалительной реакции. Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины потенцирует функциональные изменения брюшины, характеризующиеся обратимым снижением ее резорбционной функции и развитием признаков перитонеального перитонита. При этом выраженность эндотелиальной дисфункции имеет прямую зависимость с объемом операционной травмы и коррелирует с уровнем послеоперационного спайкообразования.

*Поройский Сергей Викторович
Волгоградский государственный
медицинский университет
E-mail: poroyskiy@mail.ru*

Характеристика перитонеальной жидкости при ее переходе из жидкой в кристаллическую фазу в динамике операционной травмы различного объема

С. В. Поройский, О. С. Булычева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр

Любая структура биологического объекта обладает всеобщим и фундаментальным свойством материи. Эти свойства определяются общими физико-химическими законами, что является основой разработанной и внедренной в научно-практическую деятельность методики кристаллографии биологических жидкостей. Данный метод применяется для оценки граней перехода физиологического состояния в патологию. В доступной литературе отсутствуют данные об использовании метода кристаллографии в оценке состояния перитонеальной жидкости. *Цель исследования:* дать морфологическую характеристику и критерии состояния перитонеальной жидкости в динамике операционной травмы различного объема при ее

переходе из жидкой в кристаллическую фазу. Исследование выполнено на 120 половозрелых 3-месячных самках крыс линии Wistar, достигших массы 250–300 г. Экспериментальные животные были разделены на 3 равные группы, соответствующих различной по объему стандартной операционной травме (по 30 животных). В 1-й группе моделировалась стандартная операционная травма (нижнее-срединная лапаротомия, десерозирование стандартных по локализации и размеру участков париетальной и висцеральной брюшины). Во 2-й опытной группе стандартная операционная травма была дополнена ампутацией матки с оставлением яичников. В 3-й опытной группе расширение объема операционной травмы достигалось сочетанием стандартной операционной травмы с ампутацией матки и яичников. В группе контроля операционной травмы не проводилось (30 животных). Забор перитонеальной жидкости осуществлялся в динамике послеоперационного периода на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-, 11-, 13-, 15-е сутки. Срок окончания эксперимента соответствовал ранее выявленному нами периоду восстановления послеоперационных функциональных нарушений системы микроциркуляции и секреторно-резорбционной функции брюшины [1]. Исследование перитонеальной жидкости методом клиновидной дегидратации [2]. При анализе перитонеальной жидкости в норме и во всех экспериментальных группах были обнаружены 4 типа структур. I тип – пирамидальные структуры (расценен как вариант нормы, отсутствия признаков воспаления). II тип – структуры типа «разветвленный» дендрит (характеризовало увеличение содержания белка и клеток, что характерно для реакции раздражения и воспаления брюшины). III тип – структуры типа «угнетенный» дендрит (характеризуют выраженное изменение коллоидно-кристаллоидного соотношения состава, признаки воспаления или соответствует пролиферативной фазе). IV тип – фрагментарные структуры, появляется в результате выраженных нарушений метаболических процессов. На 10-е сутки послеоперационного периода во всех экспериментальных группах образовывались незрелые сращения (спайкообразование).

Таким образом, применение клиновидной дегидратации (кристаллографии) в исследовании состояния перитонеальной жидкости является перспективным методом исследования, отражающим интегральные физико-химические свойства перитонеальной жидкости и применяемого в качестве одного из критериев оценки регенераторного потенциала брюшины и ее патофизиологического ответа (в частности, в исследовании адгезиогенеза).

Литература:

1. Поройский С.В., Поройская А.В. Послеоперационная эндотелиальная дисфункция сосудов брюшины и ее функциональные последствия. / Вестник современной клинической медицины. – 2014. Т. 7. № 3. С. 55–60.

2. Шабалин В.В., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. Москва, 2001, Изд. «Хризостон»., 300 с.

*Булычева Ольга Сергеевна
Волгоградский государственный
медицинский университет
E-mail: buli4eva.olia@yandex.ru*

Влияние генетически детерминированных изменений метаболизма кальция в нейронах на изменение суточной ритмики двигательной активности крыс линии SHR в качестве проявления синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей

Е. Д. Руденко, Ю. И. Чернышев

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

Крысы со спонтанной гипертензией являются не только самой распространённой моделью гипертонической болезни у человека, но и используются для исследования механизмов патогенеза и других заболеваний (в первую очередь синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (СДВГА)). СДВГА – это стойкое и хроническое неврологическо-поведенческое расстройство развития, проявляющееся, начиная с детского возраста, такими симптомами, как нарушение концентрации внимания и гиперактивность, у взрослых может перерасти в снижение интеллекта и трудности с восприятием информации. Оно широко распространено (в некоторых странах достигает 8% у детей школьного возраста), для него в настоящее время не найдено способа лечения.

Поэтому важнейшая проблема – выявление клеточных и молекулярных механизмов формирования этого синдрома и поиск соответствующих белков в ЦНС, которые могли бы служить диагностическими маркерами для максимально раннего выявления и последующей профилактики этого заболевания.

Общепринятой экспериментальной моделью СДВГА являются крысы линии SHR. Для оценки у них нарушения процессов торможения и возбуждения мы исследовали суточную ритмику их двигательной активности, полагая, что эти нарушения должны по-разному проявляться в светлое и в тёмное время суток (для контроля были использованы нормотензивные крысы линии WKY).

Данные были получены на специально разработанном биотелеметрическом комплексе на базе климатической установки (с заданным температурным режимом и режимом светового дня).

И в дневное, и в ночное время крысы линии SHR совершали достоверно большее количество движений, чем крысы линии WKY. Мы предположили, что повышенная двигательная активность связана с показанными ранее генетически детерминированными нарушениями работы нейронов у крыс этой линии, в том числе связанными с метаболизмом кальция в них. Это подтверждается изменением функционирования внутриклеточных кальций-зависимых сигнальных каскадов и в частности протеинкиназы C (ПКС), уровень экспрессии мРНК белков – её мажорных субстратов – NAP-22 и GAP-43 и их содержания в цитозоле нейронов теменной коры, гиппокампа и обонятельных луковиц у крыс линии SHR достоверно превышает уровень этих параметров в контроле (у крыс линии WKY) [1].

Возможно также, что в патогенезе СДВГА важную роль может играть специфический паратиреоидный гипертензивный фактор (ПГФ), обнаруженный у крыс линии SHR и у людей, который может повышать чувствительность к экзогенным катехоламинам, и, возможно, замедляет их катаболизм [2]. Это поднимает вопрос о возможности использования для лечения СДВГА адреномиметиков.

Литература:

1. Ключева Н.З., Антонова О., Петрова Е.И. Влияние дефицита экзогенного кальция на уровень артериального давления и модификацию белков головного мозга GAP-43 и BASP1 у крыс линий SHR и WKY // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2008. – Т. 145, № 3. – С. 244–248.
2. Ключева Н.З., Рыжов Д.Б., Куликов С.В., Чурина С.К. Особенности прессорной реакции на адреналин при артериальной гипертензии, вызванной дефицитом экзогенного кальция. – БЭБиМ, т.124, № 8, с. 148–151. 1997.

*Руденко Егор Дмитриевич
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: bghton@gmail.com*

Новые перспективы таргетной терапии тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний: анализ результатов фундаментальных исследований

Е. А. Рыбникова

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

Несмотря на введение в медицинскую практику многочисленных новых препаратов, в частности антидепрессантов и нейропротекторов, доля людей, страдающих тревожно-депрессивными и нейродегенеративными заболеваниями, в мире не снижается, а возрастает. Очевидно, это свя-

зано с тем, что мишени, используемые для терапии этих социально-значимых заболеваний, не играют ключевой роли в механизмах патогенеза. Соответственно, крайне актуальной проблемой следует признать получение новых фундаментальных знаний о ключевых механизмах патогенеза и эффективных механизмах компенсации, которые могут быть иными. В решении этой проблемы роль «первой скрипки» принадлежит физиологическим наукам. В докладе будут представлены накопленные собственные и литературные данные о некоторых возможных новых мишенях для терапии тревожных расстройств (в частности, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР)) и болезни Альцгеймера. Значительная доля этих сведений получена с применением моделей пре- и посткондиционирования, являющихся эффективными способами профилактики и коррекции как ПТСР-подобных состояний, так и патогенетических каскадов нейродегенерации. В этих исследованиях были впервые получены сведения о том, что гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 может играть важнейшую роль в реакциях нейронов мозга не только на гипоксию, но и факторы негипоксической природы, в частности психозмоциональный стресс. При этом дезадаптивный ответ, приводящий к формированию нейропатологии, характеризуется подавлением активации HIF-1 в мозге на ранних сроках после стресса и его стойкой гиперактивацией в отсроченный период. Анализ эффектов, оказываемых гипоксическим пре- и посткондиционированием, позволяют полагать, что индукция HIF-1 на ранних сроках (гипоксическими воздействиями или фармакологическими индукторами) и подавление его отсроченной активации (например, путем применения ингибиторов) могут оказаться эффективными стратегиями для лечения постстрессорных тревожно-депрессивных расстройств. Среди других предполагаемых ключевых звеньев патогенеза – процессы деацетилирования гистонов (эпигенетический уровень регуляции активности генов), сверхреактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС), дисбаланс ферментов амилоидного метаболизма. В качестве универсального направления для коррекции нейропатологий может рассматриваться стимуляция механизмов нейропластичности, прежде всего экспрессия BDNF. При этом для воздействий на некоторые из этих мишеней могут быть использованы имеющихся фармакологические средства, которые успешно применяются для терапии иных патологий или в экспериментальной практике.

Поддержано грантом РФФИ (№ 16-04-00987) и Программой РАН.

*Рыбникова Елена Александровна
Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: rybnikova1@rambler.ru*

Пресинаптические эффекты белка предшественника амилоида человека в нервно-мышечном синапсе личинки *Drosophila melanogaster*

Е. А. Сабурова, А. Н. Васильев, В. В. Кравцова, О. И. Большакова*, С. В. Саранцева*, И.И. Кривой

Санкт-Петербургский государственный университет; *Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН, НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская обл.

Согласно гипотезе амилоидного каскада основную роль в патогенезе болезни Альцгеймера играет бета-амилоидный пептид (А-бета) – продукт протеолитического процессинга белка предшественника амилоида (APP, Amyloid Precursor Protein). Предполагается, что А-бета является основным компонентом амилоидных бляшек, накопление которых может вызывать нарушения синаптической функции. Физиологическая роль самого APP во многом остается неясной. Известно, что APP участвует в разнообразных физиологических процессах, включая нейрогенез, синаптогенез, морфогенез, синаптическую пластичность, обучение и память. В частности, APP локализован в активных зонах, где взаимодействует с белками везикулярного экзоцитоза. Наблюдаемые при экспрессии гена APP нарушения механизма экзоцитоза синаптических везикул свидетельствуют о возможности соответствующих функциональных нарушений. У *Drosophila melanogaster*, являющейся удобной моделью для исследования механизмов действия APP, ключевым структурным и функциональным скаффолд-белком активной зоны является Bruchpilot (Bpr). Данная работа направлена на изучение возможности влияния APP на распределение Bpr и активных зон в синаптических бутонах, а также на характеристики спонтанной квантовой секреции нейромедиатора. Опыты проводили на нервно-мышечном соединении трансгенных линий *Drosophila melanogaster* (личинки 3-го возраста). Экспрессию трансгенов в мотонейрон личинки проводили в системе UAS-GAL4. Для визуализации нервных окончаний использовали антитела к пероксидазе хрена, содержащие флуоресцентную метку Alexa Fluor 488. Для визуализации активных зон использовали первичные моноклональные антитела pc82 к Bpr и вторичные антитела Cy-3 к pc82. Анализировали изображения нервных окончаний, иннервирующих 4-е мышечное волокно. Спонтанные миниатюрные постсинаптические потенциалы (МПСП) регистрировали внутриклеточно с помощью стеклянных микроэлектродов в 6- и 7-м мышечных волокнах. В условиях экспрессии гена APP человека наблюдалось увеличение длины и числа ветвлений нервных окончаний, а также количества синаптических бутонов. Общее число активных зон, определяемых по распределению Bpr, оставалось постоянным, однако среднее число активных зон в индивидуальных бутонах снижалось. Наблюдалось также снижение частоты спонтанных МПСП, что свидетельствует о возможном участии APP в регуляции процесса везикулярного

экзоцитоза. Нарушения случайной природы спонтанной секреции квантов медиатора не наблюдалось. Аналогичные изменения в распределении Впр и в частоте МПСР наблюдались при одновременной экспрессии генов *APP* и *бета-секретазы* человека. При прямой экспрессии последовательности А-бета анализируемые параметры не отличались от контрольных, что указывает на специфичность наблюдаемых эффектов для *APP*. Полученные данные подтверждают участие *APP* в процессах синаптогенеза и свидетельствуют о возможной роли *APP* в структурной и функциональной организации активной зоны.

Работа выполнена на базе РЦ СПбГУ «Развитие молекулярных и клеточных технологий» при поддержке гранта СПбГУ №1.38.231.2014.

Сабурова Екатерина Андреевна
Санкт-Петербургский
государственный университет
E-mail: ekaterina.guseva87@mail.ru

Экспериментальная генетика высшей нервной деятельности: история служения обществу

Е. В. Савватеева-Попова, Н. Г. Лопатина

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

«Экспериментальная генетика высшей нервной деятельности» – начертано И.П. Павловым на фасаде Старой лаборатории (Биостанции) в Колтушах, всемирно известного места создания Учения о типах ВНД. Это Учение стало и провозвестием предиктивной и персонифицированной медицины, и началом истории постоянного служения обществу. Предложенная И.П. Павловым методика классификации типов ВНД по кофеиновым пробам у собак сразу же была применена Л. В. Крушинским (1911–1984), впоследствии лауреатом Ленинской премии, членом-корреспондентом АН СССР, зав. кафедрой физиологии ВНД МГУ. В возрасте 27 лет (1938 год) он защищает кандидатскую диссертацию «Проявление и выражение оборонительных реакций у собак», работая, по приглашению Л.А. Орбели, научным консультантом в созданной И.П. Павловым лаборатории генетики ВНД в Колтушах. Вторая мировая Война начинается, и в свои 28 лет Л.В. Крушинский создает экспресс-метод отбора служебных собак по типам ВНД и дрессировки для минно-розыскной, противотанковой и санитарной служб. Все годы войны учёный выезжал на фронт и в боевых условиях проверял и отрабатывал эти методы. Уже в 1952 году выходит книга Л.В. Крушинского «Служебная собака». Так, с подачи Л.А. Орбели учение о типах ВНД И.П. Павлова обеспечивало победу

Красной Армии и служит и медицине катастроф МЧС и ВКС РФ, спасая Пальмиру и Алеппо. История служения обществу, как ни странно, пережила бурный всплеск после уничтожившей генетику августовской сессии ВАСХНИЛ, когда в 1949 году Л.А. Орбели принял на работу выгнанного из ЛГУ декана Биофака, генетика М.Е. Лобашева и его студентов. Их задачей было развитие условно-рефлекторного учения И.П. Павлова в эволюционном преломлении у животных разных филогенетических уровней: шелкопряд, разные географические расы медоносной пчелы, виды осетровых рыб, породы кур и уток. И за 8 лет до воссоздания кафедры генетики и селекции ЛГУ в 1957 году условный рефлекс стал приносить доходы и самой ВАСХНИЛ: лаборатория физиологии низших животных генетика М.Е. Лобашева опубликовала свои инновационные и используемые до сих пор методики в журналах «Пчеловодство», «Птицеводство», «Рыбоводство и рыболовство». Уже в 1952 году к коттеджам в Колтушах подступила самая северная плантация шелковицы, а после нескольких сочетаний темноты и повышенной температуры, вызывающей усиление шелкоотделения, одно только выключение света увеличивало количество шелкового волокна. Условно-рефлекторное повышение яйценоскости у кур благодаря разработке двухфазного суточного ритма содержания к 1953 году позволило в 1955 году внедрить эту инновацию в практику птицеводческих колхозов Ленинградской области. В середине 1950-х годов разработана условно-рефлекторная «дрессировка» пчел, при которой через одно–два сочетания сахарного сиропа с запахом цветков тех растений, которые слабо или совсем не посещаются пчелами, предъявляется одной пчеле, но заставляет ее мобилизовать всех пчел-сборщиц перейти к сбору меда с непривычного растения. Этот метод сейчас считается основным на всех интернет-сайтах по практическому пчеловодству. Инновационный прорыв как в пчеловодстве, так и в рыбоводстве был обеспечен и продолжением работ тогдашних аспирантов в институтах Азербайджана, самым впечатляющим стало выращивание гибридов осетровых рыб белуги и шипа, получаемых на рыбзаводах под Баку. После вылупления из икринки гибридов выращивали в установках замкнутого цикла в Колтушах и дорацивали до уровня потребления осетрины в термальных водах Киришской ГРЭС, крупнейшей тепловой электростанции Северо-Запада. Разведение рыбы в отводящем канале Киришской ГРЭС теперь предлагается вниманию малого и среднего бизнеса, но в те времена был прерван распадом СССР и признанием в 1991 году рыбоводства **непрофильным** для КирГРЭС. Все эти инновации – результат развития экспериментальной генетики ВНД. Уже в 1957 году М.Е. Лобашев публикует революционный итог фундаментальных исследований 8 лет. Гибридологический анализ и сравнительное изучение условного рефлекса у разных пород кур, видов осетровых рыб и географических рас медоносной пчелы показал, что, хотя насекомые и высшие животные разошлись в их эволюционном развитии на стадии

донервного предка, возникновение и усложнение механизма временной связи происходило по принципу параллельной эволюции. На всех уровнях филогенеза многоклеточных животных, имеющих ЦНС, механизм временной связи принципиально однотипен, при этом грибовидные тела насекомых выполняют ту же функцию в формировании условного рефлекса, что и головной мозг млекопитающих. [Лобашев М.Е. О параллельных аналогичных и гомологичных рядах развития основных свойств высшей нервной деятельности в филогенезе животных // Материалы 2-го научного совещания по эволюционной физиологии, посвященного памяти акад. Л.А. Орбели. М.–Л., 1960. С. 16–23].

И.П. Павлов, Иоган Грегор Мендель и Н.И. Вавилов творили в одно время, обогащая друг друга и нас. Усилиями 4-х поколений генетиков Колтушей обеспечено и новое прочтение Закона гомологических рядов наследственной изменчивости Н.И. Вавилова: эволюционная консервативности генов обеспечивает внедрение мутационных и популяционных моделей беспозвоночных в целях персонифицированного тестирования и создания новых средств терапии нейропатологий человека. Мы все вовлечены в Проект Программы фундаментальных исследований президиума РАН «Биоразнообразие природных систем. Биологические ресурсы России»: «Генетические и эпигенетические аспекты реализации моторных и когнитивных функций: дрозофила, пчела и персонифицированная медицина».

В 2017 году создан центр коллективного пользования «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Это способствует созданию новых способов экспресс-диагностики геномных нарушений и терапии при когнитивной патологии старения с целью последующего внедрения в клинику человека. Для этого предложен план одновременных исследований на моделях болезней Паркинсона и Хантингтона у мутантов дрозофилы, в природной популяции географической расы пчел и фенотипированных по способности к обучению в молодости и при старении самцов макаки резус.

*Савватеева-Попова Елена Владимировна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: esavvateeva@mail.ru*

Роль глутатион-зависимой антиоксидантной системы при различных режимах гипобарической гипоксии

К. В. Сариева^{1,2}, И. И. Зорина^{2,3}, О. В. Ветровой^{1,2}

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,* ²*Санкт-Петербургский государственный университет,* ³*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; Санкт-Петербурга*

Гипобарическое посткондиционирование (ГПостК) является уникальным методом коррекции последствий тяжелых форм кислородного голодания мозга. В нашей Лаборатории применяется методика предъявления крысам тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ) в сочетании с одно- и трехкратным ГПостК. ГПостК способствует нормализации активности гормональной системы и поведения животных, предотвращает гибель нейронов гиппокампа. Однако в настоящий момент отсутствует полное понимание терапевтических механизмов ГПостК. Основной компонентой формирования патологии, вызванной гипоксией-реоксигенацией, является окислительный стресс. Явление окислительного стресса связывают с двумя факторами: сдвигом окислительно-восстановительного статуса клеток и избыточной генерацией активных форм кислорода. В связи с этим мы сфокусировали свое внимание на активности антиоксидантных систем, ответственных за нормализацию обоих факторов. Ключевой антиоксидантной системой мозга является глутатион-зависимая система, состоящая из собственно глутатиона и глутатион-зависимых ферментов. В данном исследовании была проведена оценка содержания общего глутатиона, а также измерены глутатион пероксидазная и редуктазная активности в гиппокампе мозга крыс, переживших ТГ и ТГ в сочетании с ГПостК. Также для получения более целостных данных проведен анализ антирадикальной активности цитозольной фракции и общей восстановленности тиоловых групп с целью оценки окислительно-восстановительного статуса.

Показано долгосрочное снижение количества восстановленных тиоловых групп в ответ на ТГ, предотвращаемое ГПостК. Продемонстрировано снижение общей антирадикальной активности цитозольной фракции гиппокампа крыс, переживших ТГ, и повышение после однократного ГПостК. Анализ общего глутатиона выявил достоверное уменьшение его количества после ТГ. ГПостК восстанавливало количество глутатиона до контрольных значений. Не обнаружено существенных изменений глутатионредуктазной и глутатионпероксидазной активности в исследуемых моделях. Полученные данные свидетельствуют о роли ГПостК в обеспечении нормализации окислительно-восстановительного статуса гиппокампа крыс, перенесших тяжелую повреждающую гипоксию, опосредованно глутатион-зависимой антиоксидантной системой.

Часть исследований проведена с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Обсерватория экологической безопасности» (НИР

№ 118-99).

Работа проведена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-34-00027).

Сариева Ксения Владимировна
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: sarieva_ks@mail.ru

Влияние песочной арттерапии на ЭЭГ-активность и психофизиологическое состояние человека

В. А. Семилетова, Г. А. Калашник

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Песочная терапия, а особенно цветовая песочная терапия, достаточно популярна в работе психолога с детьми и взрослыми. Она используется для диагностики внутреннего конфликта, восстановления душевного равновесия. Неосознанная проблема разыгрывается на песочном столе, подобно драме, конфликт переносится из внутреннего мира во внешний и делается зримым. Песочная терапия в контексте арт-терапии представляет собой невербальную форму психокоррекции, где основной акцент делается на творческом самовыражении клиента. *Основная цель работы* с песочным столом – достижение пациентом эффекта самоисцеления посредством спонтанного творческого выражения и цветотерапии. Однако, очень мало работ посвящено изучению физиологических и психофизиологических изменений в организме человека под влиянием sand-art – терапии.

В продолжение наших исследований по изучению влияния арттерапии на организм человека [1, 2, 3], в своей работе мы остановили внимание на изменениях биоэлектрической активности мозга и психологических характеристик личности под влиянием сеансов работы с песочным столом (sand-art терапия).

В исследовании принимали участие студенты-добровольцы 2-го курса ВГМУ им. Н.Н.Бурденко (юноши, 18–20 лет). Запись ЭЭГ проведена с помощью энцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» до, во время и после сеанса работы с песочным столом. Определены ситуативная тревожность личности (по Спилбергеру-Ханину), самочувствие, активность, настроение (САН) до и после сеанса работы с песочным столом. Личностная тревожность определена однократно до сеанса sand-art терапии.

Выявлены положительные изменения в уровне ситуативной тревожности испытуемых после воздействия sand-art-терапии (45.1 ± 1.152 и 31.8 ± 0.449). Средние значения самочувствия (4.65 ± 0.111 и 6.24 ± 0.03), активности (4.32 ± 0.101 и 5.43 ± 0.091) и настроения (5.12 ± 0.12 и 6.28 ± 0.042) пациентов увеличились.

В ходе экспериментальной работы выявлены изменения мощности и амплитуды основных ритмов ЭЭГ. В целом, динамика бета-активности стремится к снижению, альфа-активности – к увеличению. Отмечены разнонаправленные изменения поддиапазонов ЭЭГ-активности. Общее снижение тета-активности наиболее выражено в центрально-лобной и лобной областях. Отмечены спектральные изменения ЭЭГ.

Использование песочной арттерапии в психологическом консультировании и арттерапии является оправданным. Физиологические изменения биоэлектрической активности мозга и психофизиологических характеристик личности подтверждают положительное влияние sand-art терапии на организм человека, что проявляется, в частности, в улучшении самочувствия, активности, настроения пациентов, снижении тревожности и динамике альфа, бета и тета-активности ЭЭГ человека.

Литература:

1. Семилетова В.А. Изменение состояния регуляторных систем организма под влиянием музыки Моцарта и цветотерапии // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2015. – № 10. – С. 124—127.
2. Семилетова В.А., Калашник Г.А., Терехова Е.А. Использование ЭЭГ для оценки эффективности здоровьесберегающих технологий // IV Съезд физиологов СНГ. – Сочи-Дагомыс, 2014 – С. 79.
3. Семилетова В.А., Калашник Г.А. Влияние классической музыки на электроэнцефалографические показатели здорового человека // Современные проблемы нейробиологии: научная конференция с международным участием. – Ярославль, 2014.

*Семилетова Вера Алексеевна
Воронежский государственный
медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко
E-mail: Vera2307@mail.ru*

Astrocytic Basis of Epileptogenesis (Роль астроцитов в эпилептогенезе)

А. В. Семьянов

Институт нейронаук, Университет Нижнего Новгорода

For a long time cellular mechanisms of epileptogenesis were linked to changes in the balance of excitation and inhibition. More recently the paradigm shifted to the concept of pathological synchronization of the neuronal network. However, in both cases the pathogenesis was attributed to the changes in excitability of the neurons or changes in the synaptic connections. Recent advances in the astrocyte physiology suggested that astrocytes may be responsible for some pathological processes that occur in the synaptic networks. In physiological conditions astrocytes clean up glutamate and potassium released during synaptic transmission. We discovered that both glutamate and potassium clearance by hippocampal astrocytes are reduced in pilocarpine model of epileptiform activity in rats. We also observed reduced calcium dynamics in these cells and their morphological remodeling. These changes may be responsible for development of epileptiform activity in the brain.

Семьянов А.В.

Институт нейронаук,

Университет Нижнего Новгорода

E-mail: semyanov@neuro.nnov.ru

Влияние полиморфизма гена *Tas1R3* на гомеостаз глюкозы и жировой обмен у мышей

Е. А. Созонтов, В. О. Муровец, Ю. В. Андреева, Р. П. Хропычева, В. А. Золотарев

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

Мембранный белок T1R3, кодируемый геном *Tas1R3*, входит в состав димерного рецептора к веществам со сладким вкусом, а также рецептора аминокислот. У мышей выявлены аллельные варианты гена, при этом аллель *Sac^b*, характерная для линии C57BL/6 (B6), определяет повышенную, а *Sac^d*, встречающаяся у 129P3- и DBA-линий, пониженную чувствительность и предпочтение сладких веществ. Помимо вкусовых клеток ротовой полости белок T1R3 экспрессируется в энтероэндокринных клетках кишечника, β - и α -клетках поджелудочной железы, а также адипоцитах, что предполагает его роль как метаболического регулятора. Ранее нами было показано, что делеция гена *Tas1r3* нарушает *in vivo* толерантность

к глюкозе, усиливает резистентность к инсулину и понижает уровень глюкозы крови при голодании [1, 2], а также увеличивает массу жира и изменяет содержание триглицеридов и глицерола в крови, что предполагает влияние на обмен липидов [3]. В то же время эффект полиморфизма T1R3 на метаболизм углеводов и жиров практически не исследован.

В настоящей работе для выявления эффектов полиморфизма *Tas1r3* использовались новая экспериментальная модель – F1-гибриды, полученные от скрещивания инбредных линий мышей: самцов 129P3/J с самками C57BL/6ByJ (*SacD/B*-гибриды), либо *Tas1r3* ген-нокаутов C57BL/6J-*Tas1r3^{tm1Rfm}* (*SacD/O*-гибриды). Эти гибриды различались лишь набором аллелей *Sac* при идентичном фоновом генотипе. Для контроля эффекта гаплонедостаточности были получены F1-гибриды *SacB/O* от скрещивания самцов B6 с самками *Tas1r3* ген-нокаутов, которых сравнили с родительской линией B6 (B6-*SacB/B*).

Носители одной только рецессивной аллели *SacD/O* в сравнении с гетерозиготными носителями доминантной аллели *SacD/B* демонстрировали снижение толерантности к глюкозе, меньшую массу тела, пониженный базальный уровень глюкозы и уровень инсулина при повышенном содержании глицерола в плазме крови. По массе печени, висцерального жира и уровню триглицеридов в крови они не различались. Гемизиготное состояние аллели *Sac^b* у *SacB/O* в сравнении с B6-*SacB/B* не влияло на толерантность к глюкозе, но характеризовалось пониженным уровнем инсулина и увеличением массы висцерального жира и печени.

Полученные результаты свидетельствуют, что полиморфизм *Tas1r3* оказывает влияние на обмен глюкозы и липидов, а предложенная модель адекватна своим задачам.

Литература:

[1] Муровец В.О., Бачманов А.А., Травников С.В., Чурикова А.А., Золотарев В.А. Участие рецепторного белка TAS1R3 в регуляции обмена глюкозы у мышей при разных уровнях гликемии // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2014. Т. 50. № 4. С. 296–304.

[2] Murovets V.O., Bachmanov A.A., Zolotarev V.A. Impaired Glucose Metabolism in Mice Lacking the *Tas1r3* Taste Receptor Gene // PLoS ONE. 2015. V. 10. N 6. P. e0130997.

[3] Муровец В.О., Созонтов Е.А., Андреева Ю.В., Хропычева Р.П., Золотарев В.А. Влияние рецепторного белка T1R3 на глюконеогенез и жировой обмен у мышей // Росс. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2016. Т. 102. № 6. С. 668–679.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-04-08671).

Созонтов Егор Андреевич
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: egorgius@yandex.ru

Нейролингвистическое исследование падежной омонимии в русском языке

А. С. Стеценко¹, Н. А. Слюсарь^{2,3}, М. В. Киреев^{3,4}, С. В. Медведев⁴

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; ²Высшая школа экономики, Москва; ³Санкт-Петербургский государственный университет, ⁴Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

В данном исследовании изучаются вопросы падежного согласования в русском языке. В настоящее время падежное согласование недостаточно изучено в нейролингвистических работах, так как исследования ведутся преимущественно на языках без развитой падежной системы – английском, испанском и других. *Предмет исследования* – роль омонимии в порождении и восприятии ошибок в падежных окончаниях в случаях, когда в предложении есть слово с омонимичной формой падежа (см. *пример Б*). Эти ошибки называются ошибками с аттракцией. Такие ошибки часто встречаются в спонтанной речи носителей русского языка, и есть основания предполагать, что они свидетельствуют о базовых принципах организации речевой способности.

Примеры:

(А) Сказки о серых волках были интересными (без ошибки)

(Б) Сказки о серых волков были интересными (ошибка с аттракцией)

(В) Сказки о серых волкам были интересными (ошибка без аттракции)

Для исследования данного явления методом вызванных потенциалов (ВП) выявляется реакция мозга на ошибку. Ожидаемые ВП – N400 и P600, широко известные реакции на различные типы ошибок. При этом N400 ассоциируется с семантическими, а P600 – с грамматическими ошибками.

В эксперименте сравнивались реакции на разные виды ошибок (6 условий: без ошибки, ошибка с аттракцией или без нее; предложения, где требуется предложный падеж, как в (примеры А–В), или родительный). В эксперименте приняло участие 23 человека, данные 3 человек были исключены из-за большого количества артефактов. Для записи ЭЭГ использовался 128-канальный энцефалограф «EGI Hydrocel Geodesic», для предъявления стимулов использовалась программа «E-Prime», а для обработки данных – программы «MatLab» и «EEGLab». Предложения предъявлялись на экране компьютера пословно (каждое слово по 600 мс с перерывом в 100 мс). Всего было использовано 192 стимульных предложения (по 32 на условие) и 192 филлера.

В результате выяснилось, что разные падежи вызывают разные типы реакций. Так, для ошибок в родительном падеже характерен более выраженный N400 по сравнению с предложным, что согласуется с поведен-

ческими данными о времени реакции (более длительное время реакции при чтении ошибок в родительном падеже). Это может объясняться более высокой частотностью родительного падежа по сравнению с предложным. Различие в амплитуде Р600 обуславливалось взаимодействием факторов падежа и наличия аттракции. Последний факт на данный момент сложно объяснить с помощью существующих лингвистических теорий, поэтому он нуждается в теоретической проработке, и возможно, в последующих экспериментах.

Стеценко Анна Сергеевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: stetsenko.an@gmail.com

Экспрессия глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в слизистой оболочке желудка при кратковременном и продолжительном действии дексаметазона

М. Н. Судалина, А. В. Чурилова
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Ранее в нашей лаборатории было показано, что однократное введение дексаметазона может оказывать как гастропротективный, так и ulcerогенный эффект, проявление которого зависит не от дозы гормона, а от продолжительности его действия до предъявления ulcerогенного стимула (Filaretova et al., 2014). В рамках выяснения механизмов трансформации гастропротективного действия дексаметазона в проulcerогенное проверяли гипотезу о том, что нарушение баланса между глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами (ГР и МР) может вносить вклад в такую трансформацию. Для проверки гипотезы использовали дексаметазоновую «модель» (1 мг/кг, внутривентриально), в которой ранее продемонстрировали трансформацию гастропротективного действия гормона в проulcerогенное. Для исследования были выбраны 2 временные точки после введения дексаметазона – 1 час после (в это время наблюдалось гастропротективное действие) и 24 часа (в это время наблюдалось проulcerогенное действие). В этих экспериментах не применяли ulcerогенных воздействий. Было использовано 4 группы животных, две из которых подвергались кратковременному (1 час) или продолжительному (24 часа) воздействию дексаметазона. Двум другим группам, использовавшимся в качестве контроля, производилась внутривентриальная инъекция пропиленгликоля, применяемого как растворитель дексаметазона.

тазона, за 1 час или за 24 часа до декапитации, соответственно. Для оценки экспрессии глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов использовали методику непрямого иммуногистохимического окрашивания. Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Альтами Био2», цифровой камеры «Альтами А050», персонального компьютера на базе «IntelPentium 4» и программного обеспечения «ImajeJ». При изучении распределения и интенсивности цитоплазматического окрашивания производилась оценка относительной площади окрашивания. В качестве вспомогательной характеристики оценивался показатель оптической плотности (у.е.), характеризующий силу иммунопозитивной реакции.

При оценке экспрессии ГР было показано, что как кратковременное (1 час), так и длительное (24 часа) воздействие дексаметазона приводит к значительному повышению интенсивности ГР-иммунопозитивного окрашивания в области эпителия и собственной пластинки желудка. При этом площадь ГР-окрашивания возрастала лишь в случае продолжительного воздействия дексаметазона. При оценке экспрессии МР обнаружено, что воздействие дексаметазоном повышает «уровень» МР (количество рецепторов на поверхности одних и тех же клеток) лишь в случае его кратковременного (1 час) воздействия, не вызывая существенных изменений в их площади окрашивания во всех слоях слизистой оболочки. Однако продолжительное (24 часа) действие дексаметазона приводит к значительному снижению площади МР-иммунопозитивного окрашивания в железистых клетках желудка. Выявлено, что при кратковременном действии дексаметазона в тканях желудка преобладают МР, при продолжительном – ГР.

Таким образом, непродолжительная стимуляция дексаметазоном вызывает смещение баланса между рецепторами в пользу преобладания МР-рецепторов, тогда как спустя сутки после введения дексаметазона преобладающими рецепторами главных желез желудка оказались ГР-рецепторы. Можно предположить, что изменение данного баланса, сопровождающееся нарушением регуляции секреции желудка, может быть причиной для ulcerогенного эффекта длительной стимуляции ГР агонистом (дексаметазоном).

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №14-15-00790).

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

Участие нитергической системы прилежащего ядра и медиальной префронтальной коры в регуляции последствий формирования условно-рефлекторной реакции страха

П. В. Судоргина

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

Одной из актуальных проблем современной нейрофизиологии является изучение нейрохимических механизмов, ответственных за формирование и проявления страха. Префронтальная кора как один из основных центров страха, участвует в контроле его механизмов, таких как формирование, реализация, а также генерализация условно-рефлекторной реакции страха (УРС). УРС – реакция, возникающая в ответ на предъявление условных стимулов, ранее сочетавшихся с болевым раздражением и являющаяся моделью изучения страха. Префронтальная кора связана многочисленными проекциями с прилежащим ядром, рассматриваемым в качестве важного звена системы страха. Показано, что нитергическая 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 нитергической системы и *D2*-рецепторов дофамина прилежащего ядра в реализации УРС. Выяснению вклада активации нитергической системы прилежащего ядра в контроль исследовательского поведения в новой обстановке и влияния блокады *D2*-рецепторов дофамина прилежащего ядра в ходе реализации УРС на активацию нитергической системы прилежащего ядра и поведенческие показатели во время исследовательской активности через 1 сутки после тестирования. Исследованию активации нитергической 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 цитруллина, сопродукта синтеза *NO*. В ходе проведенных исследований была показана активация нитергической системы прилежащего ядра в ходе реализации УРС, а также в ходе исследовательского поведения в новом пространственном окружении. Кроме того, было показано участие дофаминергического входа и *D2*-рецепторов дофамина в регуляции активности нитергической системы этой структуры во время реализации условно-рефлекторной реакции страха. Такая регуляция не была направлена на контроль поведенческих проявлений страха в ходе этого теста и участвовала в формировании пластических перестроек, вызываемых стрессом, связанным с реализацией, которые через сутки приводят к торможению исследовательского поведения и сопровождающей его нитергической

активации прилежащего ядра. Кроме того, была продемонстрирована активация нитергической системы медиальной префронтальной коры в ходе выработки и реализации УРС, а также взаимосвязь степени активации нитергической системы медиальной префронтальной коры в ходе выработки УРС и последующей генерализации (но не реализации) УРС.

Автор выражает благодарность научному руководителю д.б.н. Н.Б. Саульской.

Работа поддержана РФФИ (проекты №№ 07-04-00523а, 10-04-00397а, 13-04-00285а).

*Судоргина Полина Вячеславовна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: polina.sudorgina@gmail.com*

Когнитивные дисфункции вследствие перинатальной патологии: возможная роль внеклеточной протеолитической системы Mmp9/Timp1

А. Н. Трофимов¹, А. П. Шварц¹, М. С. Сечина¹, В. А. Щукина¹, Е. А. Вениаминова², Н. А. Маркова², К. Фомалонт^{1,3}

¹*Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург;* ²*Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва;* ³*Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний, Мэриленд, Бетесда, США*

Нарушения развития ЦНС в раннем возрасте, вызываемые различными видами перинатальной патологии, такими как инфекционные заболевания, травмы, гипоксия и ишемия, часто ведут к развитию когнитивных дисфункций мозга в зрелом возрасте. Среди факторов, нарушающих развитие ЦНС, рассматриваются провоспалительные цитокины, активно продуцируемые клетками иммунной и нервной систем при различных видах патологии. Провоспалительные цитокины могут влиять на экспрессию генов, вовлечённых в регуляцию процессов нейропластичности. К числу таких генов относятся Mmp9 (матриксная металлопротеиназа 9) и Timp1 (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1), которые, участвуя в регуляции состава, структуры и функционирования межклеточного матрикса, вовлечены в процессы нейропластичности. Известно, что воспалительные процессы способны нарушать функционирование данных генов, поэтому целью исследования явилось изучение характера их экспрессии в мозге при формировании когнитивных нарушений, вызванных ранним воспалительным процессом.

Работа выполнена на крысах-самцах Вистар. В течение 3-й недели

постнатального развития животным вводили индуктор синтеза провоспалительных цитокинов липополисахарид (ЛПС; внутривенно, 25 мкг/кг; Р15, Р18, Р21) или эквивалентный объём апиrogenного физиологического раствора. Исследовательское поведение и тревожность крыс подросткового возраста (1,5 месяца) оценивали в открытом поле. Когнитивные способности взрослых крыс (2,5 месяца) оценивали в парадигме условного рефлекса активного избегания и водном лабиринте Морриса. Часть взрослых животных не подвергали тестированию. Через 2 часа после последней попытки в тестах (взрослые) или последнего введения препарата (крысята) крыс декапитировали, затем определяли уровень экспрессии генов в медиальной префронтальной коре (мПФК) и гиппокампе методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистический анализ данных проведён с использованием критерия Манна-Уитни.

Показано, что введения ЛПС приводят к нарушению исследовательской активности и повышению тревожности в подростковом возрасте и нарушению формирования условного рефлекса активного избегания и пространственной памяти взрослых крыс. Данные расстройства сопровождаются изменениями в работе системы MMR9/TIMP1 в мПФК и гиппокампе крысят и взрослых животных, не подвергавшихся когнитивному тестированию. После когнитивных тестов уровень экспрессии данных генов у крыс, которым вводили ЛПС, не отличается от такового в мозге контрольных животных, свидетельствуя о возможной положительной роли когнитивной нагрузки в коррекции работы протеолитической системы мозга.

Исследование проведено при финансовой поддержке РФФИ (проект 16-34-00316 мол_а).

*Трофимов А. Н.
Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербурга
E-mail: alexander.n.trofimov@gmail.com*

Влияние повышенного системного уровня ФНО-альфа на состояние кардиореспираторной системы крысы

Т. С. Туманова¹, Е. А. Губаревич²

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

В настоящее время известно, что системная воспалительная реакция (СВР), которая запускается в организме в ответ на действие различных повреждающих факторов, вызывает нарушения работы всех висцеральных систем, включая кардиореспираторную. Дисфункция кардиореспира-

торной системы проявляется в тахикардии, брадикардии, эпизодах апноэ, и, в крайних случаях, может приводить к летальному исходу. С другой стороны, установлено, что при СВР происходит повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α). *Целью данного исследования* является проверка гипотезы, согласно которой повышенный уровень ФНО в плазме крови является одним из факторов, вызывающих нарушение работы кардиореспираторной системы в условиях СВР. Предполагается, что механизмом, реализующим влияние ФНО- α на функции кардиореспираторной системы может быть активация циклооксигеназы-2 и, как следствие, повышение системного уровня простагландинов. Эксперименты были проведены на анестезированных лабораторных крысах (Wistar, самцы, 200–250 г, анестезия – уретан, 1400 мг/кг, внутривенно). Экспериментальный протокол предусматривал проведение трех серий экспериментов. В первой, контрольной, серии ($n=7$) производилось внутривенное введение 1 мл физиологического раствора, во второй серии ($n=6$) животному вводилось 10 мг ФНО- α , наконец, в третьей серии ($n=5$) введение ФНО- α сочеталось с введением 0,5 мг ингибитора циклооксигеназы диклофенака. При помощи катетера, введенного в бедренную артерию, регистрировалось системное артериальное давление (АД). Для оценки состояния системы дыхания производилась регистрация пневмотахограммы. При помощи методики функциональной ваготомии оценивалась сила инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера (ИТР). Контрольные эксперименты показали стабильность регистрируемых показателей активности кардиореспираторной системы в течение четырех часов регистрации. Было установлено, что ФНО- α вызывал повышение АД и минутной вентиляции легких анестезированной крысы, снижал ИТР. Введение диклофенака ослабляло эти эффекты. Таким образом, полученные результаты подтвердили выдвинутую гипотезу, ФНО- α действительно может быть фактором, оказывающим влияние на состояние кардиореспираторной системы в условиях СВР. Вероятно, что в реализации кардиореспираторных эффектов ФНО- α принимают участие простаноидзависимые механизмы.

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

*Туманова Татьяна Сергеевна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: tanudoubutsu@ya.ru*

Транспортная функция лимфатических сосудов и узлов при действии интерферонов

Д. В. Унт, Г. И. Лобов

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

Одним из современных направлений в лечении вирусных инфекций и некоторых злокачественных опухолей является терапия интерферонами, осуществляемая в виде монотерапии или в комплексе с другими препаратами [1]. Поскольку интерфероны имеют белковую природу, они не могут применяться перорально, поэтому вводятся подкожно или внутримышечно. При парентеральном введении молекулы интерферонов, имея большую молекулярную массу (20 кД и больше), не могут поступать непосредственно в кровеносные сосуды, а так же, как и другие высокомолекулярные соединения, всасываются в лимфатические капилляры и в дальнейшем транспортируются по лимфатическим сосудам (ЛС) и лимфатическим узлам (ЛУ), контактируя с эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками (ГМК). К настоящему времени общепризнано, что определяющим фактором продвижения лимфы является сократительная активность ГМК, входящих в состав стенки ЛС и капсулы ЛУ [2, 3, 4]. Несмотря на то, что интерфероны альфа-2b и бета-1a являются официальными препаратами и достаточно часто применяются в клинике в качестве иммуномодуляторов, их действие на активную транспортную функцию ЛС и ЛУ не изучено, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Нами изучены эффекты интерферонов ИФН- α -2b и ИФН- β -1a на фазные и тонические сокращения изолированных брыжеечных ЛС и ЛУ быка. Интерфероны ИФН- α -2b и ИФН- β -1a в количестве 250–1000 МЕ/мл оказывают дозозависимый отрицательный хронотропный и инотропный эффект на спонтанные фазные сокращения и тонус ЛС и ЛУ. В дезэндотелизированных ЛС и ЛУ ИФН- α -2b и ИФН- β -1a в тех же концентрациях оказывали значительно меньший ингибиторный эффект на спонтанные сокращения и тонус. *N* ω -нитро-L-аргинина метиловый эфир (L-NAME), 100 мкМ/л и charybdotoxin, 0,1 мкМ/л + апамин 0,5 мкМ/л значительно уменьшали ИФН- α -2b-индуцированный ингибиторный эффект на фазные и тонические сокращения ЛС. L-NAME, 100 мкМ/л и индометацин, 10 мкМ/л значительно снижали ИФН- α -2b-индуцированный ингибиторный эффект на фазные и тонические сокращения ЛУ.

Полученные данные позволяют сделать следующее заключение по механизму действия интерферонов на ЛС и ЛУ. Ингибиторный эффект ИФН- α -2b и ИФН- β -1a на ЛС и ЛУ является эндотелийзависимым. Оба интерферона при взаимодействии с ЛС и ЛУ активируют в эндотелиальных клетках три сигнальных пути, приводящие к расслаблению ГМК. В ЛС преобладающими является NO-зависимый механизм дилатации и механизм,

запускаемый эндотелиальным гиперполяризующим фактором. В ЛУ интерфероны стимулируют продукцию эндотелиоцитами преимущественно NO и простагглина. Роль эндотелиального гиперполяризующего фактора в интерферон-вызванной дилатации ГМК ЛУ минимальна.

Литература:

1. Fabrizio F., Dixit V., Messa P., Martin P. // Ther. Apher. Dial. 2015. Vol. 19, N 6. P. 611–621.
2. Лобов Г.И., Панькова М.Н. // Бюлл. exper. биол. 2011. Т. 152, № 10. С. 384–386.
3. Лобов Г.И., Панькова М.Н. // Росс. физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 11. С. 1350–1361.
4. Zawieja D.C. // Lymphat. Res. Biol. 2009. Vol. 7, N 2. P. 87–96.

Унт Дарья Валерьевна

Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: dariiaunth@yandex.ru

Нитрергическая регуляция транспорта бикарбонатов из подслизистого слоя желудка на поверхность слизистой оболочки у крыс

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

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

Основным процессом, обеспечивающим в норме защиту слизистой оболочки желудка (СОЖ) от агрессивной кислой среды, является транспорт ионов бикарбонатов (HCO_3^-) из подслизистого слоя на поверхность желудочного эпителия. Главными факторами, регулирующими этот процесс, считаются секреция простаггандинов (ПГ) и оксид азота. В то же время роль изоформ конститутивной синтазы оксида азота (сNOS) в управлении трансэпителиальным переносом HCO_3^- остается неизученной.

Задачей работы была проверка гипотезы о разнонаправленном влиянии изоформ сNOS на транспорт HCO_3^- , вызванный слабой раздрацией СОЖ подкисленным гипертоническим раствором. Для этого у наркотизированных крыс производили перфузию желудка *in situ* физиологическим (контроль) либо гипертоническим раствором (1 M NaCl pH 2.0, 20 мин) на фоне внутривенной инфузии раствора NaHCO_3 (10 ммоль * кг⁻¹ * ч⁻¹), моделирующей так называемый «щелочной прилив». Продукцию HCO_3^- рассчитывали на основе измерений pH/PCO₂ перфузата, омывающего СОЖ [1].

Парентеральная инфузия NaHCO_3 существенно потенцировала вызванную раздрацией СОЖ секрецию бикарбонатов на фоне угнете-

ния омепразолом продукции кислоты, но не влияла на секрецию HCO_3^- в нормальном состоянии. Ранее нами было показано, что активация нейрональной (nNOS) либо эндотелиальной (eNOS) изоформы cNOS по-разному влияет на желудочную продукцию HCO_3^- , причем эффект зависел от уровня базальной секреции кислоты [2]. Потенцирующий эффект инфузии NaHCO_3 по отношению к желудочной продукции бикарбонатов устранялся селективным *in vivo* блокатором nNOS 7-нитроиндазолом (7-NI), в то время как неселективный блокатор nNOS и eNOS *N* ω -нитро-*L*-аргинин (*L*-NNA) не оказывал влияния. Блокатор циклооксигеназ индометацин угнетал секрецию HCO_3^- как сам по себе, так и в присутствии *L*-NNA, но не действовал на фоне 7-NI. Секреторная реакция также подавлялась блокатором $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ котранспортеров 4,4'-диизотиоцианостильбен-2,2'-дисульфоновой кислотой, но не NH_4Cl и ацетазоламидом.

Сделан вывод, что вызванный ирритацией СОЖ транспорт бикарбонатов из сосудов подслизистого слоя на поверхность желудочного эпителия зависит в основном от активации nNOS, опосредуемой циклооксигеназой, что, вероятно, ускоряет работу электрогенных котранспортеров $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ семейства NBCe [3]. Активация eNOS на фоне повышенной концентрации HCO_3^- в желудочном кровотоке, напротив, приводит к угнетению секреции HCO_3^- .

Литература:

1. Золотарев В.А., Поленов С.А., Лепнев Г.П., Разумова Н.А. Метод непрерывной количественной оценки секреции кислоты и бикарбонатов в желудке наркотизированных крыс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 82(7): 111–116. 1996.
2. Золотарев В.А., Андреева Ю.В., Вершинина Е.А., Хропычева Р.П. Роль конститутивных синтаз оксида азота в регуляции желудочной секреции бикарбонатов на фоне слабой ирритации слизистой оболочки. Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. 101(4): 415–432. 2015.
3. Aalkjaer C., Boedtkjer E., Choi J., Lee S. Cation-coupled bicarbonate transporters. Compr. Physiol. 4(4): 1605–37. 2014.

Хропычева Раиса Петровна
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: hropy4ewa@yandex.ru

Мозг и сознание: от бихевиоризма к нейрокогнитивным технологиям

Т. В. Черниговская

Санкт-Петербургский государственный университет

XX век прошел в биологии под знаком радикального бихевиоризма Б.Ф. Скиннера и аналогичной парадигмы И.П. Павлова, основанных на схеме стимул-реакция. Скиннер испытывал ко всему субъективному и ментальному резкое неприятие, считая попытки внести их в науку о высших психических функциях надуманными, а значит ложными, фокусируя внимание на внешних формах поведения и считая возможным объяснять таким образом не только поведение животных, но и людей. И.П. Павлов также скептически, если не сказать отрицательно относился к возможности исследовать сознание как объект естественно-научных знаний, и никогда не включал в список изучаемых явлений то, что теперь называется *qualia*, или ощущения от 1 лица. В науках о человеке такая парадигма с самого начала имела мало шансов стать продуктивной, так как фактически сводила процессы высокого порядка к физическим законам. Проблема психофизического параллелизма не решена уже не первое столетие, что не отменяет необходимости пытаться выйти из этого тупика. Особенно остро вопрос стоит сейчас, когда исследование мозговых механизмов сознания и языка является одним из центральных в науках о жизни — и по причинам фундаментального характера, и в контексте нейрокогнитивных технологий, включая разработки в области искусственного интеллекта. Бихевиористская парадигма вошла в противоречие с картезианским подходом школы Н. Хомского, утверждающим врожденность языковой способности, основанной на универсальных алгоритмах человеческого языка, когда влияние внешней среды и обучения не более, чем настраивает нейронную сеть на определённый языковой код. Сторонники близкой научной идеологии (например, Дж. Фодор) постулируют врожденность ещё более глубоких когнитивных единиц — концептов. Очевидна и непримиримость позиций бихевиоризма с психофизиологами, доказывающими абсолютную ценность физиологии активности, т.е. целенаправленности и мотивированности поведения как такового, а не как реакции на некий раздражитель любого уровня сложности (П.К. Анохин, В.Б. Швырков). Отечественная физиология, в лице в первую очередь выдающихся ученых А.А. Ухтомского и Л.А. Орбели, внесла существенный вклад в изучение этих сложнейших явлений, предвосхитив мировой интерес когнитивной науки XXI века к проблеме мозга и сознания.

Черниговская Татьяна Владимировна

Санкт-Петербургский государственный университет

E-mail: tatiana.chernigovskaya@gmail.com

Ингибиторы гистон-деацетилаз как новый способ коррекции молекулярных механизмов повреждающего действия тяжелой гипоксии

А. В. Чурилова

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

Тяжелая гипобарическая гипоксия (ТГГ, 180 мм рт. ст., 3 ч) приводит к структурным повреждениям нейронов неокортекса и гиппокампа. На молекулярном уровне действие ТГГ сопровождается нарушением регуляции экспрессии генов и соответствующих белковых продуктов, что в значительной степени определяется эпигенетическими механизмами, в частности ацетилизацией гистонов. Ацетилизирование гистонов приводит к релаксации хроматина, что облегчает связывание транскрипционных факторов с генами-мишенями и способствует активации их транскрипции. Применение ингибиторов гистон-деацетилаз, усиливающих ацетилизирование гистонов, можно рассматривать как один из факторов, оказывающих влияние на транскрипцию генов и экспрессию их белковых продуктов в условиях действия ТГГ. В настоящей работе проведен анализ применения ингибиторов гистон-деацетилаз трихостатина (TSA) и бутирата натрия (SB) на уровень экспрессии глюкокортикоидных рецепторов (ГР), играющих важную роль в регуляции гибели/выживании нейронов, и про-адаптивных белков, таких как гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 и эритропоэтин EPO у животных, перенесших ТГГ. Было обнаружено, что ТГГ не изменяла уровень ацетилизирования гистона H3 по лизину 9 (асH3K9) на раннем сроке после воздействия (3–24 ч), но приводила к отсроченному увеличению уровня асH3K9 к 3-м суткам в исследуемых областях неокортекса и гиппокампа крыс. В отличие от этого инъекции TSA и SB усиливали ацетилизирование H3K9 уже на раннем сроке (3–24 ч) после ТГГ. Вместе с тем, на фоне введения ингибиторов гистон-деацетилаз отмечалось значительное увеличение уровня экспрессии ГР в нейронах неокортекса и гиппокампа крыс после воздействия ТГГ. В меньшей степени изменения прослеживались в экспрессии HIF-1 и EPO. Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что ингибиторы гистон-деацетилаз, изменяя уровень ацетилизирования гистонов, влияют на конформационные свойства хроматина и приводят к активации транскрипции ряда генов, в частности, кодирующих ГР. Предположительно, что в активации экспрессии EPO, Hif-1 играют роль другие эпигенетические модификации, помимо ацетилизирования гистонов. Учитывая важную роль молекулярного фактора ГР в регуляции процессов гибели/выживания нейронов, обнаруженное нами увеличение ГР после инъекций TSA и SB при воздействии ТГГ, свидетельствует о частичных нейропротективных свойствах данных ингибиторов. Ранее нами было показано, что повышенный уровень экспрессии ГР, EPO, Hif-1 связан с развитием гипоксической толерантности, индуцируемой умеренными гипоксическими воздействиями. Возможно, эффек-

тивность применения ингибиторов гистон-деацетилаз будет значительно ниже по сравнению с гипоксическим preconditionированием в силу их узкого спектра действия. Тем не менее полученные данные позволяют рассматривать ингибиторы гистон-деацетилаз в качестве возможных агентов для химического preconditionирования.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-00624 и Программой РАН 1.26.

*Чурилова Анна Викторовна
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН
Санкт-Петербурга
E-mail: annch05@mail.ru*

Экспрессия гена D2-рецептора дофамина в медиальной префронтальной коре крыс при формировании дисфункций мозга вследствие повышения уровня интерлейкина-1 β в раннем постнатальном онтогенезе

*А. П. Шварц, А. Н. Трофимов, Д. С. Антонов, О. И. Чуприна, А. Ю. Ротов
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербурге*

Различные виды перинатальной патологии повышают риск развития отдаленных когнитивных нарушений и сопровождаются усиленной продукцией провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ)-1 β . Формирование когнитивных нарушений может быть связано с изменением экспрессии длинной (D2L) и короткой (D2S) изоформ D2-рецептора дофамина в префронтальной области коры мозга – области, связанной с реализацией высших ассоциативных функций, вниманием, памятью, процессами внутреннего подкрепления. Целью исследования явилось изучение уровня мРНК D2S и D2L в медиальной префронтальной коре (мПФК) и формирования когнитивных нарушений у крыс-самцов Вистар, которым вводили ИЛ-1 β в раннем возрасте.

Формирование экспериментальных групп производили в возрасте P15–21: животным ежедневно внутрибрюшинно вводили 1 *мкг/кг* ИЛ-1 β или физиологический раствор, часть крыс оставляли интактными. Рабочую память оценивали в тесте спонтанных альтернатив при обследовании Y-лабиринта, способность к обучению – в тесте «условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) у отдельных когорт животных различного возраста: P25–30, P42–50 и P75–90. Часть взрослых животных всех групп подвергали когнитивной нагрузке – выработке условного рефлекса активного избегания. Уровень мРНК D2S и D2L в мПФК оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Данные обрабатывали с применением параметрических (1- или 2-факторный дисперсионный анализ, *t*-критерий

с поправкой Бонферрони) и непараметрических (Фридмана, Краскалла-Уоллиса, Манна-Уитни с поправкой Бонферрони) критериев в зависимости от соответствия распределения нормальному (критерий Шапиро-Уилка).

Хроническое повышение уровня ИЛ-1 β в раннем постнатальном периоде приводило к нарушениям рабочей памяти животных всех исследованных возрастных групп и нарушениям долговременной памяти в тесте УРПИ только у взрослых крыс. Относительное содержание мРНК D2S в мПФК снижалось у пери- и постпубертатных животных по сравнению с неполовозрелыми и не зависело от введения препарата в раннем возрасте. Возрастных изменений уровня D2L не выявлено, однако он был выше в мПФК 27-дневных крыс после введений ИЛ-1 β в течение 3-й недели жизни по сравнению с интактными. У взрослых животных уровень мРНК D2L снижался после выработки УРАИ, а D2S – не изменялся, но достоверно отрицательно коррелировал с показателями обучения: данные эффекты наблюдались только у контрольных (интактные, физиологический раствор), но не опытных (ИЛ-1 β) крыс. Таким образом, нарушения экспрессии гена префронтальной области коры больших полушарий может быть одним из механизмов когнитивного дефицита, вызванного активацией иммунной системы в критические периоды раннего постнатального онтогенеза. Полученные данные могут быть использованы при разработке методов превенции/терапии когнитивных нарушений, вызванных перинатальной патологией.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-34-00873 мол_а).

*Шварц Александр Павлович
Институт экспериментальной медицины
Санкт-Петербурга
E-mail: aleksandr.pavlovich.schwarz@gmail.com*

Распознавание семантики изображений текстов и сцен подростками с различным уровнем интеллектуального развития

Е. Ю. Шелепин¹, О. В. Защирина², О. В. Жукова¹, А. М. Ламминия¹, С. В. Пронин¹, К. А. Немировская², Е. И. Николаева³

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, ²Санкт-Петербургский государственный университет, ³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург

Цель работы – изучение механизмов распознавания семантики изображений, текстов и сцен учащимися старших классов общеобразовательных школ, для детей с задержкой психического развития и для детей

с умственной отсталостью, на основании изучения распределения направлений взора при работе с изображениями. Предполагали, что глазодвигательная активность отражает некоторые этапы когнитивного процесса.

Предварительно было проведено пилотное исследование с участием 25 студентов 1–4 курсов факультета психологии СПбГУ в возрасте от 18 до 25 лет. Общее количество испытуемых составило 85 человек. Из них 60 человек школьники старших классов. В соответствии с Международной классификацией болезней и поведенческих расстройств 10 пересмотра клиническими диагнозами у 20 человек были F83 – смешанные специфические расстройства психического развития, у 20 человек F70 – лёгкая умственная отсталость. Нормально развивающиеся школьники (20 человек). Из всех 49% составляли юноши, 51% – девушки. С помощью метода регистрации движений глаз исследовали особенности распределения направлений взора при чтении текстов и наблюдении изображений аналогичных по семантике жанровых сцен. Применяли стимулы с разной степенью семантической сложности. Для стандартизации тестов применяли метод вейвлетной фильтрации тестовых изображений текстов и сцен. Показано, что нормально развивающиеся студенты и старшеклассники ориентированы на выявление цели деятельности ключевых фигур. Школьники с легкой умственной отсталостью в большей степени ориентированы на эмоциональный аспект при анализе текстов и изображений, на понятия безопасности героев. Для них сложнее понимание цели действий героев. Для школьников со смешанными специфическими расстройствами психического развития в большей степени связаны с выявлением главных героев сюжета и их действий, понятия цели деятельности непонятны, а безопасность героев не является основополагающей при интерпретации сюжета. Предложены серии сюжетных картинок, которые способствуют коррекции развития детей с задержкой психического развития.

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

Нейронные сети и возникновение «инсайта»

К. Ю. Шелепин*, О. В. Жукова, П. П. Васильев, С. В. Пронин
ООО «Нейроконика–нейромеханика», *Институт физиологии им.
И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург

Инсайт мы рассматриваем как пороговое явление. Например «эврика» Архимеда, это измерение порогового уровня воды для оценки объема фи-

гуры сложной формы, а у Менделеева возник пороговый пространственный инсайт, при поиске порядка при сортировке карточек с обозначениями химических элементов. Инсайт достигается внезапно и эмоционально окрашен. Это особое пороговое состояние понимания наблюдаемого нового явления. *Цель нашего исследования* – методом фМРТ установить закономерности перестройки крупномасштабной нейронной сети в момент возникновения инсайта. Для измерения инсайта у испытуемых мы применили методику пространственного связывания элементов – Голлин-тест. Испытуемому показывали постепенно, по частям наполняемый контур изображения объектов. В начале, малое число фрагментов совершенно не позволяет построить образ, но есть порог, при котором возникает внезапное озарение – инсайт, и из разрозненных частей изображения мгновенно строится целостный образ. Достаточно около 20% контура для распознавания объекта, что, по нашему мнению, соответствует принципу Парето. Мы определили, что порог распознавания сопровождается эмоциональной реакцией – происходит переход от условий неопределенности к решению задачи. В фМРТ исследовании длительность накопления фрагментов была согласована со временем накопления сигнала мозга для выделения его из шума. Мы установили, что наибольшая активация мозга ($p < 0.001$) видна в BA17, BA18 и в области BA37, которая часто активируется в задачах распознавания изображений объектов. Видна активация инсулы в правом полушарии. Болд-сигнал в инсуле и в BA37 колеблется в противофазе на предъявление стимула. Во фронтальной коре видна активация участков в BA 45 и BA 47. Известно, что данные области и область BA 44 включаются в работу при выполнении задач, связанных с неоднозначной речевой или текстовой информацией. Известно, что они активированы при чтении текста с высокой и низкой степенью семантической и синтаксической неоднозначности. В подпороговых и надпороговых условиях данные области практически не активированы. Инсайт это озарение, поэтому у испытуемого, который усвоил алфавит и алгоритм выполнения задачи, инсайт не возникает. Соответственно в первую половину исследования активация данных областей мозга, по данным фМРТ в пороговых условиях значительно больше в сравнении со второй половиной исследования, когда наступило привыкание и отсутствует переход от неопределенности к пониманию ситуации.

*Шелепин Константин Юрьевич
ООО «Нейроконика–нейромеханика»
Санкт-Петербург*

Нейрофизиология зрения и нейротехнологии целенаправленного поведения

Ю. Е. Шелепин

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

Нейротехнологии – это совокупность технологий, созданных на основе принципов функционирования нервной системы и органов чувств и являющихся основой для создания нового класса продуктов и услуг, необходимых для преобразования биотехносферы. Суть происходящей технологической революции заключается в том, что нейротехнологии представляют собой новый класс интеллектуальных технологий, во многом стратегических, обеспечивающих построение самообучающихся систем искусственного интеллекта. Их быстрое развитие оказалось возможным благодаря новым инженерным решениям, но которые базировались во взаимодействии с исследованиями в области физиологии, и в первую очередь физиологии сенсорных систем, изучении механизмов переработки информации в сенсорных системах. При этом вклад исследований в области физиологии зрения в успешное развитие различных направлений нейротехнологий оказался весьма значительным. Современный рост нейротехнологий заключается в обеспечении дальнейшего перехода от традиционных средств электронно-вычислительной техники к нейроморфным ассоциативным системам, работающим с семантикой, способным к самостоятельному целенаправленному поведению, адаптивному к изменению среды в соответствии с этими изменениями. Нейрофизиологические исследования механизмов именно целенаправленной деятельности становятся все более востребованными. Еще И.П. Павлов называл «рефлекс цели» важнейшим в поведении. Успехи в области нейрофизиологии зрения, изучении механизмов распознавания зрительных образов, ориентации человека в зрительном пространстве, принятии решений и формировании и достижении цели, а также в построении зрительной картины мира весьма плодотворны.

Ключевыми направлениями развития нейротехнологий в ближайшее время станет, создание искусственных интеллектуальных систем, понимающих семантику окружающих сцен и формирующих целенаправленную деятельность этих систем, подобно деятельности человека.

Шелепин Юрий Евгеньевич

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

Санкт-Петербург

E-mail: yshel@yandex.ru

Изменения в активации спинальных моносинаптических рефлексов человека при гипоксических воздействиях

А. С. Шилов, А. А. Фокин, Е. А. Уляшева, М. А. Чукилев

Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина

Одной из важных проблем физиологии движения остается понимание механизмов, вызывающих возможные нарушения функций нервно-мышечного аппарата у человека в условиях влияния неспецифических факторов различного генеза. Не случайно для анализа электрофизиологических феноменов нейромышечного прибора и моделирования различных двигательных ситуаций используется природная и барометрическая гипоксия, антиортостатические воздействия, гипокинезия и др. В настоящем исследовании была предпринята попытка изучить возможное модулирующее влияние интервальных нормобарических гипоксических экспозиций на моносинаптический спинальный Н-рефлекс и прямой мышечный ответ, получаемые с камбаловидной и медиальной икроножной мышцы при стимуляции заднего смешанного большеберцового нерва.

Методы исследования. Исследование проводилось на неврологически здоровых мужчинах (19-26 лет, $n=15$), которые подвергались дозированному воздействию (ДВ) интервальными нормобарическими гипоксическими тренировками (ИГВ) (дыхание воздухом с содержанием O_2 10%, CO_2 – 0.03% от 30 до 50 минут в течение 16 дней). Экспозиция ИНГТ состояла из 8–10 повторных циклов 5-минутного дыхания гипоксической нормобарической газовой смесью, перемежающихся 2-минутными интервалами дыхания атмосферным воздухом.

Результаты исследования. Электронеиомиографические характеристики имеют четко выраженные индивидуальные особенности, когда H_{max} -ответ *m. gastrocnemius* вызывался при разной силе электрического раздражения. Причем эти особенности были отчетливо видны не только в контроле, но и после курса интервальных гипоксических воздействий. Для описания внутригрупповой изменчивости порога силы вызова H_{max} -ответа ($I_{H_{max}}$) было построено соответствующее распределение по этапам исследования. В связи с неизбежным возникновением артефактов в ЭНМГ-исследовании Н-рефлекса из общего числа исследуемых ($n=31$) после верификации данных подлежали анализу 28 человек, по которым в последующем проводились сравнения в контроле и на разных этапах после курса ИГВ. В контрольном исследовании максимальный Н-ответ *m. gastrocnemius*, вызываемый в диапазоне 12-26 мА, рекрутировался у 20 исследуемых (71.4%), на 1-е сутки реадaptации – у 26 (92,8%), на 7-е сутки – у 24 (85,7%), и 16-е сутки – у 24 (85,7%), соответственно. Как видно, после курса ИГВ значительно увеличивается частота случаев возникновения максимального Н-рефлекса относительно контроля. Обращает на себя внимание заметное увеличение представительства лиц с низким

порогом вызова $H_{\max}$ -ответа после курса ИГВ в диапазоне 14–20, 24 мА. В зоне больших значений силы тока, вызывающей $H_{\max}$ -ответ, всегда было меньшее представительство лиц. Обнаруженные особенности изменения силы раздражения при вызове минимального Н-ответа свидетельствуют о том, что предварительные интервальные гипоксические воздействия приводят к стойкому повышению чувствительности афферентов Ia *m. gastrocnemius* к электрическому стимулу и её однородности в исследуемой группе, особенно на начальном этапе (1-е сутки) периода реадaptации. Установлено, что у 16–17 (57,1 – 64,3%) исследуемых на отдельных этапах реадaptации порог вызова $H_{\min}$ -ответа *m. gastrocnemius* существенно уменьшается. Также смещается сила электрического раздражения, вызывающая максимальное рекрутирование Н-рефлекса, в сторону меньших абсолютных ее значений. Данная закономерность отчетливо проявляется в разные периоды реадaptации у 13–14 (46,4–50,0%) исследуемых, свидетельствуя о возможности влияния курса ИГВ на понижение пороговой силы тока для вызова максимальной активации афферентов.

Шилов Александр Сергеевич
Сыктывкарский государственный
университет им. П. Сорокина
E-mail: s.shilov@icloud.com

Изучение механизмов стресс-вызванной анальгезии как перспективный подход для поиска новых способов подавления боли

Н. И. Ярушкина

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

Одним из проявлений стрессорной реакции является изменение болевой чувствительности. Действие острого стресса приводит, как правило, к подавлению болевой чувствительности (гипоалгезии), тогда как действие хронического стресса, наоборот, вызывает ее усиление (гипералгезию). В настоящее время все большее распространение получают заболевания, развивающиеся на фоне действия хронического стресса и сопровождающиеся хронической болью. В связи с этим становится актуальным изучение механизмов как гипоалгезии, так и гипералгезии, и, что особенно важно, механизмов трансформации гипоалгетического действия острого стресса в гипералгетическое действие хронического стресса. Использование естественных для организма механизмов подавления болевой чувствительности, активирующихся в условиях острого стресса, может быть полезным подходом для предотвращения хронических болевых синдромов.

Кратковременное угнетение болевой чувствительности, проявляющееся во время или после действия стрессора, получило название стресс-вызванной анальгезии (СВА). СВА обеспечивается как опиоидными, так и неопиоидными механизмами. Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) вовлекается в реализацию СВА и вызывает анальгетический эффект у человека и животных, который может опосредоваться как опиоидными, так и неопиоидными механизмами. Анальгетический эффект КРФ имитирует действие стресса и является удобной моделью для изучения не только вклада опиоидных или неопиоидных механизмов в реализацию анальгезии, но и их взаимодействия. Один из неопиоидных механизмов действия КРФ на соматическую болевую чувствительность связан с глюкокортикоидными гормонами. Глюкокортикоиды, продуцирующиеся при стрессе или введении КРФ, могут не только обеспечивать развитие анальгезии, но и потенцировать действие опиоидных механизмов, вовлекающихся в ее реализацию. Дефицит продукции глюкокортикоидов вызывает устранение СВА и усиление болевой чувствительности, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных диагностических маркеров нарушений, связанных с болью. Действие КРФ на болевую чувствительность опосредуется КРФ-рецепторами 1- и 2-го типа (КРФ1- и КРФ2-рецепторами). Функциональная роль КРФ1-рецепторов может быть связана с инициацией болевого ответа, тогда как КРФ2-рецепторы вовлекаются в его подавление. Блокада как КРФ1-, так и КРФ2-рецепторов селективными антагонистами NBI 27914 и астрессинном 2В, соответственно, приводит к уменьшению анальгетического эффекта КРФ, при этом блокада КРФ1-рецепторов сама по себе вызывает повышение порога болевой реакции. Эти данные свидетельствуют о том, что КРФ1- и КРФ2-рецепторы могут служить потенциальными мишенями для действия анальгетиков.

Таким образом, изучение СВА может быть перспективным подходом как для раскрытия новых фармакологических мишеней, так и разработки новых методов тестирования функциональной целостности эндогенных систем подавления боли.

Литература:

Ярушкина Н.И., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Механизмы анальгетического действия кортикотропин-рилизинг фактора на болевую чувствительность крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2013. 99 (7). 806–819.

Yarushkina N.I., Bagaeva T.R., Filaretova L.P. Involvement of corticotropin-releasing factor receptors type 2, located in periaqueductal gray matter, in central and peripheral CRF-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in rats // J. Physiol. Pharmacol. 2016. 67 (4) P. 595–603.

Работа поддержана Программой ПРАН 1.26П.

*Ярушкина Наталья Ильинична
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
Санкт-Петербург
E-mail: yarni60@mail.ru*

Авторский указатель

Brown R.E. 11
Chavushyan V.A. 12, 18
Darbinyan L.V. 12
Gispen W.H. 13
Hambardzumyan L.E. 12
Lorusso L. 14
Manukyan L.P. 12
Molnár Z.
Piccolino M. 17
Sarkisian V.H. 12
Simonyan K.V. 12, 18

А

Абдурасулова И.Н. 19
Алексеева А.С. 36, 83
Альдекеева А.С. 21
Андреева Ю.В. 101, 111
Аникина Т.А. 38
Антонов В.Г. 68
Антонов Д.С. 115

Б

Баранова Е.В. 23
Баранова К.А. 24
Большакова О.И. 94
Булычева О.С. 89
Бутов С.Н. 68, 71

В

Вайдо А.И. 57
Васильев А.Н. 94
Васильев П.П. 117
Варовин И.А. 26, 81
Вахрамеева О.А. 27
Вениаминова Е.А. 107
Ветровой О.В. 29, 98

Г

Герасименко Ю.П. 77
Головко В.А. 30
Голубева И.Ю. 31
Гонотков М.А. 30
Горбачева М.В. 31
Грефнер Н.М. 36
Громова Л.В. 33, 36, 83
Груздков А.А. 36, 83

Груздков Н.А. 33
Губаревич Е.А. 108

Д

Данилова Г.А. 34, 44
Дмитриева Ю.В. 36, 83
Дорохов Е.В. 48, 86

Ж

Живайкин Г.А. 86
Жукова О.В. 37, 116, 117

З

Защиринская О.В. 116
Зверев А.А. 38
Зенько М.Ю. 40
Зефиоров Т.Л. 38
Золотарев В.А. 61, 101, 111
Зорина И.И. 29, 98

И

Иванова Л.Е. 26, 41, 81

К

Калашник Г.А. 99
Кипенко А.В. 60, 80
Киреев М.В. 42, 103
Клименко В.М. 19
Клинникова А.А. 44
Кнышова Л.П. 45
Ковальская А.А. 27
Кожевникова Е.В. 47
Комиссарова О.В. 48
Комкова О.П. 50
Коскин С.А. 27, 74
Кравцов Е.Д. 86
Кравцова В.В. 94
Кривой И.И. 94
Кропотов Ю.Д. 51
Крутецкая З.И. 68, 71
Крутецкая Н.И. 68, 71
Крылов Б.В. 53
Крылова А.В. 38

Л

Лактионова А.А. 54

Ламминпия А.М. 55, 116
Левина А.С. 57
Лихтерман Б.Л. 58
Лобов Г.И. 110
Лопатина Е.В. 60, 80
Лопатина Н.Г. 95
Лукина Е.А. 61

М

Малахова Е.Ю. 37, 63
Малашин Р.О. 65
Мальцев Д.С. 27
Маркова Н.А. 107
Марчук О.Э. 66
Медведев С.В. 67, 103
Мельницкая А.В. 68
Меркульева Н.С. 70
Миленина Л.С. 71
Михалкин А.А. 72
Моисеенко Г.А. 74
Морковин Е.И. 45
Морозова О.Ю. 75
Мошонкина Т.Р. 77
Муровец В.О. 61, 101

Н

Наумова А.А. 71
Немировская К.А. 116
Николаева Е.И. 116
Ноздрачев А.Д. 6

О

Огородникова Е.А. 47, 78
Островский М.А. 3

П

Пасатецкая Н.А. 60, 80
Пеннийайнен В.А. 60, 80
Подвигина Д.Н. 81
Подвигина Т.Т. 50, 75
Полозов А.С. 36, 83
Поляков Ю.И. 51, 84
Пономарев В.А. 51
Попков И.В. 86
Поройский С.В. 45, 88, 89
Пронин С.В. 116, 117
Пронина М.В. 51

Р

Ротов А.Ю. 115
Руденко Е.Д. 91
Рыбникова Е.А. 92

С

Сабурова Е.А. 94
Савватеева-Попова Е.В. 95
Саранцева С.В. 94
Сариева К.В. 29, 98
Семилетова В.А. 99
Семьянов А.В. 101
Сергеева С.С. 54
Сечина М.С. 107
Силин Л.В. 111
Слюсарь Н.А. 103
Созонтов Е.А. 101
Соколова М.Г. 60
Стеценко А.С. 103
Судалина М.Н. 104
Судоргина П.В. 106

Т

Трофимов А.Н. 107, 115
Туманова Т.С. 108

У

Уляшева Е.А. 120
Унт Д.В. 110

Ф

Филаретова Л.П. 75
Фокин А.А. 120
Фомалонт К. 107

Х

Хараузов А.К. 26, 41, 81
Хропычева Р.П. 101, 111

Ч

Черниговская Т.В. 113
Чернышев Ю.И. 91
Чукилев М.А. 120
Чуприна О.И. 115
Чурилова А.В. 104, 114

Ш

Шварц А.П. 107, 115
Шелепин Е.Ю. 116
Шелепин К.Ю. 117
Шелепин Ю.Е. 27, 74, 119
Шилов А.С. 120

Щ

Щукина В.А. 107

Я

Ярушкина Н.И. 121

Фирма «ХЕМА»

Фирма «ХЕМА» занимается получением антител и разработкой иммуноанализа для применения в медицине, ветеринарии, криминалистике, пищевом и санитарном контроле. Иммуноанализ может быть реализован в виде иммуноферментного или хемилюминесцентного анализа (ИФА, ИХЛА) в микропланшетах или на магнитных частицах, а также в формате «быстрых тестов» (метод иммунохроматографии, ИХА). Мы готовы получать поликлональные антисыворотки и моноклональные антитела на заказ, против антигенов заказчика.

Предлагаем готовые тест-системы и реагенты для использования в биомедицинской науке:

- Кортикостерон ИФА: адаптирован для крыс, может быть адаптирован к другим лабораторным животным
- ИФА для определения других низкомолекулярных гормонов (паратиреоидных, стероидных), с адаптацией к конкретному виду лабораторного животного
- определение тиреотропного (ТТГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов у млекопитающих
- определение изоферментов тканевой транскламиназы
- определение опухоль-ассоциированного антигена MUC1 у лабораторных животных
- моноклональные антитела к опухолевым и нормальным тканям человека

ХИМЭКС Лимитед

АО «ХИМЭКС Лимитед», основанное в 1991 году, является ведущим поставщиком высококачественных импортных реактивов, лабораторного оборудования и сопутствующих материалов.

АО «ХИМЭКС Лимитед» предлагает реактивы, лабораторное оборудование и сопутствующие материалы по каталогам ведущих мировых производителей:

- MERCK, Sigma-Aldrich;
- Panreac, Oxoid;
- Iris Biotech GmbH, OXKEM LIMITED;
- Cambridge Isotope Laboratories, inc. и др.

Имеем широкий опыт работы с бюджетными организациями, в том числе – на тендерной основе.

Основные группы предлагаемой продукции:

Реактивы, лабораторное оборудование и вспомогательные лабораторные материалы:

– Реактивы химические, биохимические, в том числе – для пептидного синтеза, для изучения передачи сигнала клетками, для молекулярной биологии, электрофореза, гистологии и пр., реактивы для биохимии и гистологии;

- Гормоны;
- Протеомные исследования;
- Буферные растворы;
- Реактивы для микроскопии;
- Растворители;

- Аналитическая химия;
- Вспомогательные вещества для фармацевтических производств;
- Хроматографические материалы (колонки, пластины, аксессуары)

Питательные среды для микробиологии

Предлагаем вниманию заинтересованных заказчиков питательные среды для выращивания культуральных клеток на наиболее приемлемых условиях. Использование питательных сред на сегодняшний день нашло широчайшее применение в лабораторных исследованиях для:

- химической промышленности;
- фармацевтической промышленности;
- медицины;
- пищевой промышленности;
- пивоваренной промышленности;
- санитарной микробиологии и пр.

Мы искренне заинтересованы в сотрудничестве с Вами. Будем рады направить Вам любую дополнительную информацию о наших продуктах и ответить на все интересующие Вас вопросы.

195030 Санкт-Петербург, ул. Коммуны, 67 литер АМ

Тел./Факс: +7(812)3477847

reagent@chimex.sp.ru

www.chimexltd.com

Начальник отдела:

Чернуха Александр Геннадьевич

chernikha@chimex.sp.ru

Менеджеры:

Вечер Софья Михайловна

vsm@chimex.sp.ru

Соколова Наталия Юрьевна

sokolova@chimex.sp.ru

Для заметок

Научное издание

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ,
посвященный 100-летию Физиологического
общества им. И.П. Павлова
Санкт-Петербург (17–19 апреля 2017 г.)
(Тезисы докладов)

Макет, компьютерная верстка
Е.П. Вовенко и В.А. Цветкова

Подписано к печати 10.04.2017
Усл.-печ. л. 8.1. Заказ № 0000
Тираж 200 экз.

Отпечатано с предоставленных файлов в издательстве “ЛЕМА”
199004 Санкт-Петербург, 1-я линия В.О., д.28
тел./факс: (812) 323-6774, тел.: (812) 323-3050
e-mail: izd_lemma@mail.ru
<http://www.lemaprint.ru>

