

Всероссийский симпозиум  
с международным участием

# **СТРЕСС: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ**

## **ПРОГРАММА И ТЕЗИСЫ**

Институт физиологии  
им. И.П. Павлова РАН  
Санкт-Петербург  
10–13 октября 2017 года





**Филаретов Анатолий Аркадьевич  
(1937–1996)**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Общественный фонд имени академика И.П. Павлова  
Отделение физиологических наук РАН  
Федеральное агентство научных организаций  
Комитет по науке и высшей школе Правительства г. Санкт-Петербурга

## **«СТРЕСС: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ»**

(Посвящается памяти профессора А.А. Филаретова)

Всероссийский симпозиум с международным участием  
Санкт-Петербург  
10-13 октября 2017 года

# **ПРОГРАММА И ТЕЗИСЫ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2017

УДК 612.821  
ББК 28.707  
С84

«СТРЕСС: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ» (Посвящается памяти профессора А.А. Филаретова). 10–13 октября 2017 г. Санкт-Петербург. Программа и тезисы. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, Издательство «ЛЕМА», 2017. 240 с.

ISBN: 978-5-00105-223-4



*Симпозиум проводится под эгидой Комиссии  
Российской Федерации по делам ЮНЕСКО*

*и при финансовой поддержке*



*Федерального Агентства Научных Организаций  
(#007-02-1416)*



*Российского фонда фундаментальных  
исследований (проект 17-015-20002-г)*

## СПОНСОРЫ



ООО «АЛГОРИТМ»



АО «ХИМЭКС Лимитед»



Фирма «ДИА•М»

ISBN: 978-5-00105-223-4

© ФГБУН ИФ РАН, 2017  
© Е.П. Вовенко, В.А. Цветкова, 2017  
© Издательство «ЛЕМА», 2017

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, УЧАСТНИКИ И ГОСТИ СИМПОЗИУМА!



Мы рады приветствовать Вас на симпозиуме «Стресс: физиологические эффекты, патологические последствия и способы их предотвращения» в крупнейшем физиологическом институте страны, Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Симпозиум посвящается памяти профессора Анатолия Аркадьевича Филаретова, которому в 2017 году исполнилось бы 80 лет. А.А. Филаретов – выдающийся специалист в области нейроэндокринологии, автор большого количества статей и 4 монографий, посвященных механизмам регуляции и закономерностям функционирования ключевой гормональной оси стресса – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы.

Симпозиум посвящен проблеме стресса, значимость развития исследований которой трудно переоценить. «Стресс, в здоровье и болезни, с медицинской, социологической и философской точки зрения является самой многозначительной темой для человечества», – писал пророчески основатель концепции о стрессе канадский ученый Ганс Селье. Об актуальности и понимании значимости стресса для общества свидетельствует и тот факт, что Физиологическое общество Великобритании (The Physiological Society (UK)), в качестве своей ключевой научной темы в 2017 году объявило тему, связанную с «осмыслением стресса»: «Making Sense of Stress 2017». Несмотря на то, что симпозиум заявлен как Всесоюзный симпозиум с международным участием, по сути, он является международным, о чем свидетельствует его программа. В симпозиуме будут принимать участие ученики Ганса Селье, профессора из США Yvette Taché и Sandor Szabo.

Мы надеемся на интересные и плодотворные дискуссии и желаем всем участникам и гостям симпозиума приятного пребывания в нашем Институте и в нашем замечательном Санкт-Петербурге.

**ОРГКОМИТЕТ**

## **ОРГАНИЗАТОРЫ СИМПОЗИУМА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
Общественный фонд имени академика И.П. Павлова  
Отделение физиологических наук РАН  
Федеральное агентство научных организаций  
Комитет по науке и высшей школе Правительства г. Санкт-Петербурга

## **ОРГКОМИТЕТ**

Председатель:

чл.-корр. РАН Л.П. Филаретова

Члены комитета:

д.б.н. Е.А. Рыбникова

к.б.н. В.А. Цветкова

Е.А. Савельева

к.б.н. Е.П. Вовенко

к.б.н. Н.И. Ярушкина

к.б.н. С.А. Подзорова

## **ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ**

Председатель:

чл.-корр. РАН Л.П. Филаретова (Россия)

Члены комитета:

чл.-корр. РАН Н.Н. Дыгало (Россия)

проф. D. Chen (Норвегия)

проф. S. Szabo (США)

проф. Y. Taché (США)

Всероссийский симпозиум с международным участием  
**«СТРЕСС: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПОСЛЕДСТВИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ»**

*(Посвящается памяти профессора А.А. Филаретова)*

**10–13 октября 2017 года**

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

наб. Макарова, дом 6, Санкт-Петербург 199034, Россия

**12 октября 2017 года – Семинар**

Норвежский Университетский центр в Санкт-Петербурге

Калужский переулок, дом 3, Санкт-Петербург 193015, Россия

В программе симпозиума:

– **Научные сессии 1–4** (10 октября – 13 октября).

– **Круглый стол 1** «Вызовы и возможности в исследованиях стресса в XXI веке» (10 октября).

Ученики Ганса Селье проф. S. Szabo и проф. Y. Taché обсудят вместе с участниками ключевые вопросы исследования проблемы стресса в XXI веке в сравнительном аспекте с вопросами, которые решались в этой области в XX веке, и поделятся опытом работы под руководством своего учителя Ганса Селье в университете Монреалья.

– **Круглый стол 2** «Лабораторные животные как модели физиологических и трансляционных исследований в постгеномную эру» (11 октября).

Руководитель ресурсного центра ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН проф. М.П. Мошкин и со-председатель Круглого стола д.б.н. Е.А. Рыбникова обсудят вопросы использования животных для экспериментальных исследований в физиологии и трансляционной медицине. Внимание будет сфокусировано на опыте работы центра.

– **Семинар** «Физиологические механизмы процессов адаптации к изменениям окружающей среды у человека и животных» (12 октября).

Руководители семинара проф. D. Chen (Норвегия) и чл.-корр. РАН Л.П. Филаретова (Россия) вместе с участниками рассмотрят результаты исследований по 16 норвежским и российским научным работам и обсудят возможности международного российско-норвежского сотрудничества с привлечением представителей Скандинавских стран.

– **Сессия молодых ученых** (13 октября).

В докладах будут представлены результаты исследований по разным аспектам стресса, которые успешно развиваются молодыми научными сотрудниками и аспирантами.

– **Стендовые сессии 1 и 2** (12–13 октября).

В программе симпозиума – доклады ведущих специалистов в области стресса из 15 стран: США, Германии, Франции, Норвегии, Японии, Китая, Кореи, Индии, Египта, Венгрии, Хорватии, Словакии, Казахстана, Молдовы, России. Будут представлены доклады российских участников из 8 субъектов РФ – Санкт-Петербурга, Москвы, Новосибирска, Волгограда, Воронежа, Кургана, Симферополя, Сочи.

# ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

## Регистрация участников:

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН

9 октября, 14:00 – 17:00

10 октября, 9:00 – 10:00

## Экскурсия в Мемориальный музей-квартиру акад. И.П. Павлова

9 октября, 15:00

от Института физиологии им. И.П. Павлова РАН

10 октября	11 октября	12 октября		13 октября
<b>10:00–13:00</b> Открытие симпозиума. Приветствия гостей.  Научная сессия 1	<b>10:00–13:00</b> Научная сессия 2	<b>10:00–13:00</b> Семинар **: «Физиологические механизмы процессов адаптации к изменениям окружающей среды у человека и животных»	<b>10:00–12:00</b> Научная сессия 3  <b>12:00–13:00</b> Стендовая сессия 1	<b>10:00–13:00</b> Сессия молодых ученых
<b>13:00–14:00</b> <i>Перерыв</i>	<b>13:00–14:00</b> <i>Перерыв</i>	<b>13:00–14:00</b> <i>Перерыв</i>	<b>13:00–14:00</b> <i>Перерыв</i>	<b>13:00–14:00</b> <i>Перерыв</i>
<b>14:00–17:00</b> Научная сессия 1 (продолжение)	<b>14:00–17:00</b> Научная сессия 2 (продолжение)	<b>14:00–18:00</b> Семинар ** (продолжение)	<b>14:00–18:00</b> Научная сессия 3 (продолжение)	<b>14:00–15:00</b> Стендовая сессия 2
<b>17:00–20:00</b> Круглый стол 1*: «Вызовы и возможности в исследованиях стресса в XXI веке»	<b>17:00–18:00</b> Круглый стол 2: «Лабораторные животные как модели физиологических и трансляционных исследований в постгеномную эру»			<b>15:00–18:00</b> Научная сессия 4
				Закрытие симпозиума

\* Вход по приглашениям.

\*\* Вход по приглашениям. Рабочий язык семинара – английский. Место проведения семинара: Норвежский Университетский центр в Санкт-Петербурге, Калужский переулок, дом 3.



<p align="center"><b>10 октября 2017 года</b>  <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b>  <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b></p>	
<p align="center"><b>Научная сессия 1 (10:00–13:00)</b>  <b>Председатели: Филаретова Л.П., Szabo S., Taché Y.</b></p>	
<p align="center">Открытие симпозиума. Приветствия гостей</p>	
<p><b>Филаретова Л.П.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)  Научное наследие профессора А.А. Филаретова</p>	20 мин
<p><b>Szabo S.</b> (Departments of Pathology and Pharmacology, School of Medicine, University of California, Irvine, CA, USA)  The 80 years of stress research after discovery of Hans Selye</p>	25 мин
<p><b>Taché Y.</b> (CURE: Digestive Diseases Research Center and Center for Neurobiology of Stress, Digestive Diseases Division, David Geffen School of Medicine at UCLA and VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, California, USA)  The CRF signaling in the brain and the gut: disconnect between its role in stress-related alterations of the brain-gut axis and translational application</p>	25 мин
<p align="center">Перерыв 15 мин</p>	
<p><b>Маркель А.Л.</b> (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск)  Гены и стресс</p>	25 мин
<p><b>Шелепин Ю.Е., Логунова Е.В., Пронин С.В.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Университет ИТМО; Санкт-Петербург)  Зрительный стресс</p>	20 мин
<p><b>Черниговская Т.В., Парин С.Б.</b> (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород)  Когнитивная нагрузка при быстром кодовом переключении (синхронный перевод): помогает ли стресс?</p>	25 мин
<p align="center">Перерыв 13:00–14:00</p>	

<p align="center"><b>10 октября 2017 года</b>  <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b>  <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b></p>	
<p align="center"><b>Научная сессия 1 (продолжение) (14:00–17:00)</b>  <b>Председатели: Saavedra J.M., Gyires K., Bonaz B.</b></p>	
<p><b>Saavedra J.M.</b> (<i>Department of Pharmacology and Physiology, Georgetown University Medical Center, Washington, USA</i>)  The role of Angiotensin II receptors in the prevention of the pathological consequences of stress</p>	25 мин
<p><b>Bonaz B.</b> (<i>Hepato-Gastroenterology Service, University Hospital, F-38000, Grenoble Alpes; University Grenoble Alpes, Grenoble Institute of Neurosciences, GIN, Inserm, U1216, F-38000 Grenoble; France</i>)  Stress in the Brain-Gut Axis</p>	25 мин
<p><b>Gyires K.</b> (<i>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary</i>)  Brain-gut axis: Role of opioids in gastric mucosal integrity</p>	25 мин
Перерыв 15 мин	
<p><b>Hahm K.B.</b> (<i>Digestive Disease Center CHA University Bundang Medical Center and CHA Cancer Prevention Research Center, Seongnam, Korea</i>)  Mesenchymal stem cells as reliever of <i>Helicobacter pylori</i>-associated stress in stomach</p>	25 мин
<p><b>Sikiric P.</b> (<i>Department of Pharmacology, Medical Faculty, University of Zagreb, Croatia</i>)  Stress in gastrointestinal tract and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Finally, do we have a solution?</p>	25 мин
<p><b>Гончарова Н.Д.</b> (<i>Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи</i>)  Перспективы использования лабораторных приматов, различающихся по поведению, для изучения индивидуальных особенностей стресс-реакции адаптивных систем организма, возможных патологических последствий и способов их предотвращения</p>	20 мин
Дискуссия	
<p align="center"><b>Круглый стол 1 (17:00–20:00)</b>  «Вызовы и возможности в исследованиях стресса в XXI веке»  <b>Председатели: Szabo S., Taché Y., Филаретова Л.П.</b></p>	

<p align="center"><b>11 октября 2017 года</b>  <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b>  <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b></p>	
<p align="center"><b>Научная сессия 2 (10:00–13:00)</b>  <b>Председатели: Jezova D., Дыгало Н.Н., Zelena D.</b></p>	
<p><b>Jezova D., Hlavacova N., Segeda V., Izakova L.</b> (<i>Laboratory of Pharmacological Neuroendocrinology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences and Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital, Bratislava, Slovakia</i>)  Stress hormone aldosterone and major depressive disorder</p>	25 мин
<p><b>Zelena D., Fodor A., Varga J., Balázsfi D.</b> (<i>Hungarian Academy of Sciences, Institute of Experimental Medicine, Budapest; Hungary; Centre for Neuroscience, Szentágothai Research Centre, Institute of Physiology, Medical School, University of Pécs, Pécs; Hungary</i>)  Sex-dependent role of vasopressin in stress and related disorders: studies in spontaneous mutant Brattleboro rat</p>	20 мин
<p><b>Кудрявцева Н.Н.</b> (<i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск</i>)  Нейробиологические последствия хронического социального стресса: от поведения к гену</p>	20 мин
<p><b>Жуков Д.А.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)  Активная стратегия поведения – фактор риска выученной беспомощности в результате неконтролируемого стресса</p>	20 мин
Перерыв 15 мин	
<p><b>Helyes H., Scheich B., Csekő K., Kormos V., László K., Borbély E., Hajna Z., Tékus V., Bölcseki K., Ádori C., Csernus V., Pintér E., Szolcsányi J., Ábrahám I., Gaszner B.</b> (<i>Departments of Pharmacology &amp; Pharmacotherapy, Physiology, Anatomy, Medical School; János Szentágothai Research Centre &amp; Centre for Neuroscience; Chronic Pain Research Group, Molecular Neuroendocrinology Research Group, Hungarian Academy of Sciences Hungarian Brain Research Program B, University of Pécs, Pécs, Hungary Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden</i>)  Somatostatin receptor subtype 4 (sst<sub>4</sub>) is an important regulator of stress and depression-like behaviours: <i>in vivo</i> evidence obtained with gene-deficient mice and selective agonists</p>	20 мин
<p><b>Pinter E., Bolcskei K., Saghy E., Kriszta G., Acs P., Sipos E., Abraham H., Komoly S.</b> (<i>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Department of Neurology, Department of Medical Biology, University of Pécs, Hungary</i>)  Regulatory role of TRPA1 channels in neurodegenerative disorders</p>	20 мин

<b>11 октября 2017 года</b> <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b> <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b>	
<b>Научная сессия 2 (10:00–13:00)</b> <b>Председатели: Jezova D., Дыгало Н.Н., Zelena D.</b>	
<b>Черниговская Е.В., Наслузова Е.В., Куликов А.А., Глазова М.В.</b> (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург) Механизмы развития нейродегенеративных повреждений гиппокампа в ходе эпилептогенеза	20 мин
<b>Hlavacova N., Solarikova P., Brezina I., Jezova D.</b> (Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences and Department of Psychology, Faculty of Arts, Comenius University, Bratislava, Slovakia) Neuroendocrine response to a psychological stressor in patients with athopy	10 мин
Дискуссия	
Перерыв 13:00–14:00	

<b>Научная сессия 2 (продолжение) (14:00–17:00)</b> <b>Председатели: Рыбникова Е.А., Sengupta J., Ferdinandy P.</b>	
<b>Мошкин М.П.</b> (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск) Наночастицы и мозг: пути поступления и механизмы взаимодействия	25 мин
<b>Ferdinandy P.</b> (Semmelweis University, Budapest; Pharmahungary Group, Szeged; Hungary) Need for novel drug targets for cardioprotection: unbiased omics approach and comorbidity models	25 мин
<b>Рыбникова Е.А., Ветровой О.В., Баранова К.А.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) HIF-1 как фактор перекрестной адаптации к гипоксии и психоэмоциональному стрессу	20 мин
Перерыв 15 мин	
<b>Sengupta J., Ghosh D.</b> (Department of Physiology, All India Institute of Medical Sciences, New Dehli, India) Stress and embryo implantation	25 мин

<p align="center"><b>11 октября 2017 года</b>  <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b>  <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b></p>	
<p align="center"><b>Научная сессия 2 (продолжение) (14:00–17:00)</b>  <b>Председатели:</b> Рыбникова Е.А., Sengupta J., Ferdinandy P.</p>	
<p><b>Ghosh D., Bhat M.A., Anupa G., Sengupta J.</b> (<i>Department of Physiology, All India Institute of Medical Sciences, New Dehli, India</i>)  <b>Microenvironmental stress in peritoneum and endometriosis</b></p>	25 мин
<p><b>Лопатина Е.В.</b> (<i>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Санкт-Петербург</i>)  <b>Физиологическая роль эндогенного оуабаина: новый гормон стресса</b></p>	20 мин
<p align="center">Дискуссия</p>	
<p align="center"><b>Круглый стол 2 (17:00–18:00)</b>  <b>«Лабораторные животные как модели физиологических и трансляционных исследований в постгеномную эру»</b>  <b>Председатели:</b> Мошкин М.П., Рыбникова Е.А.</p>	

<p align="center"><b>12 октября 2017 года</b>  <b>Норвежский университетский центр в Санкт-Петербурге</b>  <b>(Санкт-Петербург, Калужский пер., 3)</b></p>	
<p><b>Семинар</b>  <b>«Физиологические механизмы процессов адаптации к изменениям окружающей среды у человека и животных»</b>  <b>Председатели: Chen D., Филаретова Л.П.</b>  <b>(10:00–18:00)</b></p>	
<p><b>Chen D.</b> (<i>Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway</i>)  New potential approaches for treatments of obesity and diabetes</p>	30 мин
<p><b>Gudbrandsen O.A.</b> (<i>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway</i>)  Dietary proteins and effects on obesity and comorbidities</p>	15 мин
<p><b>Zhao C.-M.</b> (<i>Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway</i>)  Nerve-cancer crosstalk: new concept and potential therapeutic target</p>	30 мин
<p><b>Бажан Н.М., Бакланов А.В, Пискунова Ю.В., Казанцева А.Ю., Макарова Е.Н.</b> (<i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск</i>)  Изучение механизмов метаболических изменений, связанных с возрастом, у мышей</p>	20 мин
Перерыв 15 мин	
<p><b>Золотарев В.А., Муровец В.О.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)  Наследственные особенности восприятия сладкого вкуса и обмен веществ. Поисковое исследование</p>	15 мин
<p><b>Филаретова Л.П.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)  Стресс, глюкокортикоидные гормоны и гастропротекция</p>	15 мин
<p><b>Любашина О.А., Сиваченко И.Б., Бусыгина И.И., Пантелеев С.С.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург</i>)  Изменения в активности бульбарных нейронов, ассоциированные с висцеральной гиперчувствительностью, и поиск фармакологических способов их коррекции</p>	15 мин

**12 октября 2017 года**  
**Норвежский университетский центр в Санкт-Петербурге**  
**(Санкт-Петербург, Калужский пер., 3)**

<b>Wagner G.</b> ( <i>University of Tromsø, Tromsø, Norway</i> ) Biological clocks in a changing world	30 мин
Перерыв 13:00–14:00	
<b>Савватеева-Попова Е.В., Дюжикова Н.А.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Стресс и лабильность генома: генетические модели на дрозофиле и крысе	15 мин
<b>Дыгало Н.Н., Меньшанов П.Н., Ланшаков Д.А., Сухарева Е.В., Баннова А.В., Булыгина В.В., Шишкина Г.Т., Калинина Т.С.</b> ( <i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск</i> ) Воздействие глюкокортикоидов и гипоксии в неонатальный период изменяет развитие центральных механизмов стрессорного ответа	20 мин
<b>Семенов Д.Г., Баранова К.А., Беляков А.В., Ветровой О.В., Глущенко Т.С., Зенько М.Ю., Сариева К.В., Тюлькова Е.И., Чурилова А.В., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Адаптивные эффекты умеренной прерывистой гипобарической гипоксии. Вероятные нейрональные механизмы от генома до познания	15 мин
<b>Хараузов А.К., Иванова Л.Е., Подвигина Д.Н., Коржанова З.Н., Варовин И.А.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Поведенческие и электрофизиологические исследования функционального состояния макак-резусов	15 мин
Перерыв 15 мин	
<b>Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Адаптивные реакции человека и их нейрофизиологические корреляты при пространственных изменениях акустической среды	15 мин

**12 октября 2017 года**  
**Норвежский университетский центр в Санкт-Петербурге**  
**(Санкт-Петербург, Калужский пер., 3)**

<p><b>Бакаидов И.А.</b> (Пользователь альтернативной коммуникации и разработчик программного обеспечения для лиц с ОВЗ (ограниченными возможностями здоровья), Санкт-Петербург)</p> <p>От фундаментальных исследований физиологии речи в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН к альтернативной коммуникации</p>	15 мин
<p><b>Крылов Б.В.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p> <p>Роль медленных натриевых каналов в процессах купирования боли</p>	15 мин
<p><b>Ярушкина Н.И.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p> <p>Стрессорная модуляция соматической болевой чувствительности у крыс</p>	15 мин
Перерыв 15 мин	
Дискуссия	



**12 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Научная сессия 3 (10:00–12:00)**

**Председатели:** Громова Л.В., Груздков А.А., Шептицкий В.А.

<p><b>Громова Л.В., Дмитриева Ю.В., Грефнер Н.М., Алексеева А.С., Груздков А.А.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Институт цитологии РАН; Санкт-Петербург)</p> <p>Функциональное состояние тонкой кишки при хроническом стрессе</p>	20 мин
<p><b>Шептицкий В.А., Чебан Л.Н., Былич Л.Г., Воронцова О.А., Майка Т.Н., Силитрарова Т.Н.</b> (Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев; Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь; Молдова)</p> <p>Особенности всасывания глюкозы и фруктозы в тонкой кишке в условиях стрессогенных воздействий различной силы и продолжительности</p>	20 мин
<p><b>Смелышева Л.Н., Кузнецов А.П., Котенко М.А.</b> (Курганский государственный университет, Курган)</p> <p>Гидролитическая функция желудка и поджелудочной железы при эмоциональном стрессе</p>	20 мин
<p><b>Соболь К.В., Коротков С.М., Нестеров С.В., Нестеров В.П.</b> (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)</p> <p>Влияние аппликации пробиотиков на автономную регуляцию сердечных сокращений</p>	15 мин
<p><b>Соколова И.А., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Шахназаров А.А., Кошелев В.Б.</b> (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва)</p> <p>Звуковой стресс приводит к развитию синдрома повышенной вязкости крови у крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии</p>	15 мин
<p><b>Евстафьева Е.В., Слюсаренко А.Е., Московчук О.Б., Московчук К.М., Овсянникова Н.М.</b> (Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)</p> <p>Адаптационные реакции, иммунный статус и содержание тяжелых металлов и стойких органических соединений в биосубстратах детей и матерей в городской среде</p>	15 мин

**12 октября 2017 года  
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Научная сессия 3 (10:00–12:00)**

**Председатели:** Громова Л.В., Груздков А.А., Шептицкий В.А.

**Башкатова В.Г., Prast Н.** (Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва; University of Innsbruck, Austria)  
Окислительный стресс в механизмах действия психомоторных стимуляторов амфетамина и кофеина

15 мин

**12 октября 2017 года (12:00 – 13:00)  
Стеновая сессия 1**

**Председатели:** Громова Л.В., Никитина Е.А., Зачепило Т.Г.

**Архипова О.А., Смелышева Л.Н., Кузнецов А.П.** (Курганский государственный университет, Курган)  
Секреторная функция желудка и поджелудочной железы в условиях физического стресса

**Базарбаева С.М., Динмухамедова А.С., Айзман Р.И.** (Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилёва, Астана, Казахстан; Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск)  
Оценка стрессоустойчивости и социально-психологической адаптации казахских студентов

**Бачу А.Я., Шептицкий В.А., Листопадова Л.А.** (Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь; Институт физиологии и санокреатологии НАН Республики Молдова, Кишинев, Молдова)  
Индивидуальная адаптационная программа, основанная на комбинировании аэробного тренинга с адаптогеном

**Березовская Е.С., Лупашко Ю.А.** (Институт физиологии и санокреатологии НАН Республики Молдова; Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемизану; Кишинев, Молдова)  
Астенические и эмоциональные расстройства у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

**Богданова Н.Г., Алексеева Е.В., Назарова Г.А., Башкатова В.Г.** (Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва)  
Влияние пренатального стресса, вызванного введением кофеина, на поведение крысят в постнатальный период

<p align="center"><b>12 октября 2017 года (12:00 – 13:00)</b>  <b>Стендовая сессия 1</b></p>	
<p align="center"><b>Председатели:</b> Громова Л.В., Никитина Е.А., Зачепило Т.Г.</p>	
<p><b>Булгакова О.С., Кузнецова Т.Г.</b> (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Научно-практический центр «Психосоматическая нормализация», Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург)</p>	<p>Характеристика некоторых параметров гомеостаза у молодых людей при психозмоциональном стрессе</p>
<p><b>Горбачевская А.И.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p>	<p>Пространственная организация возможных путей серотонинергической иннервации базальных ганглиев ядрами шва</p>
<p><b>Гросу В.В., Гросу С.В.</b> (Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев, Молдова)</p>	<p>Физиологические основы связи стресс-индуцирующих регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией</p>
<p><b>Деркач К.В., Басова Н.Е., Шпаков А.О.</b> (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)</p>	<p>Гипоталамическая лептиновая система как мишень для коррекции ожирения и других метаболических расстройств</p>
<p><b>Жуков Д.А., Огиенко Н.А., Виноградова Е.П.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург)</p>	<p>Эффекты окситоцина зависят от модальности стрессорного воздействия и врождённой стратегии поведения животных</p>
<p><b>Коваленко И.Л., Галямина А.Г., Смагин Д.А.</b> (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск)</p>	<p>Взаимосвязь генов аутистического спектра с генами глутаматергической системы в гиппокампе у самцов мышей с нарушенным социальным поведением</p>
<p><b>Михайленко В.А., Буткевич И.П., Отеллин В.А.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p>	<p>Коррекция последствий нормобарической гипоксии в период новорожденности на адаптивное поведение взрослых крыс</p>
<p><b>Михайленко В.А., Буткевич И.П., Протасова А.В.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p>	<p>Пренатальное влияние флуоксетина на стрессорные ответы и болевую чувствительность у самцов крыс в препубертатный период развития</p>

12 октября 2017 года (12:00 – 13:00) Стендовая сессия 1
<b>Председатели:</b> Громова Л.В., Никитина Е.А., Зачепило Т.Г.
<b>Новоселова Н.Ю.</b> (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург) Стресс-индуцированная инверсия межполушарной асимметрии содержания фосфолипидов мозга крыс как нейрохимический базис (и критерий) смены функционального доминирования полушарий при стрессе
<b>Притворова А.В., Вьюшина А.В., Семенова О.Г.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем; Санкт-Петербург) Влияние пренатального стресса на динамику окислительной модификации белков после иммобилизационного стресса
<b>Романова И.В., Михрина А.Л., Деркач К.В., Михайлова Е.В., Бондарева В.М., Шаповалов А.О.</b> (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург) Колокализация компонентов лептиновой, меланокортиновой, серотониновой и дофаминовой сигнальных систем в гипоталамусе, среднем мозге (RN и VTA) у крыс свидетельствует о функциональном взаимодействии между этими системами
<b>Смелышева Л.Н., Кузнецов А.П., Кайгородцев А.В., Архипова О.А., Захаров Е.В., Артемян Н.А.</b> (Курганский государственный университет, Курган) Стресс-индуцированные показатели гонадотропинов и половых гормонов
<b>Татаева Р.К., Бурумбаева М.Б.</b> (Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, АО «Медицинский университет Астана»; Астана, Казахстан) Особенности профессионального стресса преподавателей высшей школы
<b>Фурдуй Ф.И., Шептицкий В.А., Чебан Л.Н., Листопадова Л.А.</b> (Институт физиологии и санокреатологии НАН Республики Молдова, Кишинев; Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь; Молдова) Физиологически обоснованные подходы к предупреждению и коррекции нарушений пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки, вызванных стрессогенными факторами
<b>Чокинэ В.К., Врабие В.Г., Теренти Н.В., Чокинэ М.С., Толстенко Д.А.</b> (Институт физиологии и санокреатологии НАН Республики Молдова, Кишинев, Молдова) Изменение содержания свободных аминокислот в плазме крови крыс в ответ на влияние щадящих и чрезмерных стресс-факторов
<b>Ширяева Н.В., Павлова М.Б., Вайдо А.И.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) Влияние пренатального стресса на содержание РНК в нейронах мозга взрослых крыс, контрастных по уровню возбудимости нервной системы
Перерыв 13:00 – 14:00

<p align="center"><b>12 октября 2017 года</b>  <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b>  <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b></p>	
<p align="center"><b>Научная сессия 3 (продолжение) (14:00–18:00)</b>  <b>Председатели: Никитина Е.А., Даев Е.В., Романова И.В.</b></p>	
<p><b>Никитина Е.А., Захаров Г.А., Журавлев А.В., Медведева А.В., Горохова С.А., Иванова П.Н., Герасименко М.С., Щёголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург)</p> <p>Стресс: влияние на когнитивные и локомоторные процессы у <i>Drosophila melanogaster</i></p>	20 мин
<p><b>Даев Е.В.</b> (Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург)</p> <p>Нарушение клеточных делений как следствие стресс-реакции у животных: пример домового мыши (<i>Mus musculus</i> L.)</p>	20 мин
<p><b>Зачепило Т.Г., Швецов А.В., Лопатина Н.Г.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p> <p>Влияние холодового стресса на метилирование гистона H3 по лизину 4 в процессе формирования долговременной памяти у медоносной пчелы <i>Apis mellifera</i> L.</p>	20 мин
<p><b>Клюева Н.З., Руденко Е.Д., Щёголев Б.Ф.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург)</p> <p>Исследование роли пептидной части паратиреоидного гипертензивного фактора (возможного антагониста <math>\beta 2</math>-адренорецептора) в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей на экспериментальной модели</p>	20 мин
<p><b>Романова И.В., Михрина А.Л., Михайлова Е.В.</b> (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)</p> <p>Роль эндогенного антагониста меланокортиновых рецепторов мозга в регуляции стрессорного ответа</p>	20 мин
Перерыв 15 мин	
<p><b>Бигдай Е.В., Самойлов В.О., Безгачева Е.А.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</p> <p>Молекулярно-клеточные механизмы адаптации локомоции немышечных клеток (на примере обонятельных жгутиков)</p>	20 мин
<p><b>Фурдуй Ф.И., Чокінэ В.К., Глижин А.Г., Фурдуй В.Ф., Врабие В.Г., Георгиу З.Б.</b> (Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы, Кишинев, Молдова)</p> <p>Психосанокреатология, психогенный стресс и эмоции</p>	20 мин

<b>12 октября 2017 года</b> <b>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН</b> <b>(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)</b>	
<b>Научная сессия 3 (продолжение) (14:00–18:00)</b> <b>Председатели:</b> Никитина Е.А., Даев Е.В., Романова И.В.	
<b>Кузнецова Т.Г., Голубева И.Ю., Горбачева М.В.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) Антистрессорная роль реакций саморегуляции. Филоонтогенетический аспект	20 мин
<b>Сотников О.С.</b> (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) Стресс и токи аксоплазмы	20 мин
Дискуссия	

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Сессия молодых ученых (10:00–13:00)**

**Председатели:** *Беляков А.В., Марчук О.Э., Ветровой О.В.*

<p><b>Hamouda N., Matsumoto K., Amagase K., Kato S.</b> (<i>Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto, Japan</i>)</p> <p>Apoptosis, dysbiosis, and expression of inflammatory cytokines are sequential events in the occurrence of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice</p>	10 мин
<p><b>Беляков А.В., Семенов Д.Г.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Влияние умеренного гипоксического стресса на кратковременную память приматов</p>	10 мин
<p><b>Марчук О.Э., Саульская Н.Б.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Генерализация условно-рефлекторной реакции страха на обстановочный стимул коррелирует со степенью активации серотонинергической системы медиальной префронтальной коры при ее выработке</p>	10 мин
<p><b>Галямина А.Г., Коваленко И.Л., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н.</b> (<i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск</i>)</p> <p>Фармакологическое исследование коморбидности тревожности и депрессии в развитии смешанного тревожно-депрессивного расстройства</p>	10 мин
<p><b>Горбачева Е.Л., Никитина Л.С.</b> (<i>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет; Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Влияние звуковой стимуляции на активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии</p>	10 мин
<p><b>Судалина М.Н., Комкова О.П., Филаретова Л.П.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Гастропротективный эффект дистанционного ишемического preconditionирования: участие глюкокортикоидных гормонов</p>	10 мин
<p><b>Баранова К.А.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Влияние дистантного ишемического пре- и посткондиционирования на динамику кортикостерона в плазме крови крыс в модели посттравматического стрессового расстройства</p>	10 мин
Перерыв 15 мин	

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Сессия молодых ученых (10:00–13:00)**

**Председатели:** *Беляков А.В., Марчук О.Э., Ветровой О.В.*

<p><b>Иванова П.Н., Никитина Е.А., Чалисова Н.И.</b> (<i>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Оксидативный стресс: влияние L-кинуренина на клеточную пролиферацию в культуре ткани коры головного мозга крыс</p>	10 мин
<p><b>Ланшаков Д.А., Калинина Т.С., Сухарева Е. В., Дыгало Н.Н.</b> (<i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск</i>)</p> <p>Влияние дексаметазона на нейротрофическую систему неонатального мозга 3-дневных крысят</p>	10 мин
<p><b>Горохова С.А., Медведева А.В., Никитина Е.А., Савватеева-Попова Е.В.</b> (<i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена; Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Слабое статическое магнитное поле как фактор стресса, влияющий на транскрипционную активность у <i>Drosophila melanogaster</i></p>	10 мин
<p><b>Бирюкова Е.Г., Савин Г.А.</b> (<i>Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоград</i>)</p> <p>Биохимический тест на стресс</p>	10 мин
<p><b>Нечаева М.С., Дорохов Е.В., Кудрявцева А.А., Галицина Д.О.</b> (<i>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж</i>)</p> <p>Оценка эффективности спелеоклиматотерапии в профилактике хронического стресса с помощью микроядерного теста буккального эпителия</p>	10 мин
<p><b>Зорина И.И., Захарова И.О., Деркач К.В., Баюнова Л.В., Романова И.В., Шпаков О.А.</b> (<i>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург</i>)</p> <p>Функциональное состояние гипоталамических нейронов у агути-мышей (Ay/a) и влияние на него длительной терапии метформином</p>	10 мин
Дискуссия	
<p><b>ООО Алгоритм</b> (<i>Санкт-Петербург</i>) «Опыт импортозамещения лабораторного оборудования для исследований в области физиологии»</p>	5 мин
Перерыв 13:00–14:00	



**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Стендовая сессия 2 (14:00–15:00)**

**Председатели:** *Тюлькова Е.И., Калинина Т.С., Беляков А.В.*

**Hamouda N., El-Agroudy E.J., Bekhit A.A.** (*Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine; Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy; Alexandria University, Alexandria, Egypt*)

Novel pyrazole derivative as a promising anti-inflammatory, analgesic agent

**Абхаирова Э.Э., Эбубекирова Л.Ш., Гизатуллина Г.Р., Слюсаренко А.А.** (*Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь*)

Оценка зоны психологического и физического напряжения у студентов с разным уровнем физической активности с помощью восьми-цветного теста Люшера

**Аметов А.Н., Эмирсанова Э.Р., Муртазаев Р.К., Богданова А.М., Тымченко С.Л.** (*Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь*)

Психологические особенности стрессоустойчивости студентов-медиков

**Асташенко А.П.** (*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж*)

Электроэнцефалографические характеристики смещения внимания при зрительном восприятии гуманного и агрессивного поведения в задаче «проба с точкой»

**Бажан Н.М., Казанцева А.Ю., Макарова Е.Н., Романова И.В.** (*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН, Санкт-Петербург*)

Активность норадренергической системы мозга у мышей с блокадой меланокортиновых рецепторов

**Ветровой О.В., Сариева К.В., Зенько М.Ю.** (*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург*)

Роль HIF-1 в нормализации антиоксидантного и редокс-статуса гиппокампа крыс, переживших тяжелый гипоксический стресс, гипоксическим посткондиционированием

**Гизатуллина Г.Р., Залата О.А.** (*Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь*)

Оценка психоэмоционального состояния студентов-медиков. Поиск путей профилактики стресса во время учебы в вузе

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Стендовая сессия 2 (14:00–15:00)**

**Председатели:** *Тюлькова Е.И., Калинина Т.С., Беляков А.В.*

**Дыгало Н.Н., Булыгина В.В., Калинина Т.С., Сухарева Е.В., Дрозд У.С., Шишкина Г.Т., Ланшаков Д.А.** (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет, Новосибирск)

Глутаматергическая регуляция индуцированных стрессом поведенческих реакций

**Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Сахно Д.С., Захаров Е.А.** (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург)

Особенности лечения острых язв и эрозий желудочно-кишечного тракта, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами

**Жарова О.А., Титов А.Л., Шпакова Е.А., Деркач К.В., Шпаков А.О.** (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)

Влияние иммунизации крыс пептидом, производным второй внеклеточной петли 1В-серотонинового рецептора на поведенческие реакции

**Жукова А.В., Кашка Л.Р., Абхаирова Э.Э., Эбубекирова Л.Ш.** (Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)

Взаимосвязь хронотипа и характеристик качества сна у студентов-медиков. Риск развития психоэмоционального стресса у лиц с разным хронотипом

**Жукова А.Д., Леончик А.О., Карпова Э.Б.** (Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург)

Стресс родительской сепарации у подростков спортивных и социальных интернатов

**Кариофиллидис И.А., Залата О.А.** (Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)

Риск развития орторексии (*ortorexia neurosa*) у студентов разного пола, национальности и уровня тренированности

**Кашка Л.Р., Жукова А.В., Богданова А.М., Залата О.А., Евстафьева Е.В.** (Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)

Влияние эндогенного содержания ртути на качественные характеристики сна и свойства личности студентов-медиков

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Стендовая сессия 2 (14:00–15:00)**

**Председатели:** *Тюлькова Е.И., Калинина Т.С., Беляков А.В.*

**Лычева Н.А.** *(Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул)*  
 Состояние систем микроциркуляции и гемостаза в различные периоды после умеренной гипотермии у крыс

**Морина И.Ю., Станкова Е.П.** *(Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)*  
 Развитие орексинергической системы гипоталамуса крысы на фоне пренатального стресса

**Морозова О.Ю., Комкова О.П., Филаретова Л.П.** *(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)*  
 Влияние стрессорного и дистанционного ишемического посткондиционирования на индометацин-индуцированные эрозии в желудке и кишечнике у крыс

**Никитина Л.С., Горбачева Е.Л.** *(Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет; Санкт-Петербург)*  
 Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной по сравнению с крысами линии Вистар

**Нургалиев Т.И., Горбачева Е.Л., Никитина Л.С.** *(Российский педагогический университет им. А.И. Герцена, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург)*  
 Особенности стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии

**Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р.** *(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)*  
 Неульцерогенные стрессорные воздействия могут трансформироваться в ulcerогенные в условиях экспериментальной модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс

**Полозов А.С., Дмитриева Ю.В., Громова Л.В.** *(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)*  
 Реакция кишечных пищеварительных ферментов и всасывания глюкозы на однократное введение различных доз кортикостерона

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Стендовая сессия 2 (14:00–15:00)**

**Председатели:** *Тюлькова Е.И., Калинина Т.С., Беляков А.В.*

**Рыбицкая В.С., Тымченко С.Л.** *(Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)*

Психологические предпосылки психосоматических заболеваний у студентов-медиков

**Савельева Л.О., Михрина А.Л. Романова И.В.** *(Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)*

Влияние различных фрагментов агути-подобного пептида (25–31 и 87–132) на функциональное состояние норадренергических нейронов *locus coeruleus* у мышей C57DL/6J

**Семенов Д.Г., Беляков А.В.** *(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)*

Применение тестов TL и приподнятого крестообразного лабиринта для исследования последствий тяжелого гипобарического стресса крыс

**Скоморохова Е.Б., Пучкова В.А., Кострова Т.А., Мелехова А.С., Дюжикова Н.А., Кашуро В.А.** *(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Институт токсикологии ФМБА России; Санкт-Петербург)*

Влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на поведение в тесте «открытое поле», болевую чувствительность и биохимические показатели крови крыс линии Вистар

**Сорокина Л.Е., Богданова А.М., Тымченко С.Л.** *(Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)*

Личностные предпосылки формирования эмоционального выгорания у студентов-медиков

**Срослова Г.А.** *(Волгоградский государственный университет, Волгоград)*

Особенности лейкоцитарной реакции на введение липополисахарида животным с различным уровнем общей неспецифической реактивности организма

**Станкова Е.П., Морина И.Ю.** *(Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)*

Влияние пренатального стресса на формирование поведения в раннем постнатальном периоде развития крысы

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Стендовая сессия 2 (14:00–15:00)**

**Председатели:** *Тюлькова Е.И., Калинина Т.С., Беляков А.В.*

**Судалина М.Н.** *(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)*

Зависимость влияния дексаметазона на экспрессию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в слизистой оболочке желудка от продолжительности его действия

**Сухарева Е.В., Калинина Т.С., Ланшаков Д.А., Булыгина В.В., Дыгало Н.Н.** *(Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск)*

Влияние гормонов стресса на экспрессию генов раннего ответа в отделах неонатального мозга

**Тюнина О.И., Дорохов Е.В.** *(Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж)*

Влияние курса спелеоклиматотерапии на процессы свободно-радикального окисления ротовой жидкости студентов медицинского вуза

**Эмирсанова Э.Р., Аметов А.Н., Муртазаев Р.К., Богданова А.М., Тымченко С.Л.** *(Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; Симферополь)*

Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы студентов-медиков к учебному процессу по данным вариабельности ритма сердца

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Научная сессия 4 (15:00–18:00)**

**Председатели:** *Ордян Н.Э., Дюжикова Н.А., Шишкина Г.Т.*

<b>Amagase K., Kano Y., Kosaka Y., Matsumoto K., Kato S.</b> ( <i>Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto, Japan</i> ) Glutamate is effective in <i>Helicobacter pylori</i> -induced gastritis	15 мин
<b>Ордян Н.Э., Акулова В.К., Пивина С.Г.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Непосредственные и отдаленные эффекты перинатального стресса: роль глюкокортикоидных гормонов	15 мин
<b>Калинина Т.С., Сухарева Е.В., Булыгина В.В., Ланшаков Д.А., Шишкина Т.Г., Дыгало Н.Н.</b> ( <i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск</i> ) Механизм регуляции глюкокортикоидами экспрессии ключевых ферментов синтеза моноаминов мозга в онтогенезе	15 мин
<b>Тюлькова Е.И., Ватаева Л.А., Ветровой О.В., Сариева К.В.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Механизмы патологических последствий пренатального введения синтетического гормона дексаметазона	15 мин
<b>Булыгина В.В., Калинина Т.С., Ланшаков Д.А., Дыгало Н.Н.</b> ( <i>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск</i> ) Влияние дексаметазона на экспрессию мозгового нейротрофического фактора и нейротрофического фактора 3 в гиппокампе неонатальных крыс	15 мин
<b>Зубарева О.Е., Шварц А.П., Трофимов А.Н., Калеменин С.В.</b> ( <i>Институт экспериментальной медицины РАН, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; Санкт-Петербург</i> ) Неонатальное введение бактериального эндотоксина приводит к нарушениям когнитивных функций и стресс-реактивности взрослых крыс	15 мин
<b>Буткевич И.П., Михайленко В.А., Вершинина Е.А.</b> ( <i>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург</i> ) Коррекция адаптивного поведения, нарушенного стрессогенным воздействием в раннем возрасте, у взрослых крыс обоего пола	15 мин

Перерыв 15 мин

**13 октября 2017 года**  
**Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН**  
**(Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6)**

**Научная сессия 4 (15:00–18:00)**

**Председатели:** *Ордян Н.Э., Дюжикова Н.А., Шишкина Г.Т.*

<p><b>Шишкина Г.Т., Калинина Т.С., Булыгина В.В., Баннова А.В., Дыгало Н.Н.</b> <i>(Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск)</i></p> <p>Регуляторы серотонинергической активности и нейропластичности в адаптивных и негативных ответах на стрессорные воздействия</p>	15 мин
<p><b>Дюжикова Н.А., Павлова М.Б., Ширяева Н.В., Левина А.С., Пучкова В.А., Вайдо А.И.</b> <i>(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</i></p> <p>Десинхронизация эпигенетических процессов под влиянием длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия в головном мозге крыс с различной возбудимостью нервной системы</p>	15 мин
<p><b>Саульская Н.Б., Марчук О.Э., Судоргина П.В.</b> <i>(Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург)</i></p> <p>Префронтальные механизмы контроля психоэмоционального стресса</p>	15 мин
<p><b>Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В.</b> <i>(Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург)</i></p> <p>Стресс: пептидные биорегуляторы в компенсации нарушенных при синдроме хронической усталости функций мозга у приматов</p>	15 мин

Заккрытие симпозиума



# ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

## **Glutamate is effective in *Helicobacter pylori*-induced gastritis**

K. Amagase, Y. Kano, Y. Kosaka, K. Matsumoto, S. Kato

*Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto, Japan*

**Background & Aim:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a major cause of chronic gastritis, gastroduodenal ulcers, and gastric cancer. Therefore, eradication therapy for *H. pylori* is clinically performed when this organism is detected in the stomach. Glutamate is known to be a major of umami substances and traditionally prefer in Asian countries. It is known that glutamate contributes to maintenance of gastrointestinal mucosal integrity. The present study investigated the effect of glutamate on *H. pylori*-related gastritis in mice.

**Methods:** Male C57BL/6 mice were inoculated orally with *H. pylori* TN2GF4 ( $1 \times 10^9$  CFU/mouse) and sacrificed 2 weeks later. 1% and 5% monosodium glutamate (MSG)-containing diet were fed for 3 weeks, starting from 1 week before *H. pylori*-inoculation. Control animals were fed standard (STD) diet.

**Results:** Inoculation of *H. pylori* produced gastritis, characterized by edema/congestion with white viscous substances accompanied by increase in MPO activity 2 weeks later. The feeding of 1% and 5% MSG-containing diet significantly prevented *H. pylori*-induced gastritis and increase in MPO activity. The number of viable *H. pylori* in the stomach was significantly reduced in 5% MSG-feeding mice compared to STD-feeding mice. However, MSG-feeding for 1 week did not have any effect on the growth of *H. pylori* on agar plate *in vitro*. The thickness of PAS-positive mucus layer was significantly increased in MSG-feeding mice compared to the STD-feeding mice. Further, MSG-feeding significantly enhanced the expression of trefoil factor (TFF)-1 in the gastric mucosa.

**Conclusions:** These findings suggest that the feeding of MSG-containing diet protects gastric mucosa against *H. pylori*-induced inflammation. This effect of MSG may be accounted for by prevention of *H. pylori*-colonization in the gastric mucosa *via* increase in mucus production and TFF-1 upregulation. Thus, MSG may be clinically useful for prevention of *H. pylori* infection.

Kikuko Amagase  
E-mail: amagase@mb.kyoto-phu.ac.jp



## **From the basic speech research in Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences to alternative communication**

I. Bakaidov

*User of alternative communication and software developer for people with disabilities (with limited health opportunities), St. Petersburg*

- Introduction. Ivan Bakaidov as a bright person using alternative communication.
- What is alternative communication.
- Stress of the human being in the absence of communication. Description of the stories of «deeply not heard» children.
- The history of the St. Petersburg Early Intervention Institute (EII) and its relationship with Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences.
- The influence of the EII on my life. Early help in my life played a decisive role.
- The importance of alternative communication for the full development of the individual.
- Difficulties with Alternative Communication in modern Russian society using as an example my air-flight to Sochi.
- Barriers in the modern system of Russian rehabilitation with the introduction of alternative communication for all of those who need it.
- Importance of development of domestic alternative communication means using as an example my project: *aacidov.ru*.

*Ivan Bakaidov  
E-mail: [ivan@aacidov.ru](mailto:ivan@aacidov.ru)*

## **Studying mechanisms of metabolic changes associated with age in mice**

N.M. Bazhan, A.V. Baklanov, Y.V. Piskunova, A.Y. Kazantseva, E.N. Makarova  
*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Academy of Sciences, Novosibirsk*

In humans and rodents, the prevalence of obesity increases from birth until middle age (Mizuno et al., 2004). However, long before middle age in the late adult age (6 months) laboratory mice demonstrate impaired glucose metabolism in which insulin and blood glucose concentrations increase (Stenbit et al., 1997) and sensitivity to insulin decreases under standard living conditions (Mizuno et al., 2004). White adipose tissue (WAT), brown adipose tissue (BAT), and skeletal muscles are the main metabolic organs in which the expression of genes involved in carbohydrate-fat metabolism is regulated by various physiological factors, in particular, fasting (Sánchez et al., 2009). The aim of this study was to examine age-related changes in gene expression in metabolic organs in fed and fasted C57Bl mice at postpubertal stages pre-

ceding the middle age. General indicators of carbohydrate-lipid metabolism: fatty tissue indices, glucose, insulin, triglycerides (TG), and free fatty acids (FFA) blood levels and glucose tolerance were measured in male C57Bl/6J mice of three ages: 10-week-old (young), 15-week-old (early adult), and 30-week-old (late adult). In the same animals, the mRNA levels of the following genes were measured by Real Time-PCR method. In muscle, mRNA levels of uncoupling protein 3 (*Ucp3*) and carnitine palmitoyltransferase 1 (*Cpt1*) (indicators of FFA oxidation) were measured, in WAT, – mRNA levels of hormone-sensitive lipase (*Lipe*) and lipoprotein lipase (*Lpl*) (indicators of lipolysis and lipogenesis), in muscle and WAT, – mRNA levels of the type 4 glucose transporter (*Slc2a4*) (indicators of insulin-dependent glucose uptake), and in BAT, – mRNA levels of uncoupling protein 1 (*Ucp1*) (indicator of thermogenesis). Weight gain from young to early adult age was not accompanied by changes in general indicators of carbohydrate-lipid metabolism. Late adult mice show evidence of the onset of obesity, including a 2-fold increase in WAT and BAT indexes, increased plasma triglyceride and insulin levels, and decreased glucose tolerance. In fed mice, *Ucp3*, *Cpt1* mRNA levels in muscles, *Lipe* and *Slc2a4* mRNA levels in WAT increased from young to early adult age and decreased from early to late adult age. BAT *Ucp1* mRNA level also decreased in the late adult age. In late adult mice, there was no transcriptional response to fasting from muscle *Cpt1* mRNA levels. Thus, this study for the first time revealed that during normal physiological development at late adult age expression of genes involved in WAT TG hydrolysis and glucose uptake, muscle FFA oxidation, and BAT thermogenesis sharply decreased (compared to early adult ages). These transcriptional changes could contribute to impaired glucose metabolism and the onset of obesity in late adult mice.

#### References:

1. Mizuno, T., I. W. Shu, H. Makimura, and C. Mobbs. 2004. Obesity over the life course. Science of aging knowledge environment : SAGE KE 2004(24).
2. Sánchez, J., A. Palou, and C. Picó. 2009. Response to carbohydrate and fat refeeding in the expression of genes involved in nutrient partitioning and metabolism: Striking effects on fibroblast growth factor-21 induction. Endocrinology 150(12):5341–5350.
3. Stenbit, A.E., T.S. Tsao, J. Li, R. Burcelin, D.L. Geenen, S.M. Factor, et al. 1997. GLUT4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. Nature Medicine 3(10):1096–1101.

This study was supported by the Russian Scientific Foundation, Grant No 17-15-01036.

Nadezhda M. Bazhan  
E-mail: bazhan-nm@yandex.ru

## **Stress in the brain–gut axis**

B. Bonaz, MD & PhD

*Hepato-Gastroenterology Service, University Hospital, F-38000, Grenoble Alpes; University Grenoble Alpes, Grenoble Institute of Neurosciences, GIN, Inserm, U1216, F-38000 Grenoble; France*

Stress was characterized by Hans Selye, in 1936, as the «stereotyped biological response to any demand». The mediators of stress, corticotrophin-releasing factor (CRF) and its related peptides urocortins (Ucns 1,2,3), are present both in the central nervous system and in the gastrointestinal (GI) tract where they exert their biological actions on target cells through activation of two receptors, CRF1 and CRF2. The brain and the GI tract communicate bidirectionally through the brain–gut axis. The autonomic nervous system (ANS) is the principal link between the brain and the GI tract through the sympathetic and parasympathetic (mainly the vagus nerve, VN) nervous systems. Stress is known to stimulate the sympathetic nervous system while inhibiting the VN and stimulating the sacral parasympathetic nucleus. Stress is able to modulate numerous functions of the GI tract such as motility, secretion, permeability, sensitivity, immunity, and microbiota. Classically, stress delays gastric emptying while stimulating colonic transit and secretion, increases intestinal permeability and visceral sensitivity, and modifies intestinal microbiota. Through these various effects at the level of the GI tract, stress is involved in the physiopathology of irritable bowel syndrome (IBS), the principal functional digestive disorder, as well as inflammatory bowel diseases (IBD), Crohn's disease and ulcerative colitis. A dysfunction of the ANS has been described in IBS and IBD. Targeting the ANS using Bioelectronic Medicine through VN stimulation (VNS) or complementary medicines such as hypnosis should be of clinical interest in the treatment of IBS and IBD.

### *References:*

1. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function. *J Clin Invest.* 2007;117(1):33–40.
2. Pellissier S., Dantzer C., Canini F., Mathieu N., and Bonaz B. Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(5):653–62.
3. Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., Vercueil L., Picq C., Trocme C., Faure P., Cracowski J.L., and Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(6): 948–53.

Bruno Bonaz  
E-mail: [bbonaz@chu-grenoble.fr](mailto:bbonaz@chu-grenoble.fr)

## **New potential approaches for treatments of obesity and diabetes**

D. Chen, MD & PhD, Professor

*Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway*

Bariatric surgery, such as gastric bypass and sleeve gastrectomy, is time-consuming and irreversible. In this study, we explored the possibility of endoscopic injection of Botulinum toxin A (Btx-A) (Botox and Xeomin) into gastric antrum as a therapy for obesity. We tested it in eighty rats (male Sprague Dawley) and three-hundred-forty-eight patients (63% women) with BMI >25. In high fat diet-induced obese rats, total weight losses (TWL) were 21% and 30% 3 weeks after 1st Btx-A injection and 3 weeks after 2nd Btx-A injections, respectively. This was associated with reduced food intake, increased energy expenditure, increased satiety ratio, and reduced number of meals but not with gastric emptying rate. Btx-A led to increased expression of hypothalamic neuropeptide Y, and reduced expression of pro-opiomelanocortin. Bilateral vagotomy prevented Btx-A-induced TWL, and Btx-A injections abolished vagovagal reflex (i.e. pyloric ligation-induced gastric acid secretion). In patients, TWL was 9.9% 3–6 months after single Botox injection and 11.8% 3–6 months after Xeomin injection, and excess weight loss correlated to BMI 25 was 57.2% for Botox and 60.3% for Xeomin treatment at the same dosage. Thus, we suggested that endoscopic injection of Btx-A into the stomach wall resulted in a significant weight loss by blocking on the vagovagal reflex.

Gastric bypass (Roux-en-Y procedure, RYGB) is associated with a rapid resolution of type-2 diabetes (T2D). The role of pancreatic islet function in this restoration of normoglycemia has not been fully elucidated. Using the diabetic GK rat model, we demonstrated that RYGB restored normal glucose regulation of glucagon and insulin secretion and normalized islet morphology. Culture of isolated islets with serum from RYGB animals mimicked these effects, implicating a humoral factor. These latter effects were reversed following neutralization of the gut hormone peptide tyrosine tyrosine (PYY) but persisted in the presence of a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor antagonist. The effects of RYGB on secretion were replicated by chronic exposure of diabetic rat islets to PYY *in vitro*. Thus, we suggested that the mechanism underlying T2D remission might be mediated by PYY and proposed that drugs promoting PYY release or action might restore pancreatic islet function in T2D.

Duan Chen  
E-mail: [duan.chen@ntnu.no](mailto:duan.chen@ntnu.no)

## **Neonatal glucocorticoids and hypoxia affect development of the central stress-coping mechanisms**

N.N. Dygalo, P.N. Menshanov, D.A. Lanshakov, E.V. Sukhareva, A.V. Bannova, V.V. Bulygina, G.T. Shishkina, T.S. Kalinina

*Institute of Cytology and Genetics (Functional Neurogenomics Laboratory), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk State University; Novosibirsk*

Exposure of animals to glucocorticoids or hypoxia during a critical period of early life has a profound impact on neuronal and behavioral development. Mechanisms of the hormonal effects, though not fully understood, may involve increased translocation of glucocorticoid receptors (GRs), from the cytoplasm, in which nearly all neonatal GRs were located when unexposed to exogenous glucocorticoids, into the nuclei of the principal neurons as well as GABAergic interneurons of the developing brain found in our work. Treatment of rat pups with a therapeutic dose of dexamethasone (DEX) induced massive translocations of GRs into the nuclei in which they regulate expression of glucocorticoid-responsive genes. In our experiments, levels of transcripts of more than hundred genes changed in the neonatal hippocampus in 6 hours after DEX treatment. A portion of affected genes, including IL-33, Kruppel-like factor 9 and FKBP5, are known to be associated with the regulation of neurodevelopment. In addition to the direct effects on the expression of pro- and anti-survival genes, DEX is capable of inducing acute cell death indirectly by activation of neurons releasing excitotoxic neurotransmitter glutamate [1]. An interaction of hypoxia and glucocorticoids in regulation of GR, apoptotic proteins Bcl-xL and caspase-3 expression was found in the neonatal brain. Application of DEX before hypoxia prevented the negative behavioral and neurochemical effects caused by these treatments when they were used in reverse order [2]. Treatment of neonatal rats with DEX delayed the animal weight gain and behavioral maturation. During the juvenile period, DEX-treated animals displayed abnormal defensive behavior in open space and in response to unfamiliar objects. Under both basal and stress conditions, the 25-day-old rats demonstrated altered brain levels of mRNAs for BDNF, Bcl-xL, GR and tyrosine hydroxylase (TH), the rate limiting enzyme of catecholamine synthesis. Adult rats that were treated neonatally with DEX had increased basal levels of BDNF mRNA in the hippocampus and enhanced neurotrophin decrease in response to swim stress. Neonatally injected DEX also led to an increase in TH mRNA levels in the brainstem of adult animals and modified TH response to stress. Compared with controls, which displayed an increase of TH expression under stress, DEX-treated animals responded to stress by a decrease of the expression of this enzyme. Neonatal DEX also altered the expression of the key enzymes of the serotonin synthesis – tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) as well as its responses to stress. Basal TPH2 mRNA levels increased in the regions of the serotonergic dorsal (DRN) and medial (MRN) raphe nuclei. However under stress, the levels of this transcript were not changed in the DRN, but significantly decreased in the MRN. Concomitantly with the changes in the expression of such important regulators of monoaminergic neurotransmission

as TH and TPH2, as well as alterations of their responses to stress DEX affected depressive-like behavior of animals in the forced swim test. Adult animals exposed to DEX during early life showed increased activity within first few minutes of the test compared to the control animals. Taken together, these results suggest that a low therapeutic dose of DEX used in pediatric medicine can cause lasting behavioral and neurochemical alterations.

*References:*

1. Lanshakov D.A., Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Dexamethasone-induced acute excitotoxic cell death in the developing brain. *Neurobiol. Dis.* 2016. 91: 1–9.
2. Menshanov P.N., Bannova A.V., Dygalo N.N. Anoxia ameliorates the dexamethasone-induced neurobehavioral alterations in the neonatal male rat pups. *Horm Behav.* 2017. 87:122–128.

Supported by grants from RFBR 17-04-00587; RAS 0324-2016-0012 and 0324-2016-0013.

*Nikolay N. Dygalo*  
*E-mail: dygalo@bionet.nsc.ru*

## **Need for novel drug targets for cardioprotection: unbiased omics approach and comorbidity models**

P. Ferdinandy, MD, PhD, DSc, MBA

*Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest; Pharmahungary Group, Szeged, Hungary*

Ischemic heart disease is the leading cause of mortality worldwide, therefore, identification of valid drug targets for cardioprotection against ischemia/reperfusion stress is of great importance. However, we still do not have cardioprotective drugs on the market in spite of the discovery of ischemic preconditioning more than 3 decades ago. The lack of successful translation may include 2 major issues: (i) hypothesis driven, biased approach to find molecular targets and (ii) lack of translational experimental models for cardioprotection. Indeed, major cardiovascular co-morbidities such as hyperlipidemia, diabetes, and their co-medications have been shown to interfere with most of the known cardioprotective mechanisms (Ferdinandy et al., *Pharmacol Rev*, 2014, Hausenloy et al., *Cardiovasc Res*, 2017). Ischemia reperfusion injury and cardioprotection by conditioning have been shown to affect global myocardial gene expression profile including non-coding RNAs showing that cardioprotection triggers a complex network of signaling cascade rather than a single major cardioprotection pathway (Varga et al., *Curr Drug Targets*, 2015; Perrino et al, *Cardiovasc Res*, 2017). Moreover, cardiovascular co-morbidities have been shown to affect global cardiac gene expression profile (Varga et al., *Curr Drug Targets*, 2015). Transport of non-coding RNA by extracellular vesicles may also transfer different cardioprotective signaling networks from remote organs. Further understanding

and the comprehensive analysis of the cardioprotective gene expression fingerprint with multiomics analysis at the gene, transcript, protein, and metabolic levels in normal, protected, and in comorbid conditions may lead to identification of novel molecular targets for cardioprotection by an unbiased way.

Source of funding: National Research Development and Innovation Office (OTKA ANN 107803, NVKP\_16-1-2016-0017).

Péter Ferdinandy  
E-mail: [peter.ferdinandy@pharmahungary.com](mailto:peter.ferdinandy@pharmahungary.com)

## **Stress, glucocorticoids and gastroprotection**

L.P. Filaretova

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

Even though society has always looked upon stress as being a negative phenomenon it's important to note that by its very nature stress is an adaptive reaction of the body which allows it to resist harmful actions of various kinds of stimuli. We often hear that "stress is killer number 1 in the modern world" one could say that this statement is opposed to Hans Selye's concept which states that "Stress is the salt of life. Total elimination of stress would be equivalent to death" (Selye, 1976). We don't value positive stress influences until the negative side effects of stress arise. None the less, stress is a very important physiological reaction which maintains good health. The stress reaction coordinates the mobilization of the body's defenses helping it to overcome problems that arise.

The fact that the disturbance of the normal stress reaction by the elimination of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis's functioning leads to negative effects on the body such as the development and aggravation of diseases proves that stress plays a leading role in maintaining the physical health of the body. We plan to demonstrate this on the base of the results of our studies related with investigation of interrelations between stress-induced activation of the HPA axis and gastric ulcer diseases (Filaretova et al., 1998 -2017).

It has been generally accepted for several decades that stress-induced activation of the HPA axis is ulcerogenic component of stress response. To clarify the validity of this view, we examined the effect of glucocorticoid deficiency (created by different approaches) or the glucocorticoid receptor antagonist RU-38486 on stress-produced gastric erosion in rats. The data obtained show that the reduction in the stress-induced corticosterone release, or its actions, aggravates stress-caused gastric erosion. It is suggested that an acute increase in corticosterone during stress protects the stomach against stress-induced injury. Gastroprotective effects of glucocorticoids may be mediated by multiple actions, including maintenance of gastric mucosal blood flow, mucus production, and attenuation of enhanced gastric motility and microvascular permeability.

Glucocorticoids released during activation of the HPA axis may contribute to protection of the gastric mucosa by maintaining general body homeostasis, including glucose levels and systemic blood pressure, which could be a basis for their beneficial influence on gastric mucosal integrity. These findings further support idea that gastroprotective action of glucocorticoids is an essential element of their general adaptive action. The results obtained do not support the traditional paradigm and suggest that glucocorticoids released during acute activation of the HPA axis are naturally occurring gastroprotective factors.

Supported by grant from RSF N 14-15-00790.

*Lyudmila P. Filaretova*  
E-mail: *filaretovalp@yandex.ru*

## **The scientific heritage of Professor A. A. Filaretov**

L.P. Filaretova

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

Professor Filaretov Anatoly Arkadyevich is a prominent specialist in the field of neuroendocrinology, the author of numerous articles and 4 monographs devoted to the mechanisms of regulation and patterns of functioning of key hormonal stress axis – the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system.

The scientific activity of Anatoly Arkadyevich began in the student scientific society of the Department of Normal Physiology of the Leningrad Pediatric Medical Institute, which he entered in 1956. Head of the Department Professor Dmitry Kvasov drew attention to the talented student and recommended him for entering a PhD programme. But as a young professional Anatoly Arkadyevich was sent at first to work in the Arkhangelsk Region, at the hospital of the village of Konevo. He began his postgraduate study under the guidance of Professor D.G. Kvasov only after returning to Leningrad in 1964. In 1967 A.A. Filaretov defended his PhD thesis “Respiratory activity of the abdominal muscles and proprioception” and after the defense he continued working at the Department as an assistant. D.G. Kvasov predicted Anatoly Arkadyevich “a good future in the field of physiology.” In his last letter D.G. Kvasov wrote: “In recent years you are the best of my students... You have the right method of approach to facts, wide ...free”. The death of D.G. Kvasov was a great loss to Anatoly Arkadyevich, and he wrote later: “The closest disciple of A.A. Ukhtomsky... Dmitry Grigoryevich was the most brilliant man I met, he always served as a model of Scientist.”

In 1970 A.A. Filaretov began working at Pavlov Institute of Physiology, in the laboratory of experimental endocrinology, where he worked till the end of his life, having risen from a junior researcher to the head of laboratory and to Professor. Within created by him directions of research, he defended in 1979 his doctoral



thesis “Hypothalamic regulation of the pituitary-adrenocortical system.”

All that was done by A.A. Filaretov is the outcome of integrate direction of research, on each stage of which Anatoly Arkadyevich opened a new perspective. He was not distracted by “fashionable” scientific topics, but he saw important scientific problems where the others could not see them, that would not be possible without his vast knowledge and intuition of the scientist. A.A. Filaretov possessed a remarkable ability to generalize the facts to the level of serious conceptions. He formulated the ideas about the regularities of the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, which determine adaptive capacity of the organism. A.A. Filaretov extended position about the value and benefits of building of neuroendocrine systems containing the three efferent hormonal levels. Innovative approaches allowed Anatoly Arkadyevich and his staff to revise views on some generally accepted ideas about the role of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in the regulation of body functions. In particular, it was found that adaptogens have the adaptation-al effect due to increasing, rather than reducing the stress-induced activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, as is was generally accepted. The name of A.A. Filaretov and his works are known not only in Russia but also abroad. He was the author of many publications in famous international journals, participant and organizer of international scientific forums. In 1990 A.A. Filaretov was the organizer of the international Symposium “Physiology of the pituitary-adrenocortical system”, some participants of which are now the participants of the ongoing Symposium on stress.

Lyudmila P. Filaretova  
E-mail: [filaretovalp@yandex.ru](mailto:filaretovalp@yandex.ru)

### **Microenvironmental stress in peritoneum and endometriosis**

D. Ghosh, M.A. Bhat, G. Anupa, J. Sengupta

*Department of Physiology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi 110029, India*

Endometriosis is a complex disorder with obscure pathogenesis. The objective of my deliberation is to evaluate the complex role of peritoneal environment in the etiopathogenesis of endometriosis. Several studies suggest that peritoneal microenvironment involving several cytokines and other factors suggestive of stress parameters plays a key role in the process of development of endometriosis. Inflammatory mediators peritoneal *milieu* are involved in the endometriosis associated infertility and pain. Furthermore, these local mediators may represent a non-surgical method for diagnosing endometriosis. It is anticipated that better understanding of the actions of these factors in endometriosis and further investigation of their effects on the peritoneal environment

may give new insight into this disease and eventually develop novel diagnostic and therapeutic remedies.

Grant support received from the Department of Science and Technology, Govt. of India (DG, JS) and Senior Research Fellowships received from the University Grant Commission of India (MAB, GA).

Debabrata Ghosh  
E-mail: debabrata.ghosh1@gmail.com

## **Brain oxytocin system and fear learning**

V. Grinevich

*German Cancer Research Center, Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany*

The hypothalamic neuropeptide oxytocin (OT), which is evolutionarily conserved among many different species throughout the animal kingdom, is a key regulator of various socio-emotional behaviors such as fear, trust and empathy. It is well established that OT exerts a powerful anxiolytic effect by acting on GABAergic interneurons in the central amygdala, a brain structure implicated in fear memory. However, the respective role of hypothalamic neurons in contextual fear experiences has not yet been uncovered. To tackle the OT circuits, we developed a genetic technique (virus-delivered Genetic Activity-induced Tagging of cell Ensembles or vGATE) to selectively label and manipulate OT neurons activated during contextual fear expression in rats. Employing the vGATE technique, combined with opto- and pharmacogenetics, we have demonstrated that a small fraction of experience-dependent tagged-OT neurons (10–12%) are sufficient and necessary for the execution of a fear-related behavioral response and context-specific impaired extinction, respectively. In line with these findings, we showed the reactivation of the supraoptic nucleus (SON), composed by magnocellular OT neurons, in a familiar, but not in a novel context. On the contrary, another hypothalamic nucleus, the paraventricular nucleus (PVN), composed by magnocellular and parvocellular OT neurons, did not show context specificity, suggesting functional distinction between the hypothalamic nuclei. Furthermore, we demonstrated that virtually all parvocellular OT neurons got reactivated in a novel context, suggesting a pivotal role of this subpopulation of OT cells. In addition, pharmacogenetic inhibition of this cell population prevented the massive overactivation of magnocellular OT neurons in the novel context, confirming their functional relevance in orchestrating magnocellular OT activity. Considering OT as a typical stress hormone, we here demonstrated a new neurohormonal mechanism of coping with an exacerbated stress response to fear events in a novel context. In the vGATE-tagged axonal terminals allocated in the central nucleus of amygdala, we have demonstrated

that fear learning resulted in a functional switch from OT to glutamate signaling, which – to our knowledge – has not been reported before. In conclusion, our work demonstrates most convincingly that the OT system in the hypothalamus contains context-dependent neurons, which have been discovered up to now only in the hippocampus. In addition, we found that parvocellular OT neurons are activated context-independently and *via* synapsing onto magnocellular neurons trigger massive OT release into the blood upon exposure to a novel fear context. Finally, OT axons in the amygdala undergo plasticity during fear learning and release glutamate instead of OT. Altogether, the OT system simultaneously controls two distinct, but functionally relevant processes – fast neuromodulation of fear behavior in the amygdala and slower neurohormonal adaptation to fear-induced stress.

Valery Grinevich  
E-mail: [v.grinevich@Dkfz-Heidelberg.de](mailto:v.grinevich@Dkfz-Heidelberg.de)

### **Dietary proteins and effects on obesity and comorbidities**

O.A. Gudbrandsen, PhD

*Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway*

Gudbrandsen is the leader of the Dietary Protein Research Group at the Department of Clinical Medicine at the University of Bergen (Norway), with special focus on the effects of dietary proteins on glucose regulation, lipid metabolism, protein utilization and blood pressure in humans and relevant animal models. Recent projects include studies on the effects of fillet from various types of fish and proteins from fish fillet and rest raw materials prepared in different ways. These studies have been conducted in normal-weight physically active adults, overweight physically active or inactive adults, and elderly with muscle waste. In addition, relevant animal models (rats and mice) are used for a broader understanding of the mechanisms behind observed effects in clinical studies. Our recent findings show that various types of fish as well as fish proteins prepared by different methods have shown promising potential to prevent development of hyperlipidemia, hypertension, renal damage and/or insulin resistance in obese rats, and improve glucose regulation in overweight adults.

Oddrun Anita Gudbrandsen  
E-mail: [oddrun.gudbrandsen@uib.no](mailto:oddrun.gudbrandsen@uib.no)

## **Brain–gut axis. Role of opioids in gastric mucosal integrity**

K. Gyires

*Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary*

It has been recognized already in XIXth century that the central nervous system (CNS) influences the gastrointestinal (GI) mucosal integrity through the so called brain–gut axis. For example cerebral bleeding, trauma or tumor induced gastric mucosal bleeding and ulceration. Furthermore several experimental and human data suggest that stress may result in gastrointestinal mucosal injury. The mechanism of stress-induced gastric damage is not fully clarified; both mucosal damaging and protective mechanisms are activated in response to stress. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis has prominent role in initiation of the stress-related reactions. In addition, several neuropeptides are released in response to stress and modify the response of the organism to stressors. Among them opioid peptides has crucial role, since  $\beta$ -endorphin is released from the pituitary gland in response to stress concomitantly with ACTH. Furthermore, a parallel increase in plasma endorphin and ACTH levels has been observed.

The lecture aims to give a short overview on neuropeptides involved in stress and on their effects on gastric mucosal lesions induced by stress and other ulcerogenic stimuli.

*Klara Gyires*

*E-mail: gyires.klara@med.semmelweis-univ.hu*

## **Mesenchymal stem cells as reliever of *Helicobacter pylori*-associated stress in stomach**

K.B. Hahm, MD, PhD, AGAF

*Digestive Disease Center CHA University Bundang Medical Center and CHA Cancer Prevention Research Center, Seongnam, Korea*

Gastritis, atrophic changes, gastric adenoma, gastric dysplasia, and gastric adenocarcinoma all are based on continuous and perpetuated stress response as underlying pathogenesis. “Stress” response relevant to *H. pylori* is very pusher in this pathophysiology, after which IARC defined *H. pylori* infection as class I carcinogen. In fact, several chronological events witness these connections, e.g., after 1975 Hanshin earthquake in Japan, peoples with *H. pylori* infection suffered from either recurrent peptic ulcer or gastric cancer. Relief of stress response with Vitamin E led to amelioration of *H. pylori*-associated gastritis/cancer in both experimental and clinical study. Based on several publications that antioxidant or antioxidative foods were efficiently effective in rejuvenation

of *H. pylori*-associated atrophic gastritis and cancer prevention, we put hypothesized rejuvenating actions and regenerative mechanisms after stem cells administration can afford significant protection from *H. pylori* infection. We have compared the efficacy of several kinds of MSC, placenta derived mesenchymal stem cells (hPDSCs), human umbilical cord derived mesenchymal stem cells (hCDSCs), and adipose tissue derived stem cells (hADSCs) against *H. pylori* initiated-, high salt promoted gastric carcinogenesis. As results, hPDSCs showed utmost efficacious rejuvenating action through antioxidative, anti-inflammatory, and anti-mutagenic actions, all stress relievers. Through validating study, we have additionally found stanniocalcin, thrombospondin, and heat shock proteins (HSPs) contributed to these stress reliever actions of mesenchymal stem cells. In conclusion, stem cells can be anticipating cell therapeutics *via* imposing stress relief action in carcinogenic *H. pylori* infection.

Ki Baik Hahm  
E-mail: hahmkb@hotmail.com

## **Novel pyrazole derivative as a promising anti-inflammatory, analgesic agent**

N. Hamouda<sup>1</sup>, E.J. El-Agroudy<sup>2</sup> and A.A. Bekhit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Alexandria University, Alexandria, Egypt

The introduction of new COX-2 inhibitors with high efficacy and enhanced safety profile would be a great step in developing new anti-inflammatory and/or analgesic drugs. This study was designed to screen and evaluate the anti-inflammatory and analgesic activities together with some of the expected side effects of some newly synthesized pyrazole derivatives, as potential COX-2 inhibitors and compared to indomethacin and celecoxib. Ten compounds were examined for their anti-inflammatory activity using carrageenan-induced paw oedema and cotton pellet granuloma tests. According to their apparent anti-inflammatory results, four compounds with different substitutions were selected for the evaluation of their analgesic activity using the formalin-induced hyperalgesia and hot-plate tests. Compound AD 732, E-4-[3-(4-methylphenyl)-4-hydroxyliminomethyl-1Hpyrazol-1-yl] benzenesulfonamide showed very promising results. It showed no ulcerogenic effects and produced minimal effects on renal function in both single-dose and subchronic toxicity studies. Additionally, compound AD 732 was a less potent inhibitor of COX-2 *in vitro* than celecoxib, which may reflect a lower potential cardiovascular toxicity. It can be concluded that compound AD 732 seems to be a safe and a promising option for the management of chronic inflammatory conditions. We recommend a more in-depth

investigation into the therapeutic effects and toxicity profile of AD 732 including its cardiovascular toxicity.

Nahla Hamouda  
E-mail: kd15006@poppy.kyoto-phu.ac.jp

### **Apoptosis, dysbiosis, and expression of inflammatory cytokines are sequential events in the occurrence of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice**

N. Hamouda, K. Matsumoto, K. Amagase, S. Kato

*Division of Pathological Sciences, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto, Japan*

The present study investigated the pathogenic mechanisms of 5-fluorouracil (5-FU)-induced intestinal mucositis in mice, especially in relation to apoptosis, enterobacteria, and inflammatory responses. Repeated administration of 5-FU in male C57BL/6 mice for 6 days caused severe intestinal mucositis, characterized by shortening of villi and destruction of crypts. TUNEL-positive apoptotic cells were detected in crypts on day 1 but this response was diminished from day 2 and thereafter. The evident increase in MPO activity and IL-1 $\beta$  expression was observed from day 4 while upregulation of TNF- $\alpha$  expression was detected on day 1 and further augmented from day 4. Daily administration of ampicillin, a broad-spectrum antibiotic, and aztreonam, a gram-negative bacteria-selective antibiotic, significantly reduced the severity of intestinal mucositis, the increase in MPO activity, and cytokine upregulation on day 6 without any effect on apoptosis induction and upregulation of TNF- $\alpha$  on day 1 following 5-FU treatment. The analysis of intestinal microbiota showed that 5-FU treatment caused disruption of the microbiota, notably decreasing Firmicutes and increasing Bacteroides, but these changes were improved by daily administration of ampicillin. These findings suggest that crypt apoptosis, gram-negative bacteria, and inflammatory cytokines are sequentially involved in the occurrence of 5-FU-induced intestinal mucositis. The apoptosis induces microbiota abnormality via disruption of epithelial barrier, resulting in upregulation of inflammatory cytokines.

Nahla Hamouda  
E-mail: kd15006@poppy.kyoto-phu.ac.jp

## **Behavioral and electrophysiological studies of the functional state of rhesus monkeys**

A. Harauzov, L. Ivanova, D. Podvigina, Z. Korjanova, I. Varovin

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

Monkeys are considered as a closest animal model for investigation of the human brain functioning. Information on the functional state of primates and methods of its control helps to simulate various situations related to human activities, disabilities and adaptation to environmental changes.

Behavioral studies on macaques were carried out with the help of an experimental setup based on a computer with a tactile monitor. Monkeys are trained to touch the screen in the area where the target image appears. If the answer is correct, they are automatically given food reinforcement. In the threshold conditions of observation, we measured the contrast sensitivity to images of a particularly low spatial frequency, which is an important indicator of the functional state of the visual system. In cognitive experiments, we studied the dependence of the reaction time and the percentage of correct responses on the complexity of tests on spatial thinking.

In electrophysiological experiments, an electrocorticogram (ECoG) was recorded from the surface of the brain with the help of epidural electrodes placed on the frontal, central, parietal and occipital regions of the brain, and also with the help of subdural electrodes placed on the medial surface of the parietal cortex (PGm). ECoG was recorded in monkeys in various functional states: at resting state conditions, in sleep, under anaesthesia, in a state of heightened emotional excitement, during rhythmic light stimulation of different frequencies, and during performing cognitive tests. In the resting state, two frequencies predominated in the ECoG spectrum: at about 10 and 20 Hz. Oscillations with a frequency of 10 Hz dominated in the occipital regions and on the medial surface of the parietal cortex, while the peak at a frequency of 20 Hz was most prominent on electrodes placed on the lateral areas of the parietal cortex. A third stable, but low-amplitude peak was observed at a frequency of about 40 Hz in the central frontal regions. The change in the functional state under various experimental conditions led to a change in the relative power of the main rhythms of the ECoG. The more excited an animal, the more prominent its high-frequency oscillations. Thus, the obtained data allow to evaluate objectively the functional state of monkeys, which, in turn, will allow to simulate the reaction of the humans to various environmental influences.

*Alexey K. Harauzov  
E-mail: harauzov@gmail.com*

## **Somatostatin receptor subtype 4 (sst<sub>4</sub>) is an important regulator of stress and depression-like behaviours: *in vivo* evidence obtained with gene-deficient mice and selective agonists**

Z. Helyes<sup>1,4,5</sup>, B. Scheich<sup>1,4</sup>, K. Csekő<sup>1,4</sup>, V. Kormos<sup>1,4</sup>, K. László<sup>2</sup>, É. Borbély<sup>1,4</sup>, Z. Hajna<sup>1,4</sup>, V. Tékus<sup>1,4</sup>, K. Bölcskei<sup>1,4</sup>, C. Ádori<sup>7</sup>, V. Csernus<sup>3</sup>, E. Pintér<sup>1,4</sup>, J. Szolcsányi<sup>1,4</sup>, I. Ábrahám<sup>2,4,6</sup>, B. Gaszner<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pharmacology & Pharmacotherapy, <sup>2</sup>Physiology, <sup>3</sup>Anatomy, Medical School; <sup>4</sup>János Szentágothai Research Centre & Centre for Neuroscience; <sup>5</sup>Chronic Pain Research Group, <sup>6</sup>Molecular Neuroendocrinology Research Group, Hungarian Academy of Sciences Hungarian Brain Research Program B, University of Pécs, Pécs, Hungary; <sup>7</sup>Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Extensive evidence suggests the role of the inhibitory neuropeptide somatostatin released from a population of GABAergic interneurons in stress-regulation, anxiety and depression. However, very little information is available about its G<sub>i</sub>-protein coupled receptors (sst<sub>1</sub>–sst<sub>5</sub>) mediating these effects. The sst<sub>4</sub> receptor is not involved in the endocrine actions of somatostatin, but it has potent anti-inflammatory and analgesic functions proposing drug developmental perspectives. Since it is expressed in several mood- and emotion-related brain areas, we investigated its role in stress regulation.

The role of the sst<sub>4</sub> in responses to acute and chronic stressors was examined with wild type (WT, sstr<sub>4</sub><sup>+/+</sup>) and sstr<sub>4</sub> gene-deleted (sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup>) mice, as well as with the selective agonist J-2156. Anxiety in acute stress situations was analysed in the elevated plus maze (EPM), while depression-like behaviour (immobility) was determined in the tail suspension (TST) and forced swim tests (FST). In a mild chronic variable stress (CVS) model, anhedonia was examined by the sucrose preference test (SPT), anxiety in the light-dark box test (LDB), while depression-like behaviour in the TST and FST. Endocrine responses to CVS were also investigated. Acute neuronal activation following TST was determined with Fos, while chronic neuronal activation in response to CVS with FosB immunohistochemistry in stress-related brain areas. Sst<sub>4</sub> expression in the amygdala was detected using sst<sub>4</sub>LacZ immunostaining in sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> mice.

Anxiety in the EPM and depression-like behaviour in the FST were significantly greater in sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> mice compared to WT. J-2156 exerted anxiolytic effect in the EPM, antidepressant-like action in the TST, and enhanced the TST-induced Fos response in several brain areas, such as the central (CeA) and basolateral amygdala (BLA). This is supported by strong sst<sub>4</sub>LacZ immunopositivity in these regions. Sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> mice showed greater susceptibility to mild CVS: it increased light preference in WT mice, but not in Sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> ones. Immobility of sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> mice in the TST increased after the CVS, and their greater baseline immobility compared to WT decreased. Anhedonia did not develop in this model and sstr<sub>4</sub> deficiency did not influence this parameter. CVS increased the adrenal weight to a greater extent in sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> mice than in sstr<sub>4</sub><sup>+/+</sup> ones. The baseline plasma corticosterone concentration of sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> animals was higher than in WT, but it was not affected by the CVS. Expression of the chronic neuronal activation marker FosB increased in the CeA and BLA following CVS in sstr<sub>4</sub><sup>-/-</sup> mice,



but not in WT<sub>s</sub>.

These are the first data demonstrating that activation of the sst<sub>4</sub> receptor exerts anxiolytic and antidepressant-like effects in acute stress situations, as well as complex regulatory actions on chronic stress-induced behavioral and neuroendocrine alterations. Sst<sub>4</sub> is present in the mouse CeA and BLA, where both its genetic deletion and selective activation influence acute and chronic neuronal responses to stress. These data suggest that sst<sub>4</sub> receptors in the amygdala play an important role in stress regulation.

This work was supported by the National Brain Research Program B KTIA\_NAP\_13-2014-0022 (ID: 888819) and GINOP-2.3.2-15-2016-00050 PEPSYS.

Zsuzsanna Helyes  
E-mail: zsuzsanna.helyes@aok.pte.hu

## **Neuroendocrine response to a psychological stressor in patients with atopy**

N. Hlavacova, P. Solarikova, I. Brezina, D. Jezova

*Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences and Department of Psychology, Faculty of Arts, Comenius University, Bratislava, Slovakia*

Chronic stress events may result in worsening the quality of life and consequent pathological states. Accordingly, psychosocial stress may represent a factor involved in both the onset of atopic disorders and the exacerbation of existing atopic disease.

In patients with atopy, a decreased responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis to stress stimuli has been documented. The aim of the present study was to test the hypothesis that the blunted cortisol response to psychosocial stress in atopic patients is associated with changes in salivary alpha-amylase and aldosterone using a psychosocial stress procedure based on public speech. The study was performed in 106 subjects of both sexes, 53 atopic patients suffering from allergic rhinitis, allergic asthma or atopic dermatitis and 53 age-, sex-, the menstrual cycle phase- and BMI- matched healthy controls. Substantially attenuated activity of alpha-amylase and reduced secretion of aldosterone during the psychosocial stress were observed in the whole sample of patients with atopy. Higher activity of alpha-amylase observed in the follicular compared to the luteal phase in healthy women was not present in atopic patients. In both males and females, atopy was associated with blunted cortisol response but unchanged heart rate. Psychological characterization revealed a significantly higher trait anxiety and higher preference for avoidance-oriented coping strategy in female but not male atopic patients. These findings provide evidence that patients with atopy exhibit insufficient alpha-amylase and aldosterone responsiveness to psychosocial stressor, thus suggest-

ing decreased sympathetic activity. Changes in personality traits were demonstrated in female atopic patients, but not in male patients.

The study was supported by grant of APVV-0496-12 and ADMIRE COST BM1301.

Natasa Hlavacova  
E-mail: [natasa.hlavacova@savba.sk](mailto:natasa.hlavacova@savba.sk)

## **Stress modulation of somatic pain sensitivity in rats**

N.I. Iarushkina

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

One of the characteristics of stress response as adaptive reaction is stress-induced analgesia (SIA) – short term suppression of pain sensitivity. SIA changing or its lacking is a sign of dysregulation in pain controlling systems. Mechanisms underlying the changing of somatic pain under stress conditions remain unclear. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis is a key system activated under stress. Corticotropin-releasing factor (CRF) stimulates the ACTH release which, in turn, glucocorticoids production. CRF is involved in SIA and causes the analgesic effect in animals and humans. CRF action is mediated by CRF receptors of subtype 1 and 2 (CRF-R1 and CRF-R2 receptors). Besides CRF, glucocorticoids and opioids are also being involved in SIA, whose action is mediated by glucocorticoid and opioid receptors, respectively. The localization of both CRF receptors and opioid receptors in the periaqueductal gray matter of the midbrain (PAGM), which is involved in SIA, suggests their involvement in the regulation of somatic pain sensitivity.

The aim of study was to investigate the effect of acute stress on somatic pain sensitivity and the role of the HPA axis hormones in the regulation of somatic pain sensitivity in rats. We studied: 1) effect of the HPA axis hormones deficiency induced by intrahypothalamic dexamethasone implantation on SIA; 2) effect of exogenous the HPA axis hormones on somatic pain sensitivity; 3) effect of pretreatment with antagonists of opioid receptors, glucocorticoid receptors, CRF-R1 or CRF-R2 receptors (naltrexone, RU 38486, NBI 27914 or astressin<sub>2</sub> B, respectively) on CRF-induced analgesia. Somatic pain sensitivity was measured by tail flick test.

The acute stress (hind paw shock, 3 min) caused an increase in plasma corticosterone levels and development of SIA. The deficiency of the HPA axis hormones resulted in the elimination of SIA, whereas the restoration of stress-induced elevation of corticosterone levels was accompanied by an appearance of SIA. Peripheral administration of the HPA axis hormones (glucocorticoids, ACTH and CRF) mimicking the HPA axis activation caused the analgesic effect. Pretreatment with naltrexone, RU 38486, NBI 27914 or astressin<sub>2</sub> B attenuated

the peripheral CRF-induced analgesia. Besides, NBI 271914 or RU 38486 by itself suppressed the somatic pain sensitivity whereas astressin<sub>2</sub> B did not affect it. Intra-PAGM CRF provoked the analgesia that was reduced by pretreatment with intra-PAGM naltrexone or astressin<sub>2</sub> B.

The data obtained suggests that the HPA axis hormones are involved in SIA. One of mechanisms underlying the suppression of somatic pain sensitivity under stress may be mediated by opioid receptors, glucocorticoid receptors and CRF-R1 and CRF-R2 receptors including CRF-R2 receptors within PAGM. It might be assumed that CRF-R1 receptors are involved in the initiation of pain reaction, whereas CRF-R2 receptors – its inhibition.

The study was supported by grant of Russian Science Foundation № 14-15- 00790.

Natalia I. Iarushkina  
E-mail: yarni60@mail.ru

## **Stress hormone aldosterone and major depressive disorder**

D. Jezova, N. Hlavacova, V. Segeda, L. Izakova

*Laboratory of Pharmacological Neuroendocrinology, Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center, Slovak Academy of Sciences and Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital, Bratislava, Slovakia*

Aldosterone is a mineralocorticoid hormone involved in the control of water-salt balance and blood pressure. Aldosterone release is a part of the stress response, however its significance has been neglected with respect to much greater release of glucocorticoids which are also acting *via* mineralocorticoid receptors. Nevertheless, we have brought evidence that aldosterone may give rise to the depressive symptoms, as aldosterone was found to be anxiogenic and depressogenic in an animal model (Hlavacova and Jezova, 2008). Pre-clinical studies also indicate that aldosterone may be an early marker of depression. Our first pilot study in patients with depressive disorder by Büttner et al. (2015) revealed that an unfavorable therapy outcome was predicted by a higher salivary aldosterone/cortisol ratio. The next study was performed to verify the hypothesis that major depressive disorder affects the diurnal variation of salivary aldosterone and that aldosterone concentrations in saliva reflect the duration and severity of depressive episode in a sex dependent manner. The sample consisted of 60 patients (37 postmenopausal women, 23 men) with major depression. Collection of saliva samples was carried out at admission and at discharge. The samples were taken by the patients themselves twice a day, in the morning and evening. Aldosterone concentrations were significantly higher in women compared to men and were significantly higher at the time of admission to the hospital compared to those at discharge. Importantly, no significant effect of daytime on aldosterone concentrations was observed.

Salivary aldosterone concentrations reflected the length of the depressive episode in women as well as the severity of the disorder in the whole sample. Moreover, the patients with depression failed to exert known daily rhythmicity of aldosterone release. The present study brings several pieces of evidence suggesting the association of aldosterone and pathophysiology of depression.

*References:*

1. Büttner M., Jezova D., Greene B., Konrad C., Kircher T., Murck H. Target-based biomarker selection – Mineralocorticoid receptor – related biomarkers and treatment outcome in major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 66-67: 24–37.
2. Hlavacova N., Jezova D. Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior. *Horm Behav*. 2008; 54(1):90–7.

The study was supported by a grant of VEGA 2/0057/15 and ADMIRE COST BM1301.

*Daniela Jezova*  
*E-mail: daniela.jezova@savba.sk*

## **The role of slow sodium channels in the processes of pain relief**

**B.V. Krylov**

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

In 1897, at a meeting of the Society of Russian Physicians, Ivan Pavlov predicted that the last stage of the life sciences would be the physiology of the living molecule. Nowadays the last stages of molecular approaches are theoretical quantum-chemical calculational techniques and experimental patch-clamp method which really can describe the behavior of living molecules. The behavior of single molecules upon their ligand-receptor binding should be investigated at physiologically adequate conditions during development of new analgesics. The urgent need for the development of novel analgesics is dictated by the lack of safe and effective drugs in this field of medicine, especially when the pain becomes intolerable and incurable. The arsenal of practical medicine includes an array of analgesics, which have to be applied basing on the severity of pathological conditions of the organism. Step 1 of the World Health Organization analgesic ladder consists of non-opioids, administered with or without adjuvants depending on the type of pain. Step 2 comprises step 1 agents plus opioids which can relieve mild to moderate pain. Step 3 involves step 2 agents with addition of opioids for moderate to severe pain relief. It is a matter of common knowledge that administration of opioid substances results in irreversible adverse side effects in humans. Our major objective is to solve this underlying problem by creating novel analgesics which could replace opioids in clinical practice, while remaining completely safe. Recently (Krylov et al., 2017) we have presented our main results in elucidation of the physiological role of

a novel membrane signaling pathway involving the opioid-like receptor coupled to slow sodium channels ( $\text{Na}_v1.8$ ) via  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase as the signal transducer. This pathway is distinct from and additional to the known mechanism of the opioidergic system functioning that involves G-proteins. Activation of the opioid-like receptor further triggering the signaling pathway directed towards  $\text{Na}_v1.8$  channels provides the effectiveness and safety of our novel analgesic which is potent enough to relieve severe pain otherwise relieved exclusively by Step 3 opioids.

*Reference:*

1. Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. Frontiers in pain science. Volume 1. New non-opioid analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantum-chemical studies. Bentham Science Publishers Ltd., Sharjah, U.A.E. 2017, 203 p.

Boris V. Krylov  
E-mail: krylovbv@yandex.ru

## **Neurobiological consequences of chronic social defeat stress: From behavior to gene**

N.N. Kudryavtseva

*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk*

Anxiety, phobias and depression are the most wide-spread psychoemotional disorders in humans produced by stress. Chronic social defeat stress in daily agonistic interactions induces in male mice dramatic changes in social and individual behaviors as well as in somatic states [1], which were similar with etiology, susceptibility to treatment, and symptoms in depressive patients. A remarkable behavioral deficit, indifference, depressiveness, generalized anxiety, anhedonia as well as a loss of weight, decreased stress reactivity and sexual dysfunction were found in defeated mice. Chronic antidepressants or anxiolytics treatment (fluoxetine, imipramine, buspirone, diazepam etc.) had therapeutic effects. Cell and humoral immune suppression, as well as aberrant cell cycles in immune competent organs and increased intensity of experimental metastasis developing in the mice due to repeated social defeats were confirmed in many experimental reports. That indicates development of psychogenic immune deficiency with use of our experimental paradigm. As psychoemotional pathogenic factor, which provokes the development of mixed anxiety/depression-like state in animals, is considered chronic social unavoidable stress, negative emotions, and permanent anxiety.

First studies of brain monoaminergic activity in defeated mice revealed dynamic changes of brain serotonergic activities depending on the duration and depth of depressive state [2]. Later for whole transcriptome analysis

the collected brain samples of the hypothalamus, midbrain raphe nuclei, ventral tegmental area, hippocampus, and striatum in defeated mice were sequenced at JSC Genoanalytica (<http://genoanalytica.ru/>, Moscow, Russia). It has been shown the changes in the expression of serotonergic genes involved in the serotonin synthesis (*Tph2*, *Ddc*), inactivation (*Maob*, *Maoa*), reception (*Htr1a*, *Htr1b*, *Htr2a*, *Htr3a*, *Htr4*, *Htr5b*, *Htr6*, *Htr7*) and transport (*Slc6a4*, *Slc18a2s*), which were specific for brain regions as for amount of differentially expressed genes and direction of alteration (up- and downregulation). There are more experimental data [2, 3] that provide support to our hypothesis [2] that many genes in brain regions can change their functional states under chronic social defeat stress. Suggested ethological approach discovers methodological perspectives for the study of brain molecular and cellular mechanisms of psychoemotional disorders in the context of fundamental problem of seeking the ways of regulation from behavior to gene.

#### References:

1. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 17(5): 285–291.
2. Kudryavtseva N.N., Filipenko M.L., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F., Alekseenko O.V., Beilina A.G. Changes in the expression of monoaminergic genes under the influence of repeated experience of agonistic interactions: From behavior to gene. *Russ J. Genetics*. 2004, 40(6):590–604 (Review).
3. Berton, O., McClung, C.A., DiLeone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., et al. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeats stress. *Science*, 311, 864–868.

This work was supported by Russian Science Foundation (grant No 14-15-00063); Russian Foundation for Basic Researches (grant No 17-04-00140\17).

Natalia N. Kudryavtseva  
E-mail: [n.n.kudryavtseva@gmail.com](mailto:n.n.kudryavtseva@gmail.com)

## Vitamin D as a therapeutic agent for gastric disorders

M.X. Li, L. Zhang, J. Shen, Z.G. Xiao, X. Wu and C.H. Cho

*Laboratory of Molecular Pharmacology, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China*

**Introduction:** Vitamin  $D_3$  has been widely used for bone health in humans. Epidemiological studies indicated that vitamin  $D_3$  deficiency was correlated well with cancer risk and gastrointestinal diseases. It could potentiate the antitumor effect of drugs in a variety of cancers. Also emerging evidence supports that vitamin  $D$  is an effective therapeutic antimicrobial agent, either by itself or in combination with traditional antibacterial agents. With these experimental findings, our research focuses on studying the therapeutic effects of vitamin  $D_3$  in gastric disorders and its relationship with cathelicidin, a host defense anticancer and

antimicrobial peptide both *in vitro* and *in vivo*.

**Methods:** We used vitamin  $D_3$  and  $1\alpha,25(\text{OH})_2$  vitamin  $D_3$  ( $1\alpha,25(\text{OH})_2D_3$ ), the active form of vitamin  $D_3$  to study their effects on cell cycle arrest in human gastric cancer cells (TMK-1) and normal gastric epithelial cells (HFE-145) and also in tumor growth in mice. The expressions of tumor-suppressor gene p21, autophagy and the host defense peptide cathelicidin (LL-37) were measured both in cells and in tumor tissues to affirm their anti-cancer action in stomachs. A co-culture system between HFE-145 and *Helicobacter pylori* was also adopted and the involvement of cathelicidin and autophagy in *H. pylori* survival in cells and gastric tissues in mice were also examined.

**Results:**  $1\alpha,25(\text{OH})_2$  vitamin  $D_3$  ( $1\alpha,25(\text{OH})_2D_3$ ), the active form of vitamin  $D_3$ , could significantly inhibit the proliferation and induce cell cycle arrest through stimulation of p21 in gastric cancer cells (TMK-1) but not in the normal human gastric epithelial cells (HFE-145). This vitamin analogue also successfully induced the expression of cathelicidin and provoked autophagy in TMK-1. Knockdown of cathelicidin by siRNA abolished the anti-proliferative effect of  $1\alpha,25(\text{OH})_2D_3$ . We also found that daily oral administration with vitamin  $D_3$  significantly inhibited gastric tumor growth in mice. Such treatment also increased mucosal cathelicidin and p21 expressions and induced LCB3 II level in tumor tissues. Furthermore,  $1\alpha,25(\text{OH})_2D_3$  could induce cathelicidin expression and autophagy in HFE-145 cells and reduced the propagation of *H. pylori* in the co-culture system. Oral administration of vitamin  $D_3$  also reduced the infection of *H. pylori* and its associated inflammation in mouse stomachs.

In conclusion, our results suggest that vitamin  $D_3$  inhibits gastric cancer and *H. pylori* growth in a cathelicidin-dependent manner. As this vitamin is currently used as a dietary supplement mainly for bone diseases in humans, it has potential to be a novel therapeutic agent or prophylactic treatment for gastric disorders including those cancer and bacterial infection in stomachs.

Chi Hin Cho  
E-mail: chcho@cuhk.edu.hk

### **Alterations in bulbar neuronal activity associated with visceral hypersensitivity and search of pharmacological options for their correction**

O. Lyubashina<sup>1,2</sup>, I. Sivachenko<sup>1</sup>, I. Busygina<sup>1</sup>, S. Panteleev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, <sup>2</sup>Valdman Institute of Pharmacology, First St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg

Visceral hypersensitivity – enhanced perception of physiological stimuli in internal organs – is widely regarded as one of the major factors involved in generating recurrent abdominal pain in functional bowel disorders. There is evidence to indicate that this condition can be maintained by both periph-

eral and central phenomena that implicate serotonin signaling. However, the underlying neuronal mechanisms, especially realized at the supraspinal level, remain largely unclear. Meanwhile, elucidation of these mechanisms is necessary for our understanding of the pathophysiology of chronic abdominal pain and for the development of targeted and efficacious visceral analgesic strategies. Therefore, the aim of our study was to evaluate potential changes in neuronal activity of the visceral pain-related bulbar sites after the induction of intestinal hypersensitivity and to examine whether serotonergic drugs can affect these alterations.

The experiments were performed in urethane-anaesthetized male Wistar rats. For inducing abdominal nociception the mechanical distension of the colorectum by inflating a rubber balloon to a pressure of 80 mm Hg was applied. The single neuron activity within the caudal medulla oblongata was extracellularly recorded by tungsten microelectrodes. Mean discharge rates for each neuron were calculated for 60-s periods before, during colorectal distension (CRD) and after visceral noxious stimulation. In various sets of experiments, the background and CRD-induced neuronal activities were estimated prior to and at frequent intervals for 90 min after intravenous injection of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist granisetron (1–2 mg/kg), 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist BIMU8 (1–2 mg/kg) or saline. All experiments were performed in two groups of rats – normal and with experimental colitis-induced intestinal hypersensitivity.

In the medullary ventrolateral reticular formation (VLM) and nucleus of the solitary tract (NTS) we revealed neurons which gave excitatory, inhibitory or no response to noxious visceral stimulation. In normal rats, the percentage of VLM neurons excited by CRD was greater than that of NTS cells, which were more often inhibited. Intravenous granisetron and BIMU8 dose-dependently suppressed the background and evoked firing of CRD-excited bulbar cells but did not exert as pronounced action on other types of the recorded neurons. After induction of experimental colitis, the number of the excited neurons in both bulbar sites was increased and the percentage of the non-responsive cells was decreased, whereas the portion of the inhibited units was unaffected. Colitis also caused a significant growth in the magnitude of the CRD-induced excitatory responses of VLM and NTS neurons. The heightened neuronal excitability was remarkably reduced by 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist granisetron. Activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors with BIMU8 was less effective in inhibiting colitis-induced sensitization of the bulbar neurons.

These findings suggest that a possible mechanism underlying visceral hypersensitivity can be an enhancement of excitatory nociceptive signaling in the viscerosensory sites of the caudal medulla. We showed that this mechanism is effectively targeted by serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist granisetron, indicating thus the drug's potential to alleviate chronic abdominal pain syndromes.

Olga A. Lyubashina  
E-mail: laglo2009@yandex.ru



## **A nanoparticulate ride from nose into the brain: Tracing and hijacking of neuronal functions**

M. Moshkin

*Federal Research Centre Institute Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090, Novosibirsk*

Nano-sized particles are widespread in nature being our invisible companions and often foes. Nanoparticles (NPs) come in many forms ranging from trivial fine-grained dust, ash and other environmental pollutants to highly sophisticated viruses. Being small and light, NPs are omnipresent in air and are constantly inhaled by humans. What happens next is fascinating story of NP ride from nose deep into the brain, which will be uncovered in this presentation. Spirited by interdisciplinary approach in our research we dissected NPs' bodily fate at various angles. For example, we will demonstrate the importance of nasal aerodynamics in NPs delivery, then we will show how NPs spread within brain, how do they interact with cellular proteins and promote formation of the intracellular stress-granules. In addition, we discovered new physiological effects of metal oxide NPs, and, we uncovered mechanisms hypothermia and outflow of cerebrospinal fluid induced by intranasal application of NPs. Finally, we will highlight our advances in use of nanoparticles in diagnostics of neuronal functions along with other their applications in nano-toxicology and nano-pharmacology.

M. Moshkin

E-mail: [mmp@bionet.nsc.ru](mailto:mmp@bionet.nsc.ru)

## **Regulatory role of TRPA1 channels in neurodegenerative disorders**

E. Pinter<sup>1</sup>, K. Bolcskei<sup>1</sup>, E. Saghy<sup>1</sup>, G. Kriszta<sup>1</sup>, P. Acs<sup>2</sup>, E. Sipos<sup>2</sup>, H. Abraham<sup>3</sup>, S. Komoly<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, <sup>2</sup>Department of Neurology, <sup>3</sup>Department of Medical Biology, University of Pecs, Hungary

Investigation of molecular mechanisms of complex neuro-immune interactions and neuroinflammation in the CNS has become a hot topic recently. Our recent studies have presented evidence that Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) receptor is expressed on astrocytes in the mouse CNS and its deficiency significantly attenuated cuprizone-induced demyelination by reducing the apoptosis of mature oligodendrocytes. TRPA1 regulates mitogen-activated protein kinase pathways, as well as transcription factor c-Jun and a proapoptotic Bcl-2 family member (Bak) expression resulting in enhanced oligodendrocyte apoptosis. We have proposed that TRPA1 receptors enhancing the intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration modulate astrocyte functions and influence the pro- or anti-apoptotic pathways in oligodendrocytes (Saghy, 2016, *Glia*, 64, 2166). The aim of the present study was to investigate the time course of be-

havioral alterations and morphological changes in cuprizone-treated TRPA1 receptor gene-deficient mice

Demyelination was induced by feeding 8-week-old male wild-type (WT) and TRPA1 gene deleted (TRPA1 KO) mice with 0.2% cuprizone mixed into ground standard rodent chow for 6 weeks. For the open field test, animals were placed into an open arena and filmed for 10 minutes with a digital camera. The recording was evaluated for the determination of the time, distance and velocity of locomotion, while the number of rearings was counted manually by an observer. Spatial working memory was investigated by placing the animals in one of the arms of a Y-shaped maze and recorded for 5 minutes. The time course of demyelination was followed by Magnetic Resonance Imaging (MRI) on 3-3 randomly selected mice from each treatment group. Myelin decompaction was analyzed by Luxol Fast Blue (LFB) staining and electronmicroscopy (EM).

Cuprizone-treated mice spent more time with locomotion, their mean velocity was significantly higher and the distance they traveled was also consequently longer than untreated mice at weeks 2 and 3 of treatment. No statistical difference was detected between WT and KO mice in these parameters. On the other hand, significantly increased rearing behaviour was induced in WT mice compared to TRPA1 KO animals. On the basis of MRI, FFB, and EM analysis reduced damage of the myelin was detected in TRPA1 receptor deficient animals, in each examined time point.

Inhibition of TRPA1 receptors might successfully diminish the degenerative pathology in multiple sclerosis and could be a promising therapeutic target to limit central nervous system damage in demyelinating diseases.

#### *References:*

1. Saghy et al. *Glia*, 64, 2166, 2016.

Supported by National Brain Research Program-A (KTIA\_NAP\_13-1-2013-0001).

*Erika Pinter*  
*E-mail: erika.pinter@aok.pte.hu*

## **HIF-1 as a factor of cross-adaptation to hypoxia and psychoemotional stress**

E.A. Rybnikova, O.V. Vetrovoy, K.A. Baranova

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

It is widely known that hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) is a central component in the organization of cellular and systemic homeostatic responses to hypoxia, in particular by stimulation of the processes of angiogenesis, erythropoiesis, maintenance of glucose transport into the brain and activation oxygen-independent pathways of energy metabolism under conditions of reduced oxygen supply. However, the pathogenesis of severe forms of hypoxia/ischemia

is primarily implemented in the period of reoxygenation, when uncontrolled activation of this transcription factor is able to have a maladaptive effect.

Despite the fact that hypoxia is one of the most common damaging factors, moderate hypoxia has not harmful, but beneficial effect, promoting the mobilization of endogenous protective processes. Our long-term studies have shown that the activation of HIF-1 in response to hypoxic preconditioning is a key event allowing development of subsequent resistance of the brain to severe hypobaric hypoxia. At the same time, the results of recent research with application of HIF-1 inhibitor suggests that short-term hyperactivation of this transcription factor has negative consequences and form the basis of metabolic disorders caused by severe damage by hypoxia. On the other hand, hypoxic postconditioning, contributing to offset the effects of severe hypoxia, results in stabilization of the level of HIF-1, but further leads to up-regulation.

In addition, we have revealed the activation of HIF-1 in response to adverse factors of non-hypoxic but stress-related nature. In particular, psychoemotional stress leads to a delayed, prolonged up-regulation of HIF-1 $\alpha$  in the hippocampus and the neocortex, which is accompanied by the development of anxiety and depressive-like pathology in rats. Excessive and prolonged activation of HIF-1 is supposed to form the pathogenetic basis of Alzheimer's disease. Hypoxic pre- and postconditioning, providing a powerful stress-protective and anxiolytic effect, induces the activation of HIF-1 in early post-stress period, completely or partially inhibiting the delayed overexpression of HIF-1 $\alpha$ .

Own and literature data presented in the report indicate that HIF-1 is involved both in pathological effects of the adverse factors of different nature and in adaptation to them. Depending on the modality of the stressor and its intensity, a stimulation of the HIF-1 activity by creating of hypoxic conditions or by pharmacological means, as well as dampening of its excessive induction with use of pharmacological inhibitors might be recommended. Thus HIF-1 can be considered as a promising target for the prevention and therapy of posthypoxic, depressive and neurodegenerative disorders.

Supported by RFBR № 16-04-00987 and Program of RAS.

Elena A. Rybnikova  
E-mail: rybnikova1@rambler.ru

## **The role of Angiotensin II receptors in the prevention of the pathological consequences of stress**

J.M. Saavedra, MD

*Department of Pharmacology and Physiology, Georgetown University Medical Center, 3900 Reservoir Road, Bldg. D-287, Washington DC 20057, USA*

Angiotensin II was first described as a peripheral, circulating peptide involved in the regulation of systemic blood pressure through its vasoconstrictor

properties.

A number of important characteristics were later recognized. 1) Angiotensin II exerts its effects principally, if not exclusively through stimulation of its AT<sub>1</sub> receptors; 2) AT<sub>1</sub> receptors are not only expressed in arterial smooth muscle cells, but only throughout the body in selective cells, including but not limited to vascular endothelial cells, hepatocytes, renal medullary interstitial cells, neurons and astrocytes; 3) This explains how AT<sub>1</sub> receptor stimulation is involved in the physiological regulation of most organs; 4) in turn, poorly regulated enhanced AT<sub>1</sub> receptor activity is one important factor in the pathogenesis not only of cardiovascular disease but also in metabolic alterations and in a number of brain disorders; 5) in particular, enhanced AT<sub>1</sub> receptor activation participates in the response to a number of stressors.

Because of these properties, blockade of AT<sub>1</sub> receptors with Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) has been proposed as therapeutically effective for cardiovascular, metabolic, renal and stressor-induced disorders.

This presentation will address the effects of ARB administration in stressor-induced disorders, with particular focus on their effects on stressor-induced alterations including the capacity to prevent stressor-induced gastric ulcerations and associated gastrointestinal functions and disorders.

Juan M. Saavedra  
E-mail: [juan.saavedra@georgetown.edu](mailto:juan.saavedra@georgetown.edu)

### **Stress and genome lability: *Drosophila* and Rat genetic models**

E.V. Savvateeva-Popova, N.A. Dyuzhikova

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

During the past 35 years the convergence of DNA structural biology and medicine has led to a notion that in both prokaryotes and eukaryotes segments of DNA are conformationally polymorphic. They can exist in alternative non-B DNA forms, such as cruciforms, triplexes, left-handed Z-DNA and others. These non-B DNA conformations at specific *loci* of chromosomes serve as a trigger of approximately 20 human neurological diseases (i.e. schizophrenia, drug and alcohol abuse, attention-deficit hyperactivity disorder, anorexia-bulimia) and about 50 genomic disorders. Genomic disorders, the syndromes with multiple manifestations, may occur sporadically due to unequal recombination in chromosomal regions with specific architecture. Therefore, each patient may carry an individual structural variant of DNA sequence (SV) with small insertions and deletions (INDELs). The transposable elements (TEs) of the Tc1/*mariner* superfamily are associated with hotspots for homologous recombination involved in human genetic disorders, such as Williams Beuren Syndromes (WBS) with LIM-kinase 1-dependent cognitive defects. Moreover, TE expression and transposition, for instance of the most common TE class, LINEs (L1), also

vary by brain region and change in response to environmental stimuli such as stress". TEs appear to serve a number of adaptive roles in the nervous system. "The regulation of TE expression by steroid, epigenetic and other mechanisms in interplay with the environment represents a significant and novel avenue to understanding both normal brain function and disease" (Lapp & Hunter, 2016). Genomic reshuffling in the brain through TEs is a potential advantage in coping with environmental stressors. TEs are regulated through DNA methylation and histone modification, including H3K9me3 and H3K27me3. This epigenetic regulation of TEs in response to stress depends on type of stress. These findings have brought a new paradigm in the etiology of human genetic diseases (Wells, 2007). It states, that although chromosomal DNA exists predominantly in right-handed *B* form with Watson–Crick base pairing for most of the time, different environmental events, such as temperature fluctuations and drastic changes in concentration of certain cations, radiation, *etc.*, can cause transition of individual DNA segments from the linear B-DNA form to at least ten non-*B* DNA conformations. The transition based on flexibility and plasticity of DNA may be either temporal, or long lasting. They may provide "behavioral adaptation to new experiences in a rapidly changing environment" (Medrano-Fernández, Barco, 2016). The development of the instruments controlling transition between conformations might serve as a new therapeutic strategy for these human diseases. This requires the usage of simple and suitable model systems. Here, using the advantages of *Drosophila* and rats we describe the utility of two unique models obtained in Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences. First is the *Drosophila* model for the analysis of LIM-kinase 1-dependent WBS cognitive phenotypes: INDELs, TEs of the Tc1/*mariner* superfamily and microRNAs. Second is the role of L1 TEs and epigenetic regulation in neuronal genome in rat strains selected for nervous system excitability (a model for post-traumatic stress disorder. This shares a light on the role of TEs in the brain to clarify the development of mental disorders not explained by genetic variants.

Elena V. Savvateeva-Popova  
E-mail: [esavvateeva@mail.ru](mailto:esavvateeva@mail.ru)

### **Adaptive effects of moderate interrupted hypobaric hypoxia. Putative neuronal mechanisms from genome up to cognition**

D.G. Semenov, K.A. Baranova, A.V. Belyakov, O.V. Vetrovoy, T.S. Glushchenko, M.Y. Zenko, K.V. Sarieva, E.I. Tyulkova, A.V. Churilova, E.A. Rybnikova, M.O. Samoilov

*Pavlov Institute of Physiology (Lab. of regulation of brain neuron functions), Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

The technique of repetitive hypobaric hypoxic preconditioning was developed in early 2000s in our laboratory and validated in our subsequent studies.

The technique consists of three trials of exposure of animals (rats and nonhuman primates) in barochamber with decreased pressure (360 *mm* Hg, equivalent to an altitude of 5 000 *m* above sea level) during 2 *h* with an interval of 24 *h*. This mode of mild hypobaric hypoxia (3MHH) was shown as a highly effective preconditioning approach improving survival of rats during subsequent severe hypobaric hypoxia (SHH) (180 *mm* Hg, equivalent to an altitude of 11000 *m*, single 3 *h* session) and preventing hypoxia-induced injury of vulnerable brain neurons in hippocampus and neocortex, as well as diminishing functional disturbances observed at the behavioral level after SHH. Understanding of the 3MHH-induced complex mechanism of brain tolerance to harmful hypoxic/ischemic or other dangerous stress factors of environment is one of the important neurological tasks the resolution of which will find a wide medical application.

To date we have largely revealed intracellular processes involved in the mechanisms of initiation and expression of the brain tolerance induced by 3MHH. Among them the important places is occupied by: rearrangement of glutamatergic Ca<sup>2+</sup>-mediated signaling; activation of some kinase-operated intracellular prosurvival cascades; expression of early genes; cooperative activation of different transcription factors and synthesis of corresponding pro-adaptive products (neurotrophins, antioxidants, antiapoptotic factors); modification of the balance between pro- and antioxidative reactions; remodeling of epigenetic status; optimal expression of neuronal receptors to gluco- and mineralocorticoid hormones; improvement of cognitive functions including stimulation of learning and memory processes in rats and monkeys and many others.

A hypothetic functional schema of a sequence of extracellular and intracellular events, induced by 3MHH, which leads to development of hypoxic tolerance of brain and whole organism, will be presented in our report.

Supported by RFBR grants № 16-0400987, 14-04-00516.

Dmitriy G. Semenov  
E-mail: dsem50@rambler.ru

## **Stress and embryo implantation**

J. Sengupta\* and D. Ghosh

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

*\*Currently retired*

Embryo implantation in the uterus is a highly timed event with synchronous growth and differentiation of embryo and endometrial cells. Progesterone is essential for endometrial receptivity and pregnancy maintenance in the human and in non-human primates. A dialogue between embryo and endometrium under progesterone dominance results in complex interaction of genomic expressions that collectively manifests endometrial receptivity to an implant-

ing blastocyst. Quality assurance of endometrial competence appears to be a major determinant to the process of embryo growth and embryo implantation involving controls mediated by endocrine factors at tissue level and by embryo-derived factors at local interface level. Progesterone insufficiency during the pre-/peri-implantation stage leads to an embryonic stress response with failure of differentiation and clear loss of embryo viability that was clearly evident from the large inter-blastomeric spaces, lack of contiguity between blastomeres, presence of autolysosomes, large undifferentiated mitochondria and endoplasmic reticulum and degenerative changes that included the presence of myelin and multivesicular bodies. Tumour necrosis factor alpha and transforming growth factor beta of endometrial origin suggestively mediate such negative effector action on preimplantation stage embryos in the absence of progesterone actions.

Funding support received from The Rockefeller Foundation, World Health Organization, Indian Council of Medical Research and the Department of Science and Technology, Government of India.

Jayasree Sengupta  
E-mail: jsen47@gmail.com

## **Adaptive behavioral responses and human brain potentials to spatial changes in auditory scene**

L.B. Shestopalova, E.A. Petropavlovskaya, V.V. Semenova, N.I. Nikitin

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

The ability to rapidly and automatically detect potentially hazardous environmental changes is an adaptive feature that is fundamentally important to survival for many organisms. Auditory cognitive neuroscience investigates human adaptive behavior measuring change-detection ability reflected by a specific brain response called the mismatch negativity (MMN). MMN is an event-related potential component elicited by infrequent changes (deviants) in a repetitive series of sounds (standards). The data accumulated by now suggest that behavioral change detection may be at least partially governed by the processes underlying MMN generation, and the MMN mechanism may serve as an “alarm signal” which can initiate an attentional switch to a deviant event and exert influences observable at the behavioral level.

The present study was designed to test acoustical vs contextual effects on both behavioral and automatic (preattentive) detection of spatial sound changes. Contextual effects were investigated by reversing the roles of standard and deviant stimuli in the sound sequences, while the acoustical stimulus parameters were kept the same. EEG study was performed using traditional oddball conditions with three types of low-pass noise stimuli which served as stan-

dards or deviants in different blocks. During psychophysical measurements our subjects were required to detect the deviant sounds in the oddball sequences similar to those used to elicit the MMNs. The study was conducted in two experiments aimed at different acoustic features.

In Experiment 1 we used stationary midline noises and two velocities of azimuthal sound motion (slow and fast) produced by linear or abrupt changes of interaural time differences. The results showed that both hit rate and MMN amplitude were higher when the deviant moved faster than the standard, as compared to slower deviants embedded into the context of faster standards. MMN magnitude was more responsive to the velocity of sound motion than the hit rate and false alarm rate. Behavioral results suggest that slow and fast sound motion may be subsumed under the perceptual category of 'moving sounds', whereas the stationary stimuli may form another perceptual category.

The aim of Experiment 2 was to investigate whether or not the perceptual preference for rising intensity can be found in the preattentive processing indexed by MMN. We used constant level noises and two kinds of rising/falling noises with slow or fast change of intensity. The results suggest that the perceptual priority which we have found for rising intensity was not reflected in the MMN data. We found a fundamental dissociation between earlier and later stages of auditory processing: the MMN responses to the level changes were mostly affected by the structure of the sound sequence, whereas behavioral performance depended on the rising or falling level within the stimuli. This dissociation may stem from differences in the time scales on which operate the automatic and conscious mechanisms, and also from great biological salience of rising sound intensity.

Taken together, our findings provide further support to the view that preattentive deviance discrimination can be more effective than conscious detection. However, during allocating the attentional resources towards potentially hazardous events the information about the sequence structure indexed by MMN may be partly discarded.

*Lidia B. Shestopalova  
E-mail: shestolido@mail.ru*

## **Stress in gastrointestinal tract and stable gastric pentadecapeptide BPC 157. Finally, do we have a solution?**

P. Sikiric, MD, PhD, Professor

*Department of Pharmacology, Medical Faculty, University of Zagreb, Croatia*

Selye's syndrome produced by diverse nocuous agents and "response to damage as such" means Selye's stress triad in stress coping response to reestablish homeostasis. Logically, from the gastrointestinal tract viewpoint, such



organoprotective/healing response implies the angiogenic growth factors that commonly signify the healing. Thereby, the gastric pentadecapeptide BPC 157-organoprotection (huge range of beneficial effects) signifies the Selye's stress concept/stress coping response implemented in and from gastrointestinal tract, and BPC 157 as an integrative mediator that integrates the adaptive bodily response to stress. In clinical trials without side effects, LD1 not achieved, BPC 157 healing in gastrointestinal tract, and particularly the healing of the extra-gastrointestinal tissues (i.e., skin/tendon/ligament/muscle/bone; nerve; cornea/brain) were referred throughout its integrative capabilities (i.e., ulcerative colitis/multiple sclerosis model equally counteracted), native in gastrointestinal tract, stability in human gastric juice (and thereby, strong efficacy and applicability), its relevance for dopamine-system function (and thereby, counteracting effects of dopamine-system dysfunction and over-function, centrally and peripherally (mucosa maintenance); interaction with serotonin- and GABA-system)), afforded cytoprotection/adaptive cytoprotection/organoprotection (and thereby, beneficial effects on gastric and whole intestinal tract lesions and adaptation, wounds and fistulas healing, blood vessels, somatosensory neurons, NSAIDs-side effects (including also pancreas, liver, brain lesions, and blood disturbances, prolonged bleeding, thrombocytopenia, thrombosis)). Further, we combine such gut-brain axis and the NO-system where BPC 157 counteracts complications of either *L*-NAME application (i.e., various lesions aggravation, hypertension) or *L*-arginine application (i.e., hypotension, prolonged bleeding, thrombocytopenia). Also, BPC 157 particularly affects genes functions (i.e., Fos, c-Jun, Egr-1), all together suggestive for an indicative generalization. Thus, we could suggest gastric pentadecapeptide BPC 157 and BPC 157 induced-organoprotection as integrative mediator that integrates the adaptive bodily response to stress, and thereby practically applied in further therapy and in effective realization of Selye's stress response.

Predrag Sikiric  
E-mail: [predrag.sikiric@mef.hr](mailto:predrag.sikiric@mef.hr)

## **The 80 years of stress research after discovery of Hans Selye**

S. Szabo, MD, PhD, MPH, DSc (h.c.), FRCPath., AGAF

*Departments of Pathology and Pharmacology, School of Medicine, University of California, Irvine, CA, USA*

Stress research, as we know today, started with two seminal scientific publications in *Nature* (1936) and *Science* (1937) by the than 29–30-year old Hans Selye from the McGill University in Montreal, Canada. He moved there after a research fellowship at Johns Hopkins University, Baltimore, USA. His very first short publication (1936) contained no references or illustrations, were based on experiments in rats that were exposed to severe insults/stressors,

but his idea about a ‘nonspecific bodily response’ originated from his observations of sick patients whom he had seen as a medical student and young clinician in Prague. Autopsy of stressed rats revealed three major, grossly visible changes: hyperemia and enlargement of the adrenals, atrophy of the thymus and lymph nodes as well as hemorrhagic gastric erosions/ulcers (the “stress triad”). Initially Selye called this ‘general adaptation syndrome’, later as ‘biologic stress’. Based on this and additional observations, he concluded that the key master organ in stress reactions is the adrenal cortex (although he also accepted the limited and short-lasting effect of catecholamines released from the adrenal medulla) which stimulated by an increased secretion of ACTH, secreted by the anterior pituitary gland. He thus identified the first molecular mediators of the stress reaction, i.e., steroids released from the adrenal cortex that we call today glucocorticoids, based on his classification, and naming of steroids. Most of his basic research, on stress was performed at the University of Montreal, where he established an internationally known institute that he led from 1945 until his retirement in 1976. At the end of a very productive life in experimental medicine, Selye recognized that under both unpleasant and demanding stressors as well as positive, rewarding stimuli adrenal cortex releases the same glucocorticoids and only certain brain structures may distinguish the stimuli under distress and eustress – terms he introduced in 1974, that also contained his last definition of stress: the nonspecific response of the body on any demand on it. The subsequent 80 years after his initial publications confirmed that the stress reaction & response occur not only in laboratory animals, but also in large animals, plants and, of course, in humans, – leading to a sprawling stress research in psychology, social sciences and, more recently, even in cell and molecular biology. That may lead to a new definition of stress response and search for molecular markers (e.g., BDNF) which may distinguish distress from eustress at molecular level. Thus, the 80-year history of stress research proves that very original, creative experiments in laboratory animals may lead to new discoveries in all biological, including clinical sciences.

Sandor Szabo  
E-mail: [szabo.uci@gmail.com](mailto:szabo.uci@gmail.com)

### **The CRF signaling in the brain and the gut: disconnect between its role in stress-related alterations of the brain-gut axis and translational application**

Y. Taché, Ph.D., Professor of Medicine

*CURE: Digestive Diseases Research Center and Center for Neurobiology of Stress, Digestive Diseases Division, David Geffen School of Medicine at UCLA and VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, California, United States*

The gut is a stress sensitive organ. The underlying mechanisms of stress-re-

lated alterations of GI function are being unraveled and involved bidirectional communication between the brain–gut axis and the convergence of neuro-endocrine-immune pathways. We will address the role of corticotropin-releasing factor (CRF) signaling pathways expressed in both the brain and the intestine at the gene and protein levels in stress-related alterations of gastric and colonic motility, secretion, permeability and visceral pain through changes in autonomic and enteric nervous system activity, activation of mast and enterochromaffin cells. The translational aspect of preclinical studies will be also addressed in particular whether selective CRF receptor antagonists hold promise as therapeutic venue in stress-related diseases.

Yvette Taché  
E-mail: ytache@mednet.ucla.edu

## **Biological clocks in a changing world**

G. Wagner, Dr.

*University of Tromsø, Tromsø, Norway*

The Earth's rotation around the sun provides a rhythmic environment of light and darkness and most organisms have fixed allocations for their periods of rest and activity within this 24 hour rhythm. In the absence of an environmental rhythm, many rhythmic events such as locomotion, feeding, digestion, temperature regulation, sleep *etc.* continue with a period of roughly 24 hours and are known as *circadian* rhythms. Endogenous clocks anticipate the rhythmic change in the environment and can be found in all organisms from cyanobacteria to man. The molecular basis of such rhythms is a transcriptional-translational feedback loop of a handful of canonical clock genes. Since the endogenous rhythm does not exactly equal 24 hours, the clock must be adjusted on a daily basis to stay in tune with the environment. This is achieved by synchronizing (=Zeitgeber) clues, the most important of which is light (sunrise, sunset).

What is less widely appreciated is the presence of a second type of biological clock, widely present in the natural world, which serves as an intrinsic long-term timer for seasonal changes in physiology and behaviour (such as moult, migration, seasonal fattening, seasonal reproduction *etc.*). Like the circadian clock, the ultimate evolutionary reason for the existence of *circannual* clocks (endogenous clocks running with a period of *ca.* 1 year), is the ability to anticipate and prepare for forthcoming environmental change. Like circadian rhythms, these circannual rhythms also emerge from within the organism, run at a period that is not exactly a year and thus require synchronization to the environment by Zeitgebers, the most important of which is daylength (photoperiod).

We investigate the molecular readout mechanisms for photoperiod and

the downstream effects on seasonal phenotype. This is of particular interest in arctic species, which require the best of timing mechanisms for extreme seasonal phenotypes in an environment that has almost no photoperiodic cues. Understanding the physiological basis of timing mechanisms is of penultimate importance when modeling survival of species in a time of climate change when endogenous cues stand in acute mismatch with the environment.

Gabriela Wagner  
E-mail: [gabriela.wagner@uit.no](mailto:gabriela.wagner@uit.no)

## **How stress is expressed in the digestive tract**

J. Wood, Professor

*Department of Physiology & Cell Biology, Ohio State University, Columbus, Ohio, USA*

Stress is associated with the onset, exacerbation, and reactivation of many gastrointestinal disorders, including irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Corticotropin-releasing factor (CRF) is a neuropeptide that plays a major role in the body's overall responses to stress, including in the gut. In the brain, CRF signaling pathways involved in stress-induced changes in gut motility and mucosal secretion are now characterized in a comprehensive manner. Recent work supports a hypothesis that stress-induced changes in the neuronal expression of CRF in the enteric nervous system (the brain-in-the-gut) likewise underlie stress-induced alterations in colonic motility and secretory behavior. We (Sumei Liu in the Dept. of Biology at the Univ. of Wisconsin, LaCrosse, WI and Aditi Bargava in the Dept. of Surgery at the Univ. of California, San Francisco) exposed rats to restraint stress followed by euthanization at defined intervals 0, 4, 8, and 24 h. Levels of CRF mRNA and CRF peptide in colonic enteric neurons were determined at these time intervals by real-time RT-PCR, enzyme immunoassay, and immunohistochemistry. RNA interference (RNAi)-mediated inhibition of CRF mRNA expression with double-stranded RNA (dsRNA) designed to target CRF (dsCRF), injected into the colonic wall, suppressed expression of CRF. Following dsRNA injection, animals were restrained for 1-hr. Changes in fecal output, mucosal electrical resistance and secretion of NaCl and H<sub>2</sub>O were measured parameters. Restraint stress elevated expression of CRF in neurons of the colonic ENS, as well as its release into the extracellular milieu. Molecular interference with CRF mRNA expression (dsRNA) lowered basal CRF expression and suppressed stress-induced elevation of CRF in colonic enteric neurons. In rats treated with dsRNA, restraint stress caused a significant increase in fecal pellet output, mucosal secretion of Cl<sup>-</sup> and H<sub>2</sub>O, and decreased mucosal transepithelial electrical resistance. Inhibition of CRF mRNA expression prevented stress-induced increases in fecal output, baseline chloride secretion, and transepithelial ionic permeability. These results are direct evidence for enteric

release of CNF in the neural integration of motility, mucosal permeability and mucosal secretory functions that underlie changes in digestive tract function during stress.

Jackie Wood  
E-mail: jackie.wood@osumc.edu

### **Sex-dependent role of vasopressin in stress and related disorders: studies in spontaneous mutant Brattleboro rat**

D. Zelena<sup>1,2</sup>, A. Fodor<sup>1</sup>, J. Varga<sup>1</sup>, D. Balázsfi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hungarian Academy of Sciences, Institute of Experimental Medicine, Budapest, Hungary; <sup>2</sup>Centre for Neuroscience, Szentágotthai Research Centre, Institute of Physiology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary

Vasopressin is an ancient and ubiquitous molecule with primary water regulatory action. The forerunner of the knockout animals, the spontaneous mutated Brattleboro rat was also discovered based upon its enhanced water intake and urination. However, subsequent studies attributed vasopressin to wide range of physiological function. Among others it is one of the main central regulator of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and contributes to stress-related behaviors from anxiety and depression to learning and memory. Anatomical work has shown that the vasopressinergic fibers are denser in male than female rats and are obliterated entirely by castration. This fact might contribute to sex differences. Indeed, memory deficit was repeatedly described in male, but not female Brattleboro rats, supporting the important role of vasopressin in male behavior. Moreover, social memory was also impaired in male, but not female Brattleboro subjects. However, interestingly enough, aggression, a male type behavior was influenced by vasopressin only in lactating females, and not males, being lower in vasopressin-deficient subjects, together with lower impulsivity. In conjunction with this kind of maternal neglect, vasopressin-deficient mothers were more careless during spontaneous, but not during induced maternal behavior. In males a site-specific action of vasopressin on aggression was observed; enhanced vasopressin signaling in medial amygdala lead to a friendly, social and lower aggressive state. In line with behavioral sex differences, in male Brattleboro rat chronic stressors induced similar changes in the stress trias and hormone levels as in wild type, while in lactating females lacking vasopressin stress-related signs of the chronic stress disappeared.

In conclusion, although vasopressin is thought to be the male hormone of social bond, its role increases in females during lactation being an important contributor of defensive maternal behavior (spontaneous care, impulsivity and aggression) and hypothalamic-pituitary-adrenocortical changes.

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

## **Nerve-cancer crosstalk: new concept and potential therapeutic target**

C.-M. Zhao, PhD

*Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway*

Recently, we have demonstrated that nerves are abundant in tumour microenvironment and that denervation can suppress or prevent tumorigenesis in mouse models of GI cancer. We have also shown that GI tumours are sustained by cancer stem cells that produce neurotrophic factors (i.e., nerve growth factor, NGF) stimulating and attracting nerves, which then produce neurotransmitters to stimulate stem cells. The ultimate result is a feedforward circuit, which maintains bilateral communication between nerves and cancer cells, i.e. “nerve-cancer cell crosstalk”. Thus, we have suggested that the nerve-cancer cell crosstalk in the tumour microenvironment is central to cancer biology and proposed that it can be a potential therapeutic target.

Very recently, we sought to develop a new regimen to target the nerve-mediated glutamine-dependent WNT/ $\beta$ -catenin-mTOR signaling of gastric cancer. We used 139 INS-GAS mice, a genetic mouse model of spontaneous gastric cancer. Gene expression profiling and metabolic profiling in the stomachs were performed using Illumina arrays, GeneGo pathway analysis, and Metabolome analysis. Human gastric cancer cell lines, AGS, KATO III, MKN 45 and MKN 74, were used. The drugs used included: Botox®, RAD001, CPI613, 5-FU, cisplatin, oxaliplatin, and Caelyx. We have found that cancer cells in culture were highly dependent on both glutamine and pyruvate. Screening of agents for growth inhibitory effect revealed the following order of potency: Caelyx > RAD001 > CPI613 > oxaliplatin/cisplatin > 5-FU > Botox. Combination of these agents at IC<sub>10-50</sub> resulted in either additive or synergistic effects of > 90% growth inhibition. Reduced glutamine concentration increased cisplatin IC<sub>50</sub> by 2-3 folds. INS-GAS mice developed advanced gastric cancer at 10-12 months of age, and were then treated with Botox by gastric injections (once a month) along with various combinations of the drugs (see above) given by i.p. injection for 2 months. Tumor size was significantly reduced by combination therapies, i.e. Botox + RAD001 (67% efficacy), Botox + RAD001 + 5-FU + oxaliplatin (67%), Botox + CPI613 (67%), Botox + CPI613 + 5-FU + oxaliplatin (71%), and Botox + Caelyx + 5-FU + oxaliplatin (80%) compared with chemotherapy only. Importantly, the survival rate was significantly increased in mice treated with Botox + RAD001 + CPI613 + 5-FU + oxaliplatin. Thus, we concluded that targeting the glutamine-dependent WNT/ $\beta$ -catenin-mTOR pathway in combination with chemotherapy represents a promising new therapeutic strategy for gastric cancer.

Chun-Mei Zhao

E-mail: [duan.chen@nthu.no](mailto:duan.chen@nthu.no)

## Heritable variations in sweet taste perception and metabolism. A pilot study

V.A. Zolotarev, V.O. Murovets

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg*

Sweet-tasting compounds are detected by a heterodimeric receptor composed of two subunits, T1R2 and T1R3, encoded by *Tas1r2* and *Tas1r3* genes, respectively. Since its discovery in the tongue, the T1R2/T1R3 sweet taste receptor along with several taste signal transduction molecules, has been demonstrated to be expressed in a variety of non-taste organs, including the gastrointestinal tract, pancreas, bladder, adipose tissues, and brain. The involvement of the peripheral sweet taste receptors in regulating of glucagon-like peptide-1 and insulin secretion, as well as systemic glucose level and lipolysis now is established [1–3]. Both in rodent and human populations, substantial interindividual variability in avidity to consume sweet solutions is associated with polymorphisms within the *Tas1r3* gene affecting sensitivity of the receptor. In mice, two allele variations of *Tas1r3* correspond to saccharin preference locuses *SacB* and *SacD* which determine higher or lower consumption of sweet substances [4]. However, physiological role of *Tas1r3* polymorphisms in numerous extraoral tissues remains to be established.

In the current study, we examined the influence of *Tas1r3* allele variability on consumption of sweet substances and regulating of energy metabolism using F1 hybrids obtained from crosses between 129P3/J mouse strain (♂129) and C57Bl/6J (♀B6) or *Tas1r3* gene knockout strain C57Bl/6J–*Tas1r3*<sup>tm1Rfm</sup> (♀B6–*Tas1r3*KO). Mice from 129 strain bear nontaster locus *SacD* responsible for lower sweeteners preference, B6 strain has taster locus *SacB* associated with higher preference of sweet tasting compounds, while B6–*Tas1r3*KO mice (*SacD*/0) have suppressed sweet taste sensitivity. Having the same background genotype, these hybrids differ by a set of *Sac* locuses, either one recessive allele *SacD* (hybrids *SacD*/0) or both alleles *SacD* and *SacB* (hybrids *SacD*/B). Validation of the experimental model included additional analyses of the effect of *Tas1r3* hemizyosity in *SacD*/0 hybrids. To assess possible *Tas1r3* haploinsufficiency, we compared responses of the parent strain B6 and hybrids B6 × B6–*Tas1r3*KO.

Using a brief-access licking test and a 48-h two-bottle preference test, we revealed that presence of a dominant allele *SacB* in F1 hybrids *SacD*/B is associated with increase of preference score and consumption of lower concentrations of sucrose solutions and higher concentrations of nonmetabolized sweeteners (saccharin, sucralose and acesulfame-K). A faint effect of *SacB* hemizyosity was detected during 48-h consumption of low concentrations of sucrose and saccharin. Analysis of metabolic changes demonstrated that presence of the dominant allele *SacB* is associated with relatively high glucose tolerance and lower insulin resistance, as well as increase body and liver mass and reduced plasma glycerol. Hemizyosity of *SacB* is characterized by reduction of basal glucose and insulin, increase of body, liver and visceral fat mass.

The obtained results confirm a close link between T1R3-dependent heritable sensitivity to sweeteners and energy metabolism. Allelic variations of the *Tas1r3* gene influence glycaemia and resistance to insulin. Additionally,

the suggested experimental model is relevant for assessment of polymorphisms in food behavior and metabolism associated with taste and visceral chemosensory perception of sweeteners.

*References:*

1. Kojima I., Nakagawa Y. Diabetes Metab. J. 2011. 35(5): 451–457.
2. Murovets V.O., Bachmanov A.A., Zolotarev V.A. PLoS ONE. 2015. 10 ( 6): P. e0130997.
3. Murovets V.O., Sozontov E.A., Andreeva J.V. et al. Ross.Physiol.J.im. Sechenova. 2016. 102(6): 668–679.
4. Bachmanov A.A., Bosak N.P., Lin C. et al. Curr. Pharm. Des. 2014. 20 (16): 2669–2683.

Supported by RFBR grant 15-04-08671 and NIH grant R03-DC8411540.

Vasily A. Zolotarev  
E-mail: basil@infran.ru

## **Психозмоциональный стресс как причина суицидогенных конфликтов у подростков**

Е.Ю. Абриталин, И.А. Рычкова\*

*Городской организационно-методический консультативный отдел по психиатрии, \*Психоневрологический диспансер № 6, Санкт-Петербург*

Психозмоциональный стресс нередко выступает триггером, запускающим суицидальное поведение, которое является одной из наиболее актуальных проблем современной психиатрии [Положий Б.С., 2012; Попов Ю.В., Пичиков А.А., 2017].

*Целью исследования* явилось изучение особенностей психозмоциональных стрессовых факторов, послуживших причиной для формирования суицидогенных конфликтов у подростков. Обследовано 123 подростка (средний возраст  $16,41 \pm 1,12$  лет), которые совершили суицидальные попытки и были госпитализированы в психиатрическую больницу на протяжении 2012–2013 гг. Выделено три группы: 1-я группа – 52 пациента, которые совершили суицидальные попытки при реакциях на тяжелый стресс и нарушениях адаптации; 2-я группа – 49 пациентов, совершивших попытки самоубийства при имеющейся психической патологии пограничного регистра (расстройствах личности) и (или) зависимостях от психоактивных веществ в рамках реакции на тяжелый стресс и расстройств адаптации; 3-я группа – 22 подростка, которые страдали различными психическими расстройствами с имеющейся в клинической картине актуальной психотической симптоматикой.

При изучении особенностей психозмоциональных стрессовых факторов оказалось, что у всех обследованных 1-й группы суицидогенный конфликт имел истинный характер. У 38 (73,08%) суицидентов конфликтная стрессовая ситуация была связана с семейными проблемами. Среди них



жестокое обращение с подростком одного из родителей (чаще всего отца) служило причиной семейного конфликта у 20 (52,63%) обследованных, материально-бытовые проблемы – у 12 (31,58%) и у 6 (15,79%) суицидентов причиной семейного конфликта оказалось неприятие родителями поведения подростка (употребление психоактивных веществ, взаимоотношения со сверстниками). Суицидогенный конфликт на почве несемейных межличностных отношений имел место у 14 (26,92%) обследованных, причем у 10 (71,43%) из них он был вызван интимными проблемами во взаимоотношениях со сверстниками (чаще противоположного пола) и у 4 (28,57%) – проблемами во взаимоотношениях в школьном коллективе. У 4 (7,69%) суицидентов основной конфликт сочетался с действием дополнительных стрессовых факторов (конфликт в школе, материальные проблемы, смерть близкого человека, ссора со сверстниками).

Во 2-й группе у всех подростков суицидогенный конфликт также имел реальное основание. У 29 (59,18%) обследованных стрессовая ситуация была связана с семейными проблемами, причем у всех из них причиной семейной ссоры послужил факт алкогольной или наркотической зависимости подростка, которая негативно воспринималась родителями. У остальных 20 (40,82%) обследованных стрессовая ситуация, спровоцировавшая суицид, развилась на почве несемейных межличностных отношений: у 7 (14,29%) – вследствие интимных проблем взаимоотношения со сверстниками, у 13 (26,53%) – вследствие алкогольной или наркотической зависимости подростка. В 7 (14,29%) наблюдениях основной конфликт сочетался с действием дополнительных психогений (болезнь близкого человека, ссора со сверстником, кража личного имущества).

Наконец, в 3-й группе все обследованные совершили суицидальные попытки на фоне болезненных переживаний под непосредственным влиянием психотических расстройств, т.е. реальный конфликт отсутствовал. У 4 (18,18%) подростков наблюдались дополнительные стрессовые факторы, которые, однако, не играли ведущей роли в мотивообразовании суицидального поведения.

Таким образом, основной причиной суицидогенного конфликта у подростков с реакциями на тяжелый стресс и нарушениями адаптации, а также у подростков с дополнительными расстройствами личности и (или) зависимостями от психоактивных веществ были нарушения внутрисемейной коммуникации, причем злоупотребление ими служило основой семейного конфликта среди подростков второй группы. У суицидентов с психотическими нарушениями психоэмоциональный стресс не имел решающего значения в формировании и реализации суицидального поведения. Основной причиной суицидогенного конфликта у них были психопатологические расстройства, послужившие почвой для развития «псевдореального» конфликтного состояния.

*Е.Ю. Абриталин*  
E-mail<sup>a</sup> *abritalin@rambler.ru*

## **Оценка зоны психологического и физического напряжения у студентов с разным уровнем физической активности с помощью восьмицветного теста Люшера**

Э.Э. Абхаирова, Л.Ш. Эбубекирова, Г.Р. Гизатуллина, А.А. Слюсаренко

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

Цвет оказывают существенное воздействие на формирование психофизиологического статуса организма человека. Это влияние, в том числе, опосредуется деятельностью отделов автономной нервной системы (АНС). В ранее выполненной работе мы показали, что ситуативные психические состояния студентов **специальной медицинской группы по физической нагрузке** характеризовались ранимостью и эмоциональной неустойчивостью, а степень адаптированности у них имела черты трудностей в социальной сфере [1].

*Целью настоящего исследования* было оценить зоны психологического и физического напряжения у студентов с разным уровнем физической активности с помощью восьмицветного теста Люшера.

Применив модифицированный тест М. Люшера, с соблюдением правил биоэтики тестировали 231 студента 1–5-го курсов медицинского вуза ( $19,34 \pm 1,9$ ) лет. Из них 111 испытуемых по состоянию здоровья занимались физической культурой в специальной медицинской группе, 120 человек – в основной группе. Для исследования ряда качеств личности использовали опросники самооценки психических состояний Г. Айзенка, для оценки тревожности – Спилбергера-Ханина. Рассчитывали коэффициент вегетативного баланса (КВБ), который характеризует энергетический баланс организма и может варьировать от 0,2 до 5 балла. Анализ данных выполняли с помощью «Excel 2010» и качественного подхода для проективной методики, для оценки взаимосвязи показателей психологического и физического напряжения применили непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (программа «Statistica 8.0»).

Результаты внутригруппового анализа показали, что в специальной и основной группах с баллом КВБ менее 0,6 было практически равное количество студентов – около 23%. Среди тех, чей КВБ находился в пределах от 0,61 до 1 балла, оказалось 44,1% студентов специальной группы и 31,7% из основной. Такой диапазон КВБ свидетельствует о доминировании трофотропных тенденций и компенсируемом состоянии усталости. В пределах КВБ от 1 до 1,8 балла было 28,8% респондентов специальной группы и 36,7% из основной. Такая зона обычно отражает оптимальную работоспособность. Тестируемые отличаются бодростью, здоровой активностью, готовностью к энерготратам. Небольшое количество студентов в каждой группе обнаружили уровень КВБ более 1,8 балла: в специальной – 3,7%, в основном – 8,3%. Такая оценка энергетического баланса организма свидетельствуют об перевозбуждении, о работе не в оптимальном режиме, что часто приводит к быстрому истощению. Корреляционный

анализ величин КВБ с показателями психического состояния студентов обнаружил, что у студентов специальной группы с наличием хронических заболеваний ригидность слабо, но достоверно опосредована тоном АНС ( $r=0,22$ ;  $p=0,01$ ). Отметим, что в этой группе среди респондентов с тенденцией к парасимпатикотонии (балл  $<0,6$ ), взаимосвязь ригидности с величиной КВБ была теснее:  $r=0,39$   $p=0,05$ , а у группы контроля такой корреляции мы не обнаружили. При этом у практических здоровых студентов имело место затруднение в переносимых нагрузках с ухудшением настроения и повышением уровня личностной тревожности ( $r=-0,17$ ;  $p=0,05$  и  $r=0,17$   $p=0,04$ , соответственно).

Таким образом, с помощью восьмицветного теста Люшера, учитывая характеристику энергетического баланса организма, мы выявили зоны психологического и физического напряжения у студентов с разной физической активностью и состоянием здоровья. Считаем, что для студентов специальной медицинской группы это была группа с минимальными значениями вегетативного коэффициента (менее 0,6), а для практически здоровых студентов – с баллом 1,8 и выше.

#### *Литература:*

1. Гизатуллина Г.Р. Исследование ситуативных психических состояний у студентов специальной медицинской группы по физической нагрузке с помощью теста М. Люшера (8-цветовой вариант) / 71-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки». Ярославль 20–21 апреля, 2017 г., РФ. С. 177.

Абхаирова Эльмаз Эльвировна  
E-mail: elmaz1112@gmail.com

### **Психологические особенности стрессоустойчивости студентов-медиков**

А.Н. Аметов, Э.Р. Эмирсанова, Р.К. Муртазаев, А.М. Богданова, С.Л. Тымченко

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

В настоящее время наблюдается значительное повышение интереса к изучению процессов адаптации, среди которых особое место занимает исследование психоэмоционального стресса. Особого внимания заслуживают студенты медицинских ВУЗов, так именно они – в будущем врачи, в определенной мере обеспечивают сохранение здоровья остального населения. В то же время студенческий контингент характеризуется специфическими условиями жизни, напряжением компенсаторно-приспособительных систем организма, повышенным риском заболеваемости в связи со

значительной психоэмоциональной, умственной нагрузкой и адаптацией к постоянно изменяющимся условиям обучения и проживания, что обуславливает необходимость внимательного изучения функциональных резервов организма, а также охраны здоровья, повышения работоспособности студентов.

Многочисленными исследованиями доказано, что эмоциональные переживания (стресс) имеют тесную связь с деятельностью всех систем организма, в том числе и вегетативной нервной системы (ВНС), регулирующей функции внутренних органов.

*Цель работы* – изучить психологические особенности стрессоустойчивости студентов-медиков. В исследовании были использованы следующие методы: метод психологического тестирования – «Бостонский тест на стрессоустойчивость»; метод анализа вариабельности сердечного ритма (BCP) для оценки функционального состояния ВНС, путем регистрации показателей: SDNN, рNN50, RMSSD, индекса напряжения регуляторных систем, данных спектрального анализа (TP, HF, LF, VLF, HFn, LFn, HF/LF).

Исследование проводили на базе ФГАОУ ВО КФУ «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», в котором принимали участие студенты 2-го курса в возрасте 18–19 лет – 69 человек (43 юношей и 26 девушек).

Показатель стрессоустойчивости у студентов разных факультетов достоверно не отличался, его значения у половины студентов (53%) свидетельствовали о среднем уровне стрессоустойчивости. Наиболее высокий уровень стрессоустойчивости был выявлен у юношей: на 36% выше, чем у девушек.

Выявленные корреляционные связи между показателями стрессоустойчивости и вариабельности сердечного ритма (SDNN, рNN50, RMSSD, HF, VLF, HFn, LFn, HF/LF) и их характер свидетельствуют о повышении риска развития патологии сердечно-сосудистой системы у испытуемых с большими значениями данных показателей ( $0,46 < r < 0,69$ ;  $0,001 < p < 0,05$ ).

Принимая во внимание полученные результаты (наличие низкой стрессоустойчивости у трети студентов, что достоверно негативно влияет на физиологическое состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, и в свою очередь может способствовать развитию психосоматической патологии или невротических расстройств), рекомендуется принимать меры для улучшения этих показателей.

Аметов Алим Назимович  
E-mail: alim.ametov98@mail.ru

## **Секреторная функция желудка и поджелудочной железы в условиях физического стресса**

О.А. Архипова, Л.Н. Смелышева, А.П. Кузнецов

*Курганский государственный университет, Курган*

Физическая нагрузка является мощным стрессирующим фактором, вызывающим в организме человека различные сдвиги [1]. В разные годы в литературе рассматривались особенности влияния физической нагрузки на показатели секреции в желудке у спортсменов и неспортсменов, у лиц с различным уровнем повседневной двигательной активности. Адаптивные перестройки, возникающие в деятельности пищеварительного тракта, направлены на более полное и быстрое удовлетворение энергетических и пластических потребностей организма [2]. В последние годы встречаются данные о том, что индивидуальные показатели исходного тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) являются определяющим фактором развития той или иной патологии желудочно-кишечного тракта.

*Целью исследования* явилось изучение влияния физической нагрузки на секреторную функцию желудка и поджелудочной железы, а также на уровень некоторых гормонов (АКТГ, кортизол, инсулин, СТГ, ХЦК, гастрин, альдостерон) в сыворотке крови у студентов мужского пола с различным тонусом ВНС.

Выявлены различия в показателях желудочной и панкреатической секреции после выполнения дозированной физической нагрузки в условиях гастрального и гастродуоденального зондирования: обнаружена устойчивость механизмов желудочной секреции после выполнения 60-минутной физической нагрузки на уровне 60% от МПК у студентов с симпатотонией (71% показателей). После выполнения 30-минутной физической нагрузки на уровне 75% от МПК в условиях ингибирования желудочной секреции установлен высокий уровень протеолитической активности желудочного сока при его исходном *pH* у студентов с симпатотонией. Показано, что устойчивость механизмов панкреатической секреции после выполнения 30-минутной физической нагрузки снижалась в ряду В>Н>С.

После выполнения 60-минутной физической нагрузки на уровне 60% от МПК зафиксировано снижение в сыворотке крови натошак концентрации АКТГ у студентов с ваготонией, кортизола и инсулина – у студентов с нормотонией. Уровень кортизола снижался у студентов с симпатотонией на 15-й минуте стимулированной желудочной секреции и был минимальным по сравнению со студентами с ваго- и нормотонией. Концентрация инсулина уменьшалась у студентов с симпатотонией сразу после нагрузки, а у студентов с ваготонией – на 15-й минуте стимулированной желудочной секреции. Концентрация гастрина после выполненной нагрузки выше у студентов с симпатотонией, чем у студентов с ваготонией.

После выполнения 30-минутной физической нагрузки на уровне 75% от МПК у студентов с нормотонией отмечено повышение уровня АКТГ,

снижение концентрации ХЦК в сыворотке крови натошак, повышение содержания альдостерона как натошак, так и на 15-й минуте ингибирования желудочной секреции, а также снижение уровня гастрина на 15-й минуте ингибированной желудочной секреции. У студентов с преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС в ответ на предложенную нагрузку наблюдается снижение концентрации инсулина натошак, ХЦК натошак и на 15-й минуте ингибирования желудочной секреции, рост коэффициента кортизол/инсулин. У студентов с высоким тонусом парасимпатического отдела ВНС в данных условиях отмечается снижение концентрации ХЦК.

Таким образом, приспособительные реакции организма в ответ на различную по мощности и продолжительности физическую нагрузку зависят от тонуса вегетативной нервной системы, отражая работу незаменимых в этих условиях систем – пищеварительной и эндокринной.

*Литература:*

1. Кузнецов А.П. Желудочно-кишечный тракт и стресс / А.П. Кузнецов, А.В. Речкалов, Л.Н. Смелышева. – Курган: Изд-во Курганского гос. ун-та, 2004. – 254 с.
2. Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения / Г.Ф. Коротько. – Краснодар, 2009. – 608 с.

*Смелышева Лада Николаевна  
E-mail: smelisheva@yandex.ru*

### **Электроэнцефалографические характеристики смещения внимания при зрительном восприятии гуманного и агрессивного поведения в задаче «проба с точкой»**

А.П. Астащенко

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж*

Исследования смещения внимания к сценам агрессивного поведения и аморальных поступков в задачах «проба с точкой» могут являться важным инструментом в изучении особенностей внимания к эмоциональным стимулам у людей как в неклинических, так и клинических условиях в состоянии тревоги; позволяют изучить аномальное распределение внимания [Karpenman E.S. et al., 2015]. Показано, что высокая бдительность по отношению к угрожающей информации может приводить к длительным тревожным состояниям, что мешает целенаправленному поведению [Koster B. et al., 2004].

Использовали парадигму метода «Visual dot-probe task» в экспериментальной серии с изображениями сцен гуманного и агрессивного поведения. Отобраны данные 20 добровольцев (возраст  $19 \pm 2$  лет). Анализировали среднее время сенсомоторной реакции на точки после эмоциональных изображений. ЭЭГ-исследование выполнялось на комплексе «Медиком-МТД». Electrodes располагались в соответствии с международной си-

стемой 10–20 (монтаж монополярный, в качестве референтного использовали объединенный ушной электрод; применяли спектральный анализ мощности ритмов). Среднее время сенсомоторных реакций позволило разделить участников на 2 группы: те, которые быстрее реагировали на появление точек после сцен гуманного поведения в левой части экрана ( $522 \pm 46$  мс,  $n=14$ ,  $p=0.000001$ ) и те, кто быстрее реагировал на появление точек после сцен агрессивного поведения справа ( $477 \pm 68$  мс,  $n=6$ ,  $p=0.002$ ). Наблюдали изменения относительной и абсолютной мощности преимущественно альфа и бета (1,2) диапазонов. У всех испытуемых отмечено наличие асимметрии мощности альфа-ритма во фронтальных отведениях, с преобладанием слева в исходном состоянии (фон – глаза открыты). При выполнении задачи мощность данного ритма была меньше у испытуемых второй группы по сравнению с первой, асимметрия во фронтальных отведениях не выражена. Мощность бета1 и 2 диапазона преобладала во фронтальных, центральных и париетальных отведениях левого полушария, а также некоторых височных отведениях, при выполнении задачи у первой группы; для второй группы данных особенностей не выявлено. В работе Perez-Edgar et al. (2013) отмечено, что фронтальная асимметрия в определенном контексте, а также изменение асимметрии отражают мотивационные и эмоциональные процессы. Усиление активности мозга в альфа диапазоне левых фронтальных областей мозга может отражать более адаптивный ответ, при решении индивидуальной задачи у человека, что согласуется с полученными нами результатами [Perez-Edgar K. et al., 2013].

#### *Литература:*

1. Kappenman E.S. Electrocortical evidence for rapid allocation of attention to threat in the dot-probe task / E.S Kappenman, A. MacNamara, G.H. Proudfit // *Social Cognitive and affective Neuroscience*. 2015. 10:577–583.
2. Koster Ernst H.W. Selective attention to threat in the dot probe paradigm: differentiating vigilance and difficulty to disengage / Ernst H.W. Koster, G. Crombez, B. Verschuere, J. Houwer // *Behavior Research and Therapy*. 2004. 42:1183–1192.
3. Perez-Edgar K. The relation between electroencephalogram asymmetry and attention biases to threat at baseline and under stress / K. Perez – Edgar, A. Kujawa, S. K. Nelson, C. Cole, D. J. Zapp // *Brain Cogn*. 2013. 82:337–343.

Астащенко Анжела Павловна  
E-mail: cercea1@rambler.ru

### **Изучение механизмов метаболических изменений, связанных с возрастом, у мышей**

Н.М. Бажан, А.В. Бакланов, Ю.В. Пискунова, А.Ю. Казанцева, Е.Н. Макарова  
*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

Известно, что у людей и лабораторных грызунов к среднему возрасту

повышается риск развития ожирения (Mizuno et al., 2004). Однако лабораторные мыши проявляют признаки нарушения углеводного обмена задолго до среднего возраста. В позднем взрослом возрасте (6 месяцев) у них повышены (относительно мышей младших возрастов) уровни глюкозы и инсулина в крови (Stenbit et al., 1997) и снижена чувствительность к инсулину (Mizuno et al., 2004). Белый, бурый жир и скелетные мышцы являются основными метаболическими органами, в которых экспрессия генов, вовлеченных в углеводно-жировой обмен, регулируется различными физиологическими факторами, в частности – голоданием (Sánchez et al., 2009).

Целью работы было исследовать возрастные изменения экспрессии генов в мышцах и жире у сытых и голодных мышей на стадиях постпубертатного развития, которые предшествуют среднему возрасту. Общие показатели углеводно-жирового обмена: индексы жировых тканей, уровни в крови глюкозы, инсулина, триглицеридов и свободных жирных кислот (СЖК) и толерантность к глюкозе измеряли у самцов мышей линии C57Bl трех возрастов: 10 недель (молодые), 15 недель (ранний взрослый возраст) и 30 недель (поздний средний возраст). У тех же животных методом ОТ-ПЦР в реальном времени измеряли уровень мРНК следующих генов: в мышцах – uncoupling protein 3 (*Ucp3*) и carnitine palmitoyltransferase 1 (*Cpt1*) (показатели окисления жирных кислот); в белом жире – hormone-sensitive lipase (*Lipe*) и lipoprotein lipase (*Lpl*) (показатели липолиза и липогенеза); в мышцах и белом жире – the type 4 glucose transporter (*Slc2a4*) (показатель инсулин-зависимого транспорта глюкозы) и в буром жире – uncoupling protein 1 (*Ucp1*) (показатель термогенеза). Увеличение массы тела от молодого до раннего взрослого возраста не сопровождалось изменением общих показателей углеводно-жирового обмена. Мыши позднего взрослого возраста проявляли признаки ожирения: двукратное увеличение индексов белого и бурого жира, увеличение уровней триглицеридов и глюкозы в крови и снижение толерантности к глюкозе. У сытых мышей уровни мРНК генов *Ucp3*, *Cpt1* в мышцах, *Lipe* и *Slc2a4* в белом жире повышались от молодого до раннего взрослого возраста и резко снижались от раннего до позднего взрослого возраста. В буром жире уровень мРНК *Ucp1* также снижался от раннего до позднего взрослого возраста. У мышей позднего взрослого возраста отсутствовал транскрипционный ответ на голод со стороны мРНК гена *Cpt1* в мышцах.

Таким образом, впервые было установлено, что при нормальном развитии в позднем взрослом возрасте экспрессия генов, вовлеченных в гидролиз триглицеридов и захват глюкозы в белом жире, в окислении СЖК в мышцах, а также в термогенезе в буром жире, резко снижена, относительно раннего взрослого возраста, что может способствовать развитию ожирения и снижению толерантности к глюкозе задолго до среднего возраста.

#### Литература:

1. Mizuno, T., I. W. Shu, H. Makimura, and C. Mobbs. 2004. Obesity over the life course.



Science of aging knowledge environment : SAGE KE 2004(24).

2. Sánchez, J., A. Palou, and C. Picó. 2009. Response to carbohydrate and fat refeeding in the expression of genes involved in nutrient partitioning and metabolism: Striking effects on fibroblast growth factor-21 induction. *Endocrinology* 150(12):5341–5350.
3. Stenbit, A. E., T. S. Tsao, J. Li, R. Burcelin, D. L. Geenen, S. M. Factor, et al. 1997. GLUT4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. *Nature Medicine* 3(10):1096–1101.

Исследование было поддержано грантом РФФИ № 17-15-01036.

Бажан Надежда Михайловна  
E-mail: bazhan-nm@yandex.ru

### **Активность норадренергической системы мозга у мышей с блокадой меланокортиновых рецепторов**

Н.М. Бажан, А.Ю. Казанцева, Е.Н. Макарова, И.В. Романова\*

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;*

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

В популяции человека среди монолокусных форм генетического ожирения наиболее часто встречается меланокортиновое (МК) ожирение, которое вызывают мутации, снижающие активность МК-рецепторов. Моделью развития МК-ожирения и связанного с ним диабета 2-го типа являются мыши с мутацией Yellow в локусе Агути, Ау-мыши. Ранее мы показали, что у Ау-мышей, длительный хронический стресс препятствовал развитию ожирения, снижал потребление пищи и нормализовал углеводно-жировой обмен. У Ау-мышей усиленная реакция на стресс со стороны метаболической системы не ассоциировалась с повышенной реакцией со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Мы предположили, что усиленные ответы на стресс у Ау-мышей были вызваны усилением активности симпатно-адреналовой системы, которая влияет на потребление пищи, расход энергии и углеводно-жировой обмен.

*Цель работы* – измерить у Ау-мышей показатели активности катехоламинергической системы мозга в покое и при действии длительного эмоционального стресса. Использовали самцов мышей линии C57Bl/6J с мутацией Yellow в локусе агути (Ау-мыши), контролем служили мыши стандартного генотипа данной линии (а/а-мыши) той же линии (а/а-мыши) с нормальным углеводно-жировым обменом. В работе использовали хронический стресс (0.5-часовая рестрикция 3 раза в неделю на протяжении 5 недель). Методами иммуногистохимии (на срезах мозга, иммуноблотинг) было показано, что в состоянии покоя у Ау-мышей повышены, относительно а/а-мышей: уровень ключевого фермента синтеза катехоламинов – тирозингидроксилазы (ТГ) – в голубом пятне, гипоталамусе, среднем мозге и его проекциях

в стриатуме и экспрессия фосфорилированной формы ТГ по серину 40. Ау-мыши не отличались от а/а-мышей по экспрессии ТГ фосфорилированной по серину 31 (в гипоталамусе, среднем мозге, голубом пятне).

Данные, полученные методом ПЦР в реальном времени, подтвердили результаты иммуногистохимического анализа и продемонстрировали, что в состоянии покоя у Ау-мышей повышена, относительно а/а-мышей, мРНК ТГ в области голубого пятна. Хронический стресс не влиял на уровень мРНК ТГ и на содержание норадреналина в голубом пятне у а/а-мышей и повышал эти показатели у Ау-мышей. При хроническом стрессе уровень мРНК ТГ у Ау-мышей был выше, чем у а/а-мышей.

Известно, что лептин, гормон жировой ткани, оказывает катаболическое и анорексигенное действие за счет активации МК и симпатической систем мозга. Мы предположили, что у Ау-мышей с блокадой МК-системы лептин будет действовать преимущественно через катехоламинергическую систему мозга. Краткосрочное (3 дня) введение лептина в возрасте 9 недель не влияло на массу тела у а/а-мышей и полностью купировало развитие ожирения Ау-мышей на протяжении последующих 14 недель.

Таким образом, мы впервые показали, что Ау-мыши со сниженной активностью МК-системы характеризуются повышенной активностью норадренергической системы мозга, которая проявляется как в состоянии покоя, так и при реакции на стресс. Повышенная норадренергическая активность мозга у Ау-мышей, страдающих ожирением, может способствовать проявлению у них нормализующего действия физиологических и средовых воздействий на углеводно-жировой обмен.

Работа поддержана бюджетными проектами (0324-2016-0004 и 01201351571).

*Бажан Надежда Михайловна  
E-mail: bazhan-nm@yandex.ru*

## **Оценка стрессоустойчивости и социально-психологической адаптации казахских студентов**

С.М. Базарбаева<sup>1</sup>, А.С. Динмухамедова<sup>1</sup>, Р.И. Айзман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилёва, Астана, Казахстан; <sup>2</sup>Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск

Начало обучения в вузе связано с изменением социального окружения, места жительства, привычного образа жизни, интеллектуальными нагрузками и т. д., что является причиной психофизиологического стресса и требует адаптации организма [1].

**Объект исследования.** В исследовании приняли участие 400 студентов 17–18-летнего возраста обоего пола первого курса разных факультетов Северо-Казахстанского государственного университета им. М. Козыбае-

ва, прибывших на обучение из северного и южного регионов Казахстана.

*Цель исследования* – оценить показатели стрессоустойчивости и социально-психологической адаптации студентов казахской национальности первого курса университета.

*Методы исследования.* Исследование психофизиологических показателей проводили с помощью компьютерных программ «Оценка социально-психологической адаптации по А.К. Осницкому» и «Определение уровня стрессоустойчивости» [2].

*Результаты исследования.* Оценка стрессоустойчивости студентов первого курса показала, что юноши, прибывшие на обучение из южных регионов республики, имели более высокие показатели стрессоустойчивости (39,5+0,7 баллов) по сравнению со сверстниками северянами (36,5+0,7 баллов)\*. Среди девушек южных и северных областей не обнаружено достоверных различий по данному показателю. По средним значениям уровня стрессоустойчивости девушки имели достоверно более высокие показатели по сравнению с юношами. Не случайно, для студентов северного региона характерны достоверно более высокие показатели адаптации (66,9+1,0 – юноши и 63,5+1,1 – девушки) по сравнению со студентами-южанками (62,08+1,0 – юноши и 59,9+0,9 – девушки). Вероятно, это является одной из причин большего стремления к доминированию студентов, приехавших из южных регионов (62,2+1,1 – юноши и 63+1,1 – девушки), чем их сверстников северян (57,5+1,7 – юноши и 59,2+1,4 девушки). У студентов северного региона также выявлены более высокие показатели самопринятия и принятия других (юноши – 79,3+1,1, девушки – 74,6+0,9), тогда как у их сверстников из южного региона они составили: у юношей – 74,1+1,1, у девушек – 72,2+1,0. При оценке региональных показателей интернальности выявлено их преобладание у юношей северян (71,5+1,2) по сравнению со студентами из южных регионов республики (64,5+1,2). По средним значениям интернальности и эмоционального комфорта среди девушек достоверных отличий не выявлено. Количество студентов-северян с высоким уровнем эмоциональной комфортности (14%) было достоверно больше, чем их сверстников из южного региона (6%).

Таким образом, большинство студентов имеют выше среднего уровень социально-психологической адаптации к вузу и стрессоустойчивости, однако отмечаются региональные и половые особенности, которые следует учитывать в процессе обучения в вузе.

\*Все результаты представлены в баллах.

#### *Литература:*

1. Семенкова Т.Н., Леухова М.Г., Лесникова, С.Л. и др. Особенности психофизиологической адаптации студентов первого курса к условиям обучения в вузе // Вестник КемГУ. – 2010. – № 2 (42). С. 47–52.
2. Айзман Р.И., Айзман Н.И., Лебедев А.В., Рубанович В.Б. Методика комплексной оценки физического и психического здоровья, физической подготовленности

студентов высших и средних профессиональных учебных заведений. Новосибирск: РИФ Новосибирск, 2009: 100.

*Динмухамедова Айгуль Салимжановна  
E-mail: dinmukhamedova@mail.ru*

## **От фундаментальных исследований физиологии речи в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН к альтернативной коммуникации**

**И.А. Бакаидов**

*Пользователь альтернативной коммуникации и разработчик программного обеспечения для лиц с ограниченными возможностями здоровья, Санкт-Петербург*

- Вступление. Иван Бакаидов как яркая личность, использующая альтернативную коммуникацию.
- Что такое альтернативная коммуникация?
- Стресс при отсутствии коммуникации у человека. Описание историй «глубоко не услышанных» детей.
- История Санкт-Петербургского Института раннего вмешательства (ИРАВ) и его связь с Институтом физиологии им. И.П. Павлова РАН.
- Влияние ИРАВа на мою жизнь. Ранняя помощь в моей жизни сыграла решающую роль.
- Важность альтернативной коммуникации для полноценного развития личности.
- Сложность альтернативной коммуникации в современном российском обществе на примере полета в Сочи.
- Барьеры в современной системе российской реабилитации с внедрением альтернативной коммуникации для всех нуждающихся.
- Важность разработки отечественных средств альтернативной коммуникации на примере моего проекта: *aacidov.ru*.

*Бакаидов Иван Александрович  
E-mail: ivan@aacidov.ru*

## **Влияние дистантного ишемического пре- и посткондиционирования на динамику кортикостерона в плазме крови крыс в модели посттравматического стрессового расстройства**

**К.А. Баранова**

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

В связи с ростом распространенности постстрессовых тревожно-депрессивных расстройств в современном мире, всё больший интерес ис-

следователей привлекает разработка технологий профилактики и лечения таких патологий с использованием экспериментальных моделей на животных. Недавно было обнаружено, что неинвазивное дистантное ишемическое прекондиционирование обладает выраженным анксиолитическим эффектом в парадигме «стресс–рестресс» – модели посттравматического стрессового расстройства. Воздействие краткосрочной трехкратной ишемией на конечности перед травматическим стрессом предотвращало развитие экспериментального тревожного состояния: нормализовывало показатели горизонтальной активности, снижало уровень тревожности животных и время замираний ниже контрольного и увеличивало некоторые показатели ориентировочно-исследовательской активности. Посткондиционированные после стрессирования крысы в 10-дневный период достоверно не отличались от контрольных по уровню тревожности, двигательной активности, времени активного и пассивного плавания, замирания и груминга.

В данной работе установлено, что применение дистантного ишемического прекондиционирования позволило частично скорректировать нарушения в саморегуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной гормональной системы (ГАС) по механизму отрицательной обратной связи, характерные для данного расстройства. Выявлено, что, если у непрекондиционированных животных в парадигме «стресс–рестресс» наблюдается понижение содержания кортикостерона в крови уже спустя 30 минут после стрессирования, что показывает наличие патологического быстрого торможения ГАС, то в плазме крови прекондиционированных крыс уровень гормона не снижался ни на 30-й, ни на 60-й минуте, то есть продолжалась фаза активации, что характерно для нормальной динамики ГАС в ответ на стресс. Стоит отметить, что, несмотря на нормализацию кривой стрессореактивности ГАС, общий стрессорный выброс глюкокортикоидов, осуществляющих адаптогенное действие, у прекондиционированных животных был ниже, чем у контрольных.

Мониторинг уровня кортикостерона в крови крыс на 1-, 5- и 10-й дни после рестресса, выявил, что применение дистантного ишемического пре- и посткондиционирования повышает уровень глюкокортикоидных гормонов в плазме крови, в большинстве случаев снижающийся при развитии посттравматического стрессового расстройства. В эксперименте, когда ишемия конечности предшествовала стрессу, и её анксиолитический эффект оказывался более значительным, а уровень тревожности снижался ниже контрольного, уровень кортикостерона в крови от 1,5-кратного превышения контроля в 1-й день, постепенно нормализовывался и к 10-му дню после рестресса достоверно не отличался от контрольного. Постстрессорный гормональный статус животных, которым ишемические эпизоды предъявляли после рестресса в режиме посткондиционирования, оставался значительно (в 2–2,5 раза) превышающим контрольный на всём протяжении наблюдения, что свидетельствует о неполной коррекции гормональных нарушений данным типом кондиционирующих воздействий.

Таким образом, получены новые данные о гормональных механизмах,

активируемых дистантным ишемическим пре- и посткондиционированием, что вносит определенный вклад в современные представления о формировании универсальной толерантности.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-34-60095 мол\_а\_дк).

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

## **Индивидуальная адаптационная программа, основанная на комбинировании аэробного тренинга с адаптогеном**

А.Я. Бачу<sup>1,2</sup>, В.А. Шептицкий<sup>1,2</sup>, Л.А. Листопадова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь; <sup>2</sup>Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев; Молдова

В индивидуальной адаптационной программе оправдано комбинирование упражнений с потреблением растительных продуктов, на основе адаптогенов. Адаптоген – термин, который, по определению Николая Лазарева [1947], применим к растениям, оказывающим действие, направленное на повышение неспецифической резистентности организма, его адаптируемости и стрессоустойчивости. Н.В. Лазарев решал задачу повышения выживаемости солдат, выносливости атлетов, работоспособности и производительности труда рабочих. Так родилась *адаптогенная концепция*. Особый интерес вызывает механизм действия адаптогенов, который основан на комплексном воздействии ряда физиологически значимых соединений, содержащихся в растительном организме. Элеутерококкус колючий (*Eleutherococcus senticosus*), корневища которого содержат гликозиды (элеутерозид В – сиригин; элеутерозид А–М; фридилин и изофраксидин), широко известен среди адаптогенов. Употребление растительных продуктов адаптогенного действия – это лишь элемент целостной системы, которая действует в ходе развития общего адаптационного синдрома.

*Цель* – апробировать индивидуальные адаптационные программы, которые базируются на аэробном тренинге в комбинации с употреблением адаптогена и сопровождаются мониторингом вариабельности сердечного ритма (heart rate variability, HRV). Объектом продольных исследований служили добровольцы студенты факультета «Физическая культура и спорт» в возрасте 19–25 лет (практически здоровые мужчины,  $n=16$ ). У испытуемых проводили определение антропометрических характеристик и показателей функциональной способности системы внешнего дыхания. Затем рассчитывали показатель крепости телосложения (индекс Пинье). Мониторинг вариабельности сердечного ритма осуществляли на основании данных записей ЭКГ (software – kubios HRV Premium).

Одни и те же лица проходили в разное время адаптационные программы: аэробный тренинг+адаптоген и только аэробный тренинг. Тренинг проводили на тредмиле, наращивая скорость и угол наклона беговой дорожки. Адаптоген употребляли перорально в виде настоя (200 мл) из навески сухих ягод дерезы обыкновенной (*Lycium barbarum*, производитель «Qingdao Sunfine») ежедневно в 1-й половине дня в дозе 300 мг/кг/день в течение всего периода реализации индивидуальной адаптационной программы (40 дней). Реализация индивидуальной адаптационной программы на основе аэробного тренинга, во-первых, обусловила повышение вариабельности сердечного ритма уже на 4-й день тренинга. Это повышение может свидетельствовать об усилении влияний симпатической нервной системы и высших регуляторных центров лимбической и гипоталамо-гипофизарной систем. Во-вторых, к моменту завершения программы проявляется увеличение нормализованной спектральной мощности компоненты HF при одинаковой нагрузке (от 14,6 до 23,48 п.у.,  $P < 0,05$ , в начале и в конце программы, соответственно). В-третьих, спектральный анализ в динамике развития дозированных аэробных нагрузок продемонстрировал уменьшение отношения НЧ/ВЧ (LF/HF, от 5,8 до 3,3,  $P < 0,05$ , в начале и в конце программы, соответственно). Как известно, отношение НЧ/ВЧ может отражать улучшение симпато-вагусного баланса. Уровень адаптационности индивидов согласно показателям вариабельности сердечного ритма (спектрального анализа и сдвигов величины отношения НЧ/ВЧ) при той же величине нагрузки оставался в «зеленой» зоне. Это аэробная зона, которая отражает достаточно хорошую сбалансированность нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности и высокий уровень газообмена в организме испытуемого, а также косвенно характеризует  $VO_{2max}$  в пределах 75–85%. На фоне комбинации тренинга с адаптогеном было выявлено устойчивое поддержание HRV в «зеленой» зоне при более интенсивных нагрузках.

Бачу Анатолий Яковлевич  
E-mail: anatolebaci@yahoo.com

## **Окислительный стресс в механизмах действия психомоторных стимуляторов амфетамина и кофеина**

В.Г. Башкатова, Н. Prast

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва;  
Department of Pharmacology and Toxicology, University of Innsbruck, Austria

В последние годы в молодежной среде многих стран мира, включая и Россию, все большее распространение получают так называемые энергетические напитки, в состав которых практически всегда входит кофеин

в достаточно высоких дозах. Эти напитки пользуются большой популярностью на дискотеках, где они, как правило, употребляются вместе с крепким алкоголем для снятия стресса и усталости [1]. Кроме того, в настоящее время отмечается стремительный рост употребления веществ, обладающих психостимулирующим эффектом, таких как амфетамин и другие. С каждым годом увеличивается число женщин, употребляющих в период беременности психотропные вещества. Механизм действия основных психомоторных стимуляторов (амфетамины, кокаин) традиционно связывают с их способностью влиять на моноаминергические структуры мозга, в частности, на дофаминергическую [2]. Исключением в этом ряду является кофеин, чье действие реализуется главным образом через аденозиновую нейротрансмиттерную систему. В то же время, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению различных сторон действия этих веществ, многие звенья нейрохимических эффектов психостимуляторов остаются до сих пор неясными. В ряде исследований последнего времени, в том числе выполненных и нами, было показано участие окислительного стресса в нейротоксических эффектах психомоторных стимуляторов [3].

*Целью работы* явилось сравнительное изучение влияния психостимуляторов амфетамина и кофеина на показатели окислительного стресса в структурах мозга крыс. Эксперименты по изучению эффектов амфетамина были проведены в Университете г. Инсбрука (Австрия). Для определения содержания оксида азота (NO) в структурах мозга использовали прямой количественный метод электронного парамагнитного резонанса. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП). Обнаружено, что однократное введение амфетамина сопровождалось увеличением содержания NO в коре и стриатуме мозга крыс. После субхронического введения амфетамина обнаружено еще более выраженное усиление генерации NO. Установлено, что при субхроническом введении этого психостимулятора наблюдалось также значительное увеличение содержания продуктов ПОЛ в обеих исследованных структурах мозга. При исследовании влияния кофеина на показатели окислительного стресса показано, что однократное введение только высоких доз кофеина сопровождалось усилением генерации NO, а также снижением концентрации вторичных продуктов ПОЛ в структурах мозга крыс. Установлено, что в ранний постнатальный период отмечались более низкие количества NO в мозге крысят, получавших внутриутробно психомоторные стимуляторы, по сравнению с уровнями NO у животных контрольной группы, получавших в пренатальный период воду. Установлено, что генерация NO в мозге крысят обеих исследуемых групп в первые четыре постнатальные дни была значительно снижена по сравнению со значениями данного показателя взрослых животных.

Суммируя полученные нами данные, можно сделать вывод о важном вкладе окислительного стресса в нейрофизиологические эффекты психомоторных стимуляторов амфетамина и кофеина.



#### *Литература:*

1. Калинина А.Г., Торховская Т.И., Забирова И.Г. и др. // Вопросы наркологии. 2013. № 2. С. 92–105.
2. Jones S., Gainetdinov R., Wightman R. et al. // J. Neurosci. 1998. V. 18. № 6. P. 1979–1986.
3. Bashkatova V., Vanin A., Kraus M. et al. // J. Neural Transm. 2005. V. 112. № 6. P. 779–788.

Работа поддержана межгосударственной программой Российско-Австрийского научного сотрудничества (проект 1.6.) и грантом РФФИ 16-04-00722.

*Башкатова Валентина Германовна  
E-mail: v.bashkatova@nphys.ru*

### **Влияние умеренного гипоксического стресса на кратковременную память приматов**

А.В. Беляков, Д.Г. Семенов

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

В психофизиологии обезьяны, как правило, являются объектами поведенческих экспериментов с малой выборкой, где статистический подход затруднен. В связи с этим для корректного проведения исследований необходима подробная информация об индивидуальных когнитивных характеристиках каждой особи. В настоящее время все особи из биокolleкции макак-резусов Института физиологии им. И.П. Павлова РАН индивидуально фенотипированы по ряду физиологических показателей, включающих и некоторые характеристики когнитивных способностей, в частности, их кратковременной памяти (КП). Оценка индивидуального уровня КП обезьяны необходима также при испытании различных психо- и ноотропных препаратов и/или стрессорных воздействий, способных повлиять на когнитивный статус.

Ранее было показано, что процедура умеренной гипобарической гипоксии (УГГ), создаваемая в барокамере при разрежении воздуха, соответствующем высоте 5 000 м (три 2-часовых сеанса с интервалом в сутки), представляет собой умеренное стрессорное воздействие, мобилизующее механизмы резистентности мозга грызунов к последующему действию тяжелых форм гипоксии [2]. Поведенческое тестирование макак-резусов, обученных решению задач различения зрительных образов, показало стойкое повышение их рабочей мотивации и работоспособности в эксперименте после воздействия УГГ. Оставалось неясным влияние такого умеренного гипобарического стресса на различные формы КП приматов.

*Задачей исследования* было оценить воздействие процедуры УГГ на пространственную и объектную КП макак-резусов. Несколько осо-

бей были обучены решению задач по различению зрительных образов с помощью стандартных условно-рефлекторных поведенческих методик. Для оценки уровня пространственной КП была применена методика «отсроченной реализации решения» [1], в которой определяли долю правильного выбора из двух изображений, демонстрация которых завершалась за 1–8 секунд до получения возможности ответить. Другая задача «отсроченного выбора изображения, отличающегося от образца» (DNMS) [3], позволяет судить об уровне объектной КП. Две группы обезьян, соответственно обученных решению этих задач и продемонстрировавших индивидуальные значения КП, были подвергнуты процедуре УГГ и повторно протестированы в течение последующей недели и еще раз через месяц. Было установлено, что, в зависимости от индивидуальных особенностей, процедура УГГ достоверно повышала уровни обеих форм памяти на 10–20%.

Механизм стимуляции КП описанной процедурой подлежит дальнейшему исследованию. Предположительно, в его основе лежит интегральный адаптивный стрессорный ответ, элементом которого, в частности, выступает повышенная экспрессия BDNF, что было отмечено после УГГ в клетках коры и гиппокампа крыс. Вместе с тем известно, что нейротрофины вовлечены в когнитивные процессы.

#### *Литература:*

1. Дудкин К.Н. И.П.Павлов и нейрофизиология познавательных процессов // СПб.: ИФ РАН. 2007. 295 с.
2. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. 98(1): 108–126.
3. Hoffman M.L., et al. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process. 2009. 35(2): 143–152.

Поддержано Программой по развитию и сохранению биоресурсных коллекций (проект № 0134-2016-0001).

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

## **Астенические и эмоциональные расстройства у пациентов с хроническими вирусными гепатитами**

Е.С. Березовская<sup>1,2</sup>, Ю.А. Лупашко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии и санокреатологии АН Молдовы (Лаборатория нейросанокреатологии);

<sup>2</sup>Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемицану (Лаборатория гастроэнтерологии); Кишинэу, Молдова

Астенические расстройства, в частности, усталость, нарушения сна, головокружение, головная боль и др. и эмоциональные нарушения – довольно частые явления у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). Опубликованные данные по распространенности этих расстройств

весьма вариабельны, но многие авторы утверждают, что более 50% пациентов с ХВГ считают усталость и нарушения настроения наиболее ранними и/или перманентными симптомами их заболевания [1]. Вместе с тем причины и патогенез возникновения астенических и психоэмоциональных расстройств при ХВГ, недостаточно изучены.

Академик Ф.И. Фурдуй в одной из своих работ указывает, что астенический синдром с преобладанием повышенной утомляемости, вялости, сонливости и т.д. возникает при чрезмерном продолжительном стрессировании и включает его в основную симптоматику стресса у человека [2].

Согласно современной вирусно-метаболически-гормональной теории патогенеза ХВГ [3] имеет место нарушение взаимоотношений гормональных и метаболических процессов и развитие оксидативного стресса. Длительно персистирующая вирусная инфекция при ХВГ запускает каскад интегральных реакций гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и гуморального звена иммунитета, с последующим углублением хронического стресса и, как следствие, нарушением адаптивной системы организма, приводящих к состоянию физической и нервно-психической слабости организма. Следовательно, астенические и эмоциональные расстройства при ХВГ могут быть обусловлены дисбалансом гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и процессов адаптации на вирусную нагрузку (в данном контексте аллостатическую) в результате хронизации стресса, комплексом гормонально-метаболических нарушений, характерных для ХВГ, а также непосредственным воздействием вируса гепатита на организм человека.

В докладе будут проанализированы астенические и эмоциональные расстройства как диссаноиндикаторы хронического стресса у пациентов с ХВГ.

#### *Литература:*

1. Березовская Е.С., Булат О.В., Дидиликэ И.В. и др. Особенности экстериоризации психического здоровья у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени. The collection of scientific papers, on materials of the Congress on Mental Health: Meeting the Needs of the XXI Century, Moscow, PH „Gorodets”, 2016. с. 290–293.
2. Фурдуй Ф.И., Руссу С.П., Фурдуй Л.Ф. Симптоматика стресса у человека. Известия Академии наук Р. Молдова, Биологические и химические науки, 1992, № 5. с. 28–33.
3. Лупашко Ю.А. Хронические вирусные гепатиты В и С у взрослых (факторы риска, особенности клиники, гормонально-метаболические, иммунологические аспекты и оптимизация методов лечения). Автореферат дисс. на соискание уч. ст. д. м. н.: 321.01. внутренние болезни (Гепатология; Гастроэнтерология), Кишинев, 2017. 50 с.

Работа была выполнена в рамках проектов: 15.817.04.01 F «Sănătatea psihică, exteriorizarea ei, teste și tehnologie de estimare, dezvoltarea sistemului de clasificare a acesteia»; 15.817.04.38 A «Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice».

Березовская Елена Сергеевна  
E-mail: valentina.ciochina@gmail.com

## **Молекулярно-клеточные механизмы адаптации локомоции немышечных клеток (на примере обонятельных жгутиков)**

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

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

Адаптация организма к запахам осуществляются в клетках обонятельного эпителия, которые являются рецепторным органом обоняния. Им присуща двоякая сенсорная функция – способность служить не только хемо-, но и механосенсорами, локализованными в обонятельных жгутиках (ОЖ). Химическая чувствительность связана с наличием в мембране их дистального отдела рецепторов к пахучему стимулу и компонентов внутриклеточной сигнализации. В результате взаимодействия одоранта с мембранным рецептором через системы вторичных посредников в конечном итоге генерируется потенциал действия, распространяющийся в обонятельную луковицу. Вместе с тем ОЖ обладают биомеханическими свойствами – у всех позвоночных животных, включая человека, они подвижны. Характер локомоторной активности различается вне и при действии одорантами. В отсутствие запаха в окружающей среде движения ОЖ хлыстообразны и неупорядочены благодаря наличию опорно-двигательного аппарата в их проксимальном отделе и отсутствию в дистальном. В отсутствие одорантов ОЖ приспосабливаются к окружающей среде посредством кратковременной реорганизации цитоскелета, что обеспечивает регуляцию их двигательной активности вне действия пахучих стимулов. Под влиянием одорантов двигательная активность ОЖ иначе приспосабливается к восприятию запаха: под действием пахучей молекулы инициируется процесс длительной полимеризации актина в их дистальном участке, возникает направленное упорядоченное движение ОЖ в градиенте концентрации пахучих молекул, совершая хемотаксис, а это, в свою очередь, увеличивает вероятность встречи со стимулирующей молекулой и повышает чувствительность обонятельного анализатора. Таким образом, обонятельные жгутики способны обеспечивать регуляцию своей двигательной активности посредством реорганизации цитоскелета как вне действия, так и под действием молекул пахучих веществ. Нами установлено, что локомоторная активность ОЖ вне действия одорантов обуславливается входом ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через три типа ионных каналов: механочувствительные, циклонуклеотид-зависимые и потенциал-зависимые каналы (Бигдай Е.В. и др., 2017). Синтез цАМФ в цитозоле ОЖ вне действия запаха осуществляется в результате активации ольфакторной аденилатциклазы движениями жгутиков, а сами движения регулируются мембранным потенциалом. Это означает, что мембранный потенциал в условиях «покоя» может влиять на остроту обоняния и способность воспринимать слабые обонятельные стимулы. Таким образом, обонятельные клетки способны к тому, чтобы информация от них передавалась в ОЛ благодаря как химической, так и механической сигнализации. Вероятно, реакции ОК на одоранты и механические воздействия опосредуются общими путями вторичных посредников, вовлекающих цАМФ и CNG-каналы. Это имеет важное значение в процессах адаптации к окружающей среде,

поскольку механочувствительность повышает нейрональную активность при слабой стимуляции одорантами, суммируется одорантным и механическим компонентами.

*Литература:*

1. Бигдай Е.В., Фуфачев Д.К., Петров П.Р., Самойлов В.О. Механизмы электромеханического и электрохимического сопряжений в обонятельных жгутиках лягушки (*Rana temporaria*). Биофизика. 2017. Т. 6, вып. 2. С. 311 – 318.

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

## **Биохимический тест на стресс**

Е.Г. Бирюкова, Г.А. Савин

*Волгоградский государственный социально-педагогический университет, Волгоград*

Проблема стресса и его влияния на физиологическое и психоэмоциональное состояние человека является одной из самых острых проблем в современном обществе. Она сочетает в себе как биологические, так и социальные аспекты жизнедеятельности человека, поэтому привлекает пристальное внимание со стороны многих исследователей: физиологов, биохимиков, психологов, социологов и других.

Для того чтобы изучать стресс и управлять им, его надо оценить количественно, «измерить». Нами предложен простой в исполнении и совершенно неинвазивный метод биохимической оценки уровня стресса у человека. В основе его лежит количественное определение молочной кислоты (лактата) в кожном экскрете [1].

Изучая влияние стресса на функциональное состояние организма человека, нами была установлена прямая корреляция между количеством лактата, экскретируемого кожей, и силой стрессора [2]. В качестве стрессовых ситуаций были использованы: выполнение учащимися итоговой контрольной работы, сдача экзаменов студентами, лечение зубов у пациентов стоматологической поликлиники. Исследования показали, что у учащихся и студентов при стрессе уровень молочной кислоты в выделениях кожи повышается в 2 раза, а у пациентов стоматологической поликлиники – в 3 раза. Дальнейшие исследования влияния стресса на экскрецию лактата кожей человека полностью подтвердили полученные ранее результаты.

Таким образом, предложенный биохимический тест на стресс, основанный на измерении количества молочной кислоты в кожном экскрете, можно рекомендовать для определения уровня стресса и количественной характеристики воздействия его на физиологическое состояние человека.

*Литература:*

1. Храмов В.А., Савин Г.А. Простой метод определения лактата в биологических жидкостях. // Гигиена и санитария. – 1995. – № 4. – С. 52–54.
2. Савин Г.А., Перфильева О.Н. Кожный тест на стресс. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 7–8.

*Бирюкова Елена Геннадьевна  
E-mail: gasavin@mail.ru*

**Влияние пренатального стресса, вызванного введением кофеина, на поведение крысят в постнатальный период**

Н.Г. Богданова, Е.В. Алексеева, Г.А. Назарова, В.Г. Башкатова

*Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина, Москва*

Установлено, что нейрофизиологические эффекты кофеина в значительной степени зависят от дозы препарата, а также длительности его введения [1]. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что выраженность эффекта острого и хронического введения в организм животных существенных доз кофеина зависела от влияния факторов внешней среды, например социальной изоляции [2]. Известно, что употребление кофеина в высоких дозах увеличивает риск неоптимального протекания и исхода беременности [3]. Однако в литературе имеются немногочисленные данные о пренатальном воздействии психостимуляторов на патофизиологические механизмы постнатального онтогенеза у экспериментальных животных.

*Целью работы* явилось исследование влияния длительного введения кофеина в период беременности крыс на анальгетический и анксиолитический эффекты у крысят в постнатальный период. Экспериментальные животные делились на 2 группы. В опытную группу входили крысята, рожденные от самок крыс, получавших в течение всего срока беременности раствор кофеина (1 г/л стандартной бутилированной питьевой воды) в качестве единственного источника жидкости. Контрольную группу составляли крысята, полученные от самок крыс, которые пили на протяжении всего срока беременности только стандартную бутилированную питьевую воду. Уровень тревожности крысят оценивали по длительности их нахождения на открытых лучах приподнятого крестообразного лабиринта в течение 5 минут. Двигательную активность определяли по общему количеству пересечений границ лучей. Анальгетический эффект у крысят определяли в аппарате «горячая пластина». Животное помещали на металлическую поверхность, разогретую до 56 градусов. Регистрировали латентный период первого облизывания задней лапы. В результате исследования влияния пренатального введения кофеина на болевую чувствительность крысят

в тесте «горячая пластина» было установлено, что в контрольной группе животных, рожденных от матерей, получавших в течение беременности только воду, средний латентный период реакции облизывания лап составил  $7,6 \pm 1,7$  секунд. У крыс, подвергнутых пренатальному воздействию кофеина, латентный период рефлекса облизывания лап был увеличен относительно контрольной группы более чем на 30%. При тестировании крысят в тесте ПКЛ было обнаружено, что время нахождения на открытых рукавах ПКЛ крысят, получавших кофеин внутриутробно, не отличалось от значений данного показателя контрольных животных, получавших воду. При исследовании влияния кофеина на горизонтальную двигательную активность было выявлено кратковременное увеличение двигательной активности крыс, получавших кофеин пренатально, по сравнению с данным показателем в контрольной группе животных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кофеин вызывает изменение болевой чувствительности в виде гипоальгезии. В результате выполненных экспериментов впервые установлено, что хроническое потребление кофеина крысами в период беременности способно привести к изменениям поведения их потомства, которое регистрируется уже в начале 2-го месяца жизни. Наше исследование расширяет представление о поведенческих особенностях крысят, подвергнутых пренатальному воздействию кофеина.

#### *Литература:*

1. Pechlivanova D., Tchekalarova J., Nikolov R. et al. // Behav Brain Res. 2010. V. 209. № 2. P. 205–211.
2. Sudakov S., Medvedeva O., Rusakova I. et al. // Bull Exp Biol Med. 2003. V. 135. № 1. P. 6–8.
3. Yadegari M., Khazaei M., Anvari M. et al. // Int J Fertil Steril. 2016. V. 9. № 4. P. 558–562.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект №16-04-00722).

*Богданова Наталья Григорьевна  
E-mail: natbog07@yandex.ru*

## **Характеристика некоторых параметров гомеостаза у молодых людей при психоэмоциональном стрессе**

**О.С. Булгакова, Т.Г. Кузнецова\***

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Научно-практический центр «Психосоматическая нормализация», \*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; Санкт-Петербург*

*Целью работы* было рассмотрение некоторых параметров гомеостаза (аллостатической динамики) у студентов в состоянии психоэмоциональ-

ного стресса.

*Материалом исследования* служили студенты ФСЗГМУ им. И.И. Мечникова, 19 человек, средний возраст которых составлял  $21,7 \pm 0,2$  лет.

Перед началом исследования по тесту «Полушарное доминирование» (Тимченко Н.М.) были выявлены испытуемые преимущественно с левополушарным (7 человек) и смешанным доминированием (12 человек).

Далее *до начала исследования и после нагрузки* использовались тесты «Установка позитивной доминанты» (Булгакова О.С.), методика диагностики темперамента (Стреляу Я.), шкала тревожности (Спилбергер Ч.Д., Ханин Ю.Л.), определение скорости арифметического счета (Дядичкин В.П.) и определение «Вегетативного индекса Кердо» (Вейн А.М. и др.), выявляющие адаптивные возможности человека к воздействию стрессогенов.

Психоэмоциональное напряжение достигалось просьбой в 5-минутный срок качественно провести тест на определение уровня своей креативности, который может «показать более вероятную будущую социальную успешность».

Установлено достоверное различие между группами с левополушарным и смешанным доминированием по параметрам: позитивизм/депрессия ( $100$  и  $33,3\%$ ); скорость переработки информации ( $9,3 \pm 3,2$  и  $7,8 \pm 2,1$  секунд), возбуждение ( $68,1 \pm 0,7$  и  $62,3 \pm 0,8$  баллов), торможение ( $70,1 \pm 0,3$  и  $57,0 \pm 0,4$  баллов), подвижность ( $62,7 \pm 0,1$  и  $59,3 \pm 0,1$  баллов) нервных процессов. Полученные факты дают основание заключить, что испытуемые с левополушарным доминированием оказались более адаптивными к психоэмоциональным нагрузкам.

Далее, по показателю позитивизм/депрессия выявилась неоднородность испытуемых со смешанным доминированием полушарий мозга, что позволило и эту группу разделить на 2 подгруппы. Были установлены достоверные отличия по параметрам: уровень вегетативного баланса ( $8,7 \pm 0,1$  и  $9,8 \pm 0,1$  абс. ед.); личностная ( $41,1 \pm 3,2$  и  $49,8 \pm 2,1$  балла) и ситуационная ( $37,3 \pm 2,1$  и  $41,0 \pm 2,2$  балла) тревожность; возбуждение ( $69,8 \pm 0,8$  и  $47,7 \pm 0,7$  баллов), торможение ( $75,8 \pm 0,2$  и  $59,5 \pm 0,3$  баллов), подвижность ( $67,1 \pm 0,2$  и  $43,8 \pm 0,2$  баллов) нервных процессов. Следовательно, можно предположить, что вторая подгруппа испытуемых со смешанным доминированием полушарий мозга более склонна к депрессивным состояниям на фоне снижения тормозных процессов.

Таким образом, выявленные достоверные различия гомеостатических параметров у испытуемых с разным доминированием полушарий головного мозга, которые свидетельствуют не только о различных их адаптационных возможностях к стрессовым ситуациям, но должны учитываться в работе педагогов, врачей и психологов для диагностики эффективности коррекции стрессорного воздействия, что особенно важно для обеспечения здоровьесберегающих педагогических программ.

Булгакова Ольга Сергеевна  
E-mail: bulgak\_os@mail.ru



## **Влияние дексаметазона на экспрессию мозгового нейротрофического фактора и нейротрофического фактора 3 в гиппокампе неонатальных крысят**

В.В. Булыгина<sup>1</sup>, Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, Д.А. Ланшаков<sup>1</sup>, Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет; Новосибирск

Нейротрофические факторы вносят определяющий вклад в процесс формирования головного мозга в ходе неонатального онтогенеза. В настоящее время в научной среде обсуждается вопрос о диаметрально противоположной роли в регуляции процесса апоптоза зрелых нейротрофических факторов и их предшественников. Показано, что незрелые формы белков нейропластичности могут избегать внутриклеточного процессинга, секретироваться из нейронов и нести проапоптотную функцию через свою высокую аффинность к рецепторам p75NTR.

*Целью нашей работы* стало определить предполагаемые самостоятельные функции проформ белков мозгового фактора (proBDNF) и нейротрофического фактора-3 (proNT3) в модификации процесса физиологического апоптоза в раннем онтогенезе при воздействии глюкокортикоидами. Дексаметазон вводили в терапевтических дозах (0,2 мг/кг) крысам линии Вистар на 3-й день жизни. Образцы гиппокампа собирали через 2–6–24 часа после введения. мРНК BDNF, NT3 и Bcl-xL определяли методом ПЦР в реальном времени (TaqMan-зонды); белки proNT3, proBDNF, NT3 (зрелый NT3), BDNF (зрелый BDNF), Bcl-xL и активной каспазы-3 – методом иммуногистохимии с использованием флуоресцентно меченных вторичных антител.

Нами впервые продемонстрировано, что введение дексаметазона уже в первые часы приводит к значимо достоверному увеличению в гиппокампе экспрессии нейротрофических факторов BDNF и NT3 как на уровне мРНК, так и на уровне зрелых форм белков нейротрофинов. Этому сопутствовало резкое увеличение уровня антиапоптотного белка Bcl-xL в полях гиппокампа через 2 и 6 часов после инъекции глюкокортикоида. Повышению уровня белка Bcl-xL предшествовало усиление экспрессии мРНК Bcl-xL в гиппокампе уже через 0,5 часа после введения дексаметазона.

Итак, в течение первых часов после введения глюкокортикоида в гиппокампе выявлены возросшие уровни как ключевого антиапоптотного белка Bcl-xL, так и BDNF и NT3, обладающих предполагаемой антиапоптотной активностью, что может отражать стимулирование механизмов «выживания», предотвращающих гибель клеток в этой структуре с высокой интенсивностью элиминации избыточных клеток в раннем онтогенезе.

Через 24 часа после гормонального воздействия, в гиппокампе появляются уже признаки апоптотического процесса, что отражает достоверное увеличение числа клеток, экспрессирующих каспазу-3 в зубчатой извилине и области CA1, а также повышенный уровень белка proBDNF в

CA1, CA3 и зубчатой извилине. Более того, установлена достоверная положительная корреляция между уровнем белка proBDNF и активной каспазой-3, определяемой иммуногистохимически. Уровни как proNT3, так и BDNF и NT3, а также Bcl-xL достоверно не меняются через 24 часа после дексаметазона.

Сопоставив полученные данные, мы можем предположить, что proNT3 не проявляет проапоптотической активности в гиппокампе в первые 24 часа при индукции программируемой клеточной гибели дексаметазоном. Однако proBDNF имеет в гиппокампе неонатальных крысят свой собственный паттерн экспрессии, отличный от его зрелой формы, который модифицируется через 24 часа после введения дексаметазона. Наши данные допускают, что этот пронеуротрофин проявляет проапоптотический эффект путем изменения уровней ключевых белков апоптоза, а именно активной каспазы-3.

Работа поддержана грантом РФФИ 15-04-05602 и БП 0324-2016-0002.

Бульгина Вета Вячеславовна  
E-mail: veta03@mail.ru

## **Коррекция адаптивного поведения, нарушенного стрессогенным воздействием в раннем возрасте, у взрослых крыс обоего пола**

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

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

Болевой стресс в ранний неонатальный период онтогенеза является риском для развития различных заболеваний и проявляется в дальнейшем в изменении болевой чувствительности, в нарушении психической деятельности, памяти и адаптации к психофизиологическому стрессу (Victoria and Murphy, 2016; Loi et al., 2017). Экспериментальные данные по изучению этой проблемы в подавляющем большинстве случаев получены на самцах. В литературе подчеркивается, что изучение механизмов долговременного влияния болевых/стрессорных воздействий на развивающийся организм возможно только при исследовании на особях обоего пола (Doyle et al., 2017). Половые различия, изначально не обнаруживаемые в поведенческих реакциях, часто проявляются или усиливаются после стрессорных или фармакологических воздействий. Для коррекции последствий вредных неонатальных воздействий мы использовали хроническое введение агониста 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов буспирона в препубертатный период развития.

*Цель настоящей работы:* исследовать влияние буспирона на психоэмоциональное поведение, реактивность болевой системы и когнитивную

сферу у взрослых самок и самцов крыс, переживших болевые/стрессорные воздействия в раннем возрасте. Крысята в первый и во второй или в седьмой и восьмой дни жизни были подвергнуты воспалительной боли, вызванной инъекцией формалина в подошву задней конечности, или/и материнской изоляции, контрольные крысята – не подвергнуты никаким воздействиям. Крысы в возрасте 25 дней ежедневно в течение двух недель были инъецированы буспироном или физиологическим раствором. У взрослых крыс исследовали реактивность болевой системы в тесте «горячая пластина» и в формалиновом тесте, уровень тревожности и выраженности депрессивноподобного поведения – в тестах приподнятого крестообразного лабиринта и принудительного плавания, способность к пространственному обучению – в водном лабиринте Морриса.

Обнаружено, что повторная воспалительная боль или/и кратковременный стресс материнской депривации–изоляции в неонатальный период развития вызывают долговременные изменения в функциональной активности ноцицептивной системы, в психоэмоциональном поведении и когнитивной сфере. Выявленные изменения зависят от природы повреждающих воздействий, возраста, в котором организм подвергается этим воздействиям, пола особи, а также от типа поведенческого теста, в котором регистрируют последствия ранних повреждений. Хроническое введение буспирона нормализует исследованные поведенческие показатели у взрослых крыс. Эти данные указывают на участие 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов в долговременных влияниях неонатальных стрессорных воздействий на адаптивные типы поведения и когнитивную сферу, а также свидетельствуют о том, что во время критического препубертатного периода можно перепрограммировать развитие физиологических систем организма и поведения, нарушенное в раннем возрасте. Сравнительный анализ влияния буспирона на исследованные поведенческие показатели у крыс разного пола показал, что анксиолитический и антидепрессивный эффекты буспирона достоверно более выражены у самок, чем у самцов.

*Литература:*

1. Victoria N. C., Murphy A. Z. Exposure to early life pain: long term consequences and contributing mechanisms. *Current Opinion in Behav. Sci.* 7 : 61–68. 2016.
2. Loi et al. Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neurosci.* 342 : 101–119. 2017.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 14-04-00106 и 17-04-00214).

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

## **Роль HIF-1 в нормализации антиоксидантного и редокс-статуса гиппокампа крыс, переживших тяжелый гипоксический стресс, гипоксическим посткондиционированием**

О.В. Ветровой<sup>1,2</sup>, К.В. Сариева<sup>1,2</sup>, М.Ю. Зенько<sup>1</sup>

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

Посткондиционирование (ПостК) – группа методов, направленных на стимуляцию умеренным стрессом регенеративного потенциала тканей организма, пережившего патологическое воздействие. Ранее нами был продемонстрирован ярко выраженный нейропротективный эффект гипоксического посткондиционирования (ГПостК) в отношении мозга крыс, переживших повреждающий гипоксический стресс. Кроме того, нами было показано, что тяжелая гипоксия (ТГ), оказывающая долгосрочный угнетающий эффект на экспрессию индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора (HIF1) и способствующая снижению редокс-статуса и общей антиоксидантной активности клеток гиппокампа крыс, также подавляет активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и приводит к снижению содержания НАДФН и глутатиона. 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 гиппокампа крыс. В настоящем докладе будут представлены результаты изучения непосредственной роли HIF1 в поддержании работы пентозо-фосфатного пути и, как следствие, в нормализации антиоксидантной активности и редокс-статуса гиппокампа крыс гипоксическим посткондиционированием.

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

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

*Ветровой Олег Васильевич*  
E-mail: vov210292@yandex.ru

## **Фармакологическое исследование коморбидности тревожности и депрессии в развитии смешанного тревожно-депрессивного расстройства**

А.Г. Галямина, И.Л. Коваленко, Д.А. Смагин, Н.Н. Кудрявцева

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Хронический социальный стресс, вызванный ежедневными поражен-

ями в агонистических межсамцовых взаимодействиях, приводит к развитию смешанного тревожно-депрессивного расстройства у самцов мышей [1]. Тем не менее, было неизвестно, являются ли депрессия и тревожность, развивающиеся в данной модели, независимыми заболеваниями, требующими самостоятельной фармакологической коррекции, или же просто разными симптомами одной и той же патологии.

*Целью данного исследования* было при помощи хронического введения препаратов различного спектра действия исследовать взаимосвязь депрессии и тревожности у самцов мышей в структуре смешанного тревожно-депрессивного расстройства, формируемого под влиянием хронического социального стресса.

*Методы.* В данной работе использовался метод скрининга препаратов в условиях, приближенных к клиническим [2]. Смешанное тревожно-депрессивное состояние у самцов мышей формировали при помощи модели хронического социального стресса [1]. В работе были использованы бензодиазепиновый анксиолитик диазепам (0,5 мг/кг, внутривентриально, «Polfa Tarchomin S.A.»), трициклический антидепрессант кломипрамин (40 мг/кг, 20 мг/кг внутривентриально, «SIGMA») и иммуномодулятор ронколейкин (5000 МЕ/кг, внутривентриально). Диазепам животные получали в одном из 2 режимов: начиная с 10-го дня конфронтаций на фоне продолжения агонистических взаимодействий (превентивное введение); после 20-дневного опыта поражений после прекращения агонистических взаимодействий (лечебное введение). Кломипрамин и ронколейкин животным вводили только в лечебном режиме. Во всех экспериментах животные получали препарат хронически в течение 14 дней. Параллельно другая группа экспериментальных животных в аналогичном режиме получала физиологический раствор. После 14 дней фармакологического воздействия поведение животных исследовалось в тесте «перегородка», оценивающим уровень коммуникативности и тревожности особи, тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), оценивающим уровень тревожности, и тесте Порсолта, оценивающим уровень депрессивности.

*Результаты.* Введение бензодиазепинового анксиолитика диазепама животным в процессе формирования тревожно-депрессивного расстройства оказало протекторный анксиолитический, но продепрессивный эффекты. Лечебное введение диазепама не повлияло ни на уровень тревожности, ни на уровень депрессии. Хроническое лечебное введение трициклического антидепрессанта кломипрамина тревожно-депрессивным животным оказывает антидепрессивный эффект и в зависимости от дозы либо не влияет на тревожное поведение, либо усиливает состояние тревожности. Хроническое лечебное введение иммуностимулятора ронколейкина тревожно-депрессивным животным оказало анксиогенный и антидепрессивный эффект.

*Выводы.* Независимость изменений уровня тревожности и депрессии под влиянием одних и тех же воздействий позволяет сделать вывод,

что тревога и депрессия, формируемые в результате действия хронического социального стресса, являются независимыми заболеваниями, требующими самостоятельной фармакологической коррекции.

*Литература:*

1. Kudryavtseva, N.N., Avgustinovich, D.F., 1998. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC). *Aggr. Behav.* 24:271–286.
2. Kudryavtseva, N.N., Avgustinovich, D.F., Bondar, N.P., Tenditnik, M.V., Kovalenko, I.L., 2008. An experimental approach to the study of psychotropic drug effects under simulated clinical conditions. *Curr. Drug Met.* 9(4):352–360.

Галямина Анна Георгиевна  
E-mail: galyamina@bionet.nsc.ru

## **Оценка психоэмоционального состояния студентов-медиков. Поиск путей профилактики стресса во время учебы в вузе**

Г.Р. Гизатуллина, О.А. Залата

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

Поиск новых методов профилактики расстройств в эмоциональной сфере молодых людей является достаточно актуальным в связи с напряженным графиком учебы в медицинском вузе, нарастающими темпами информационных потоков и скоростью их переработки, имеющих место у студенческой молодежи. На протяжении 4-х лет на базе лаборатории клинической физиологии и экологических рисков кафедры нормальной физиологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского выполняются инициативные НИРС научного студенческого общества «Нейропсихофизиологические подходы к исследованию функций организма у студентов», «Исследование адаптации функций организма человека при различных сенсорных влияниях». В их задачи входит исследование особенностей биоэлектрической активности головного мозга у студентов при разных сенсорных влияниях [1]. Вторым направлением этих работ является мониторинг показателей психоэмоциональных характеристик личности студентов-медиков.

Целью такого рода психодиагностики является определение реактивности тревожности, самочувствия, активности и настроения студентов в условиях моделирования психосенсорного воздействия эмоционально значимых стимулов (музыка разных направлений, видео-сюжеты разного содержания, молитвы разных конфессий), изучение роли физической активности для профилактики стресса.

С соблюдением всех биоэтических норм протестированы студен-

ты-медики ( $n=321$ ), средний возраст –  $19,4 \pm 2,3$  лет. Для оценки уровня тревожности (личностной и ситуационной) использовали тест-опросник Спилбергера-Ханина, для определения эмоционального состояния (самочувствия, активности, настроения) – опросник САН. В серии экспериментов волонтерам предъявляли музыкальные фрагменты (классическая, рок, клубная, попмузыка); демонстрировали индифферентные видеоролики и видеосюжеты интернет-сервиса YouTube, содержащие кадры жестокости и насилия; предлагали к прослушиванию мусульманскую и христианскую молитвы; сравнивали психоэмоциональные характеристики у студентов с разным уровнем физической нагрузки. Статистический анализ данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики, программа «Statistica 8,0».

Установили, что прослушивание наиболее распространенных среди молодых людей стилей музыки не демонстрировало негативного влияния на такие свойства личности, как тревожность и эмоциональные характеристики ( $p > 0,05$ ). Оценка ситуативной тревожности (СТ) студентов после просмотра видеосюжетов на уровне тенденции обнаружила повышение этого показателя по сравнению с исходным уровнем. После предъявления субъектам эксперимента аудиофрагментов молитв было установлено увеличение количества лиц с высоким уровнем СТ с 3 до 9%. Значения по тесту САН на уровне тенденции ( $0,07 < p < 0,08$ ) обнаружили снижение показателей самочувствия и активности, но улучшение настроения по отношению к исходным величинам. Студенты со сниженной физической активностью были более личностно тревожны ( $p = 0,0001$ ) и менее активны ( $p = 0,01$ ), чем их сверстники с обычным режимом занятий физической культурой.

Таким образом, среди наиболее часто используемых студентами в период досуга сенсорных раздражителей, с целью снижения риска развития стрессовых ситуаций во время учебы может быть рекомендовано прослушивание музыки. Следует с осторожностью относиться к популяризации прослушивания с помощью гаджетов молитв и просмотру видеоклипов, содержащих негативный контент. Особое внимание в направлении профилактики стресса следует уделить регулярным занятиям физической культурой.

#### *Литература:*

1. Залата О.А., Турчина В.В. Особенности биоэлектрической активности мозга студентов медиков при предъявлении разных сенсорных нагрузок // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2016. Т. 6, № 1. С. 8–13.

*Гизатуллина Гульнара Рустемовна  
E-mail: flowerofpomegranate@gmail.com*

## **Перспективы использования лабораторных приматов, различающихся по поведению, для изучения индивидуальных особенностей стресс-реакции адаптивных систем организма, возможных патологических последствий и способов их предотвращения**

Н.Д. Гончарова

*Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи*

Изучение индивидуальных особенностей реакции организма на стрессовое воздействие, возможных патологических последствий и способов их предотвращения чрезвычайно актуально в настоящее время в связи с возникновением и развитием персонализированной медицины. В ответ на стрессовые воздействия, приводящие к нарушению гомеостаза, в организме активизируются специализированные адаптивные системы, приводящие к восстановлению нарушенного гомеостаза и противодействующие его дальнейшему нарушению. Одной из ключевых адаптивных систем является нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС), для которой характерны не только высокая чувствительность к стрессовым факторам, но и саморегуляция активности по принципу отрицательной обратной связи. Продолжительные или чрезмерно сильные стрессовые воздействия, а также нарушения в функционировании ГГАС, обусловленные старением, различными заболеваниями, приемом некоторых лекарств и др., могут привести к неадекватной реакции ГГАС на стрессовое воздействие, в частности, могут сопровождаться ее продолжительной активацией. Это, в свою очередь, может приводить к различной стресс-зависимой патологии (сердечно-сосудистым расстройствам и их осложнениям, сахарному диабету 2-го типа, психическим расстройствам, остеопении и др.), частота которой резко увеличивается при старении организма. Чтобы предотвратить развитие постстрессового синдрома важно знать индивидуальные особенности функционирования ГГАС, в том числе в разные возрастные периоды, располагать критериями, которые позволяли бы выделить лиц, наиболее уязвимых к стрессовому воздействию и развитию стресс-зависимой патологии. Перспективным подходом в этом направлении являются исследования, проводимые в эксперименте на здоровых лабораторных приматах – лабораторном двойнике человека, различающихся по адаптивному поведению. Этот подход развивается в нашей лаборатории, а также ряде других приматологических центрах.

*Целью настоящего исследования* явилось изучение индивидуальных особенностей реакции ГГАС на острое психоземotionalное стрессовое воздействие (ограничение подвижности, ОCB) в разные возрастные периоды на модели молодых и старых физически здоровых самок *Macaca mulatta* с депрессивноподобным и беспокойным поведением (DAB), с одной стороны, и здоровым стандартным адаптивным поведением (SB) – с другой.

В результате проведенных исследований не было выявлено значимых



межгрупповых различий в реакции ГАС на ОСВ у молодых животных. При старении обезьяны со SB демонстрировали сниженный ответ АСТН на ОСВ, в то время как обезьяны с DAB – его увеличение. Старые животные с DAB в ответ на ОСВ показывали наиболее выраженные расстройства в реакции ГАС, такие как самые высокие уровни АКТГ, самые низкие концентрации дегидроэпиандростерона сульфата (DHEAS), сниженные уровни кортизола (F) и самые высокие значения соотношения молярных концентраций F к DHEAS (F/DHEAS). Соотношение F/DHEAS положительно коррелировало с концентрацией малонового диальдегида в эритроцитах; малоновый диальдегид, как известно, рассматривается в качестве важного биомаркера оксидативного стресса.

Таким образом, полученные данные позволяют нам рассматривать старых самок макак-резус с DAB как индивидов с наибольшей уязвимостью к негативным эффектам ОСВ. Кроме того, депрессивноподобное и беспокойное поведение старых приматов в условиях мягкого/умеренного стресса наряду со сниженной концентрацией DHEAS в плазме крови и возросшими значениями соотношения F/DHEAS могут быть использованы для идентификации индивидов с повышенной уязвимостью к ОСВ, ускоренному старению, а также их персонализированного лечения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-04-07896).

*Гончарова Надежда Дмитриевна  
E-mail: ndgoncharova@mail.ru*

## **Пространственная организация возможных путей серотонинергической иннервации базальных ганглиев ядрами шва**

**А.И. Горбачевская**

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

Установлено, что серотонин, вырабатываемый в ядрах шва, вовлечён в регуляцию ответов организма на неконтролируемые стрессорные стимулы и в патофизиологию депрессии [Heller, 2016; Jasinska et al., 2012]. Ядра шва, локализованные вдоль средней линии от продолговатого до среднего мозга, подразделяются на дорсальное и, расположенное более вентрально, центральное верхнее ядро. Известно, что серотонин играет важную роль как нейромедиатор в базальных ганглиях, проекциями с которыми связано преимущественно дорсальное ядро шва. При изучении связей между ядрами шва и базальными ганглиями, в основном обращали внимание только на наличие связей, не детализируя как проекции пространственно организованы. Актуальность изучения пространственной организации проекций между дорсальным ядром шва и подструктурами

базальных ганглиев не вызывает сомнения, поскольку, как и базальные ганглии, дорсальное ядро шва гетерогенно по функциональным характеристикам. В нём выделены дорсальная, вентральная и вентролатеральная части, вовлечённые в осуществление разных функций [Jasinska et al., 2012]. Методом ретроградного аксонного транспорта у собаки была исследована пространственная организация проекций между отдельными частями дорсального ядра шва и функционально различными сегментами структур базальных ганглиев. К ним в последнее время кроме стриатума и паллидума причисляют и нижележащие структуры ствола мозга (неопределённую зону, педункулопонтинное ядро, глубокое мезенцефалическое ядро), которые имеют с базальными ганглиями значительные проекции, вовлечены в общие с ними функции и в патогенез общих неврологических заболеваний. Установлено, что дорсальная часть дорсального ядра шва, которая участвует в реализации эмоционального поведения, проецируется на лимбические области структур базальных ганглиев (вентральный паллидум, вентромедиальные области хвостатого ядра и скорлупы, прилежащее ядро). Проекции от вентральной части дорсального ядра шва, вовлечённые в осуществление моторных и когнитивных функций, направлены на моторное глубокое мезенцефалическое ядро, а от дорсальной части – кроме проекций на это ядро, также и на моторную медиальную диффузную часть педункулопонтинного ядра. Проекционные волокна нейронов вентролатеральной части дорсального ядра шва, принимающей участие в поведенческих ответах, связанных со стрессорными стимулами, и служащей мишенью для лечения болезней, связанных со стрессом, включая депрессию, достигают все части педункулопонтинного ядра, в том числе и медиальную область диффузной его части, а также и энтопедункулярное ядро. Полученные данные о пространственной организации возможных путей серотонинергической иннервации различными частями дорсального ядра шва функционально различных сегментов базальных ганглиев могут быть полезны при уточнении места дисфункции в нервном круге, вовлечённом в патофизиологию болезней, связанных со стрессом, и при выборе более адекватной мишени для лечения.

*Литература:*

1. Heller A.S. Cortical-subcortical interactions in depression: from animal models to human psychopathology. *Frontiers in systems neurosci.* 2016. V.10. article 20. P. 1–10.
2. Jasinska A.J., Lowry C.A., Burmeister M. Serotonin transporter gene, stress and raphe-raphé interactions: a molecular mechanism of depression. *Trends in neurosci.* 2012. V.35. №7. P. 395–402.

*Горбачевская Алла Ивановна  
E-mail: aig@infran.ru*

## **Влияние звуковой стимуляции на активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии**

Е.Л. Горбачёва<sup>1</sup>, Л.С. Никитина<sup>1,2</sup>

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

В настоящее время показано, что крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) характеризуются повышенной реактивностью периферического звена гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в ответ на звуковой стимул по сравнению с крысами линии Вистар (Ракицкая и др., 1990). Целью данной работы являлось оценить влияние звуковой стимуляции на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс линии КМ.

Показано, что у крыс линии КМ концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови значительно повышалась непосредственно на клонико-тонической стадии судорожного припадка по сравнению с контролем. Через 1 час после судорожного припадка уровень АКТГ у крыс линии КМ возвращался к контрольным значениям и оставался на том же уровне в течение 24 часов. Уровень кортикостерона в сыворотке крови у крыс линии КМ повышался через 1 час после судорожного припадка и оставался на повышенном уровне в течение 24 часов.

При этом у крыс линии КМ на клонико-тонической стадии припадка была отмечена транслокация кортиколиберин-иммунопозитивного вещества в периваскулярную область наружной зоны срединного возвышения (НЗСВ), что указывает на интенсификацию секреции кортиколиберина в порталный кровоток. Кроме того, у крыс линии КМ было показано снижение содержания вазопрессина в нейронах мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра (мчПВЯ) и повышение его содержания в волокнах НЗСВ на клонико-тонической стадии судорожного припадка. Через 1 час после судорожного припадка у крыс линии КМ в мчПВЯ содержание вазопрессина также оставалось пониженным по сравнению с контролем, при этом в НЗСВ его содержание вернулось к контрольным значениям. Через 24 часа у крыс линии КМ содержание вазопрессина в мчПВЯ не отличалось от контрольных значений, однако в НЗСВ уровень вазопрессина был повышен по сравнению с контролем. Различий в содержании ПОМК/АКТГ-иммунопозитивного вещества в аденогипофизе у крыс линии КМ ни на клонико-тонической стадии судорожного припадка, ни через 1 и 24 часа после его завершения выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о том, что аудиогенный судорожный припадок приводит к активации секреции кортиколиберина и вазопрессина нейронами гипоталамуса и АКТГ кортикотропоцитами аденогипофиза уже на ранних стадиях припадка, а также к длительной повышенной активности периферического звена гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, которая сохраняется в течение 24 часов после завершения судорожного припадка.

У крыс линии Вистар звуковая стимуляция с теми же параметрами в течение 60 секунд не привела к достоверным изменениям в концентрации АКТГ в крови.

Таким образом, вызванная звуковой стимуляцией секреция АКТГ у крыс линии КМ, по-видимому, отражает вовлеченность гипоталамо-гипофизарной системы в генерализацию возбуждения в мозге.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-04-00811).

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

### **Слабое статическое магнитное поле как фактор стресса, влияющий на транскрипционную активность у *Drosophila melanogaster***

С.А. Горохова<sup>1</sup>, А.В. Медведева<sup>1</sup>, Е.А. Никитина<sup>1,2</sup>, Е.В. Савватеева-Попова<sup>1</sup>

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

Изучение этиологии и патогенеза социально-значимых болезней – одна из актуальных проблем нейрологии и медицины. К социально-значимым болезням относятся нейродегенеративные заболевания (НДЗ) [например, болезнь Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП), Хантингтона (БХ)], а также делеционно-дупликационные синдромы. Как при спорадических, так и семейных случаях происходят изменения экспрессии большого числа генов, в первую очередь контролирующих функции актинового цитоскелета. Использование животных моделей дает возможность изучать механизмы функциональных нарушений, лежащих в основе этих заболеваний, а также разрабатывать терапевтические подходы. Удобной моделью для исследования связи между организацией генома и архитектурой хромосом, реализуемой в когнитивных нарушениях, является дрозофила. На развитие НДЗ, помимо индивидуальных особенностей генома, важное влияние оказывают стрессорные факторы внешней среды. В настоящее время социальную значимость обретает такая область знания, как магнитобиология. Магнитобиология рассматривает явления, которые сопровождают взаимодействие постоянных и переменных магнитных полей с биологическими системами на различных уровнях организации (молекулярном, клеточном, организменном). Нахождение в искаженном геомагнитном поле или в условиях ослабления естественного магнитного поля может приводить к вредным для здоровья эффектам.

В качестве материала исследования использовали следующие линии *Drosophila melanogaster*. Berlin – линия дикого типа. *agn<sup>ts3</sup>* – мутантная линия, дефектная по синтезу LIMK1. Мутация *agn<sup>ts3</sup>* локализована в пределах района 11В X-хромосомы дрозофилы, содержащего ген CG1848 для LIM-киназы 1, ключевого фермента ремоделирования актина; наруша-

ет оборонительное ольфакторное обучение, а также обучение и память при условно-рефлекторном подавлении ухаживания у самцов. В качестве стрессорного фактора применяли воздействие слабого статического магнитного поля (ССМП). Для ослабления магнитного поля Земли была изготовлена закрытая экранирующая цилиндрическая камера с крышкой, представляющая собой трубу длиной 40 см и диаметром 10 см, на которую в одну сторону намотаны несколько слоев аморфного магнитомягкого материала АМАГ-172 (коэффициент экранирования 35). Внутри камеры предусмотрена подставка из немагнитного материала, позволяющая устанавливать биологические объекты в центре экранирующей камеры. Для выяснения биохимических последствий стрессорного воздействия использовали иммунофлуоресцентный анализ распределения гистона H3, монометилированного по лизину 9 в клетках слюнных желез личинок дрозофилы.

Анализ модификации гистонов хромосом слюнных желез личинок дрозофилы двух линий – *Berlin* (линия дикого типа, контроль) и *agn<sup>ts3</sup>* (дефект гена *limk1*) показал, что в нормальных условиях у этих линий интенсивность окрашивания антителом к монометилированному гистону H3 низкая, что является показателем активной транскрипции генов. После воздействия слабого статического магнитного поля у обеих линий, особенно у мутанта *agn<sup>ts3</sup>* (дефект гена *limk1*), интенсивность окрашивания антителом к монометилированному гистону H3 значительно увеличивается, что свидетельствует о подавлении транскрипции в гипомагнитном поле.

Горохова Светлана Александровна  
E-mail: Svetlana.gorohowa@yandex.ru

## **Функциональное состояние тонкой кишки при хроническом стрессе**

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

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

Известно, что на фоне хронического стресса развиваются такие патологические состояния организма, как диабет 2-го типа, метаболический синдром, синдром раздраженного кишечника. Вместе с тем до настоящего времени вопрос о реакции гидролитических и транспортных систем тонкой кишки на хронический стресс остается малоизученным.

*Цель настоящей работы* заключалась в оценке влияния хронического умеренного стресса различной продолжительности на активность ряда пищеварительных ферментов, а также на состояние системы всасывания глюкозы в тонкой кишке.

*Материалы и методы.* Опыты проводились на крысах Вистар (самцы, 200–250 г), которых подвергали ежедневному 3-часовому ограничению

подвижности. Контролем служили интактные животные. Через 3, 10 и 16 дней после начала опытов со стрессом оценивалась способность тонкой кишки к всасыванию глюкозы у опытных и контрольных животных по средней скорости свободного потребления крысами раствора глюкозы (200 г/л). В те же сроки биохимическими методами определялись активности пищеварительных ферментов (мальтаза, глюкоамилаза, щелочная фосфатаза, аминоксипептидаза *M*) в слизистой оболочке различных отделов тонкой кишки, а также содержание транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов с использованием иммуногистохимии и конфокальной микроскопии.

*Результаты.* После трехдневного стрессорного воздействия у крыс была сниженной по сравнению с контролем масса тела и повышенной масса слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке. На этом сроке у крыс опытной группы наблюдалась также тенденция к повышению всасывания глюкозы в тонкой кишке и увеличению концентрации транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов. В слизистой оболочке тонкой кишки у крыс опытной группы были повышенными по сравнению с контролем активности ряда 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, аминоксипептидазы *M* – в тощей кишке через 10 и 16 дней.

*Заклучение.* Полученные результаты свидетельствуют о том, что некоторые функциональные характеристики тонкой кишки (масса слизистой оболочки, способность к транспорту глюкозы, активность ферментов карбогидразного пула) претерпевают выраженные изменения лишь в начальный период хронического умеренного стресса и в дальнейшем не отличаются от контроля, тогда как адаптация ферментов, участвующих в гидролизе белков и липидов, происходит в течение более продолжительного времени.

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

### **Физиологические основы связи стресс-индуцирующих регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией**

В.В. Гросу, доктор биологических наук, профессор, С.В. Гросу, клинический секундариянт

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

Исследования последних лет убедительно доказывают прогностическую значимость вариабельности артериального давления в плане пора-

жения органов мишеней под влиянием артериальной гипертензии (АГ), повышение риска осложнений АГ – инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смертности. В то же время причинные факторы, обуславливающие нарушения суточного ритма артериальной гипертензии, остаются неуточненными, в связи с чем ограничены возможности коррекции этих изменений.

Имеются данные о повышенной активности симпато-адреналовой системы в ночное время у пациентов с нарушенным суточным профилем артериального давления. Одним из возможных факторов, определяющих нарушение суточной вариабельности АД, может быть изменение соотношения тонуса различных отделов автономной нервной системы, регулирующей контур гемодинамических параметров, в том числе уровень АД. Это положение подтверждает давно известный в клинической практике феномен преобладания гиперкинетического типа циркуляции кровообращения у больных на ранних стадиях гипертонической болезни. Кроме этого показана связь нарушения суточного ритма АД и величины сердечного индекса. Для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в настоящее время широко применяется метод спектрального анализа вариабельности ритма сердца. Однако в клинической практике эта методика не находит широкого применения в связи с методическими сложностями, возникающими при исследовании пациентов с сочетанной кардиологической патологией: гипертонической болезнью, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца и т.д. В связи с этим особый интерес представляет изучение особенностей вегетативной регуляции АД у больных артериальной гипертензией молодого возраста с непродолжительным анамнезом заболевания.

*Целью исследования* явилось изучение особенностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы с помощью анализа вариабельности работы сердца у больных с артериальной гипертензией с нарушениями суточного профиля АД.

*Материалы и методы.* В исследование были включены 52 больных с артериальной гипертензией, которые были разделены на 2 группы, различающиеся по приему антигипертензивных препаратов – 1-ую группу составили 26 больных, 2-ую группу – 26 больных соответственно (средний возраст – 17 лет). Антигипертензивная терапия на момент исследования больных отменялась. Суточное мониторирование АД проводилось с помощью бифункционального монитора и программного обеспечения «Siemens». Процедура суточного мониторирования начиналась в период с 10 утра и продолжалась не менее 24 часов. При определении величины суточного индекса АД использовались индивидуальные временные рамки «день–ночь». Проводили временной и частотный анализ вариабельности сердечного ритма: рассчитывались общая мощность спектра, абсолютные значения мощности очень низкочастотных ( $ОНЧ < 0,04 Гц$ ), низкочастотных ( $НЧ: 0,04–0,15 Гц$ ) и высокочастотных ( $ВЧ: 0,15–0,64 Гц$ ) колебаний, нормализованные показатели мощности НЧ- и ВЧ-колебаний, отношение  $НЧ/ВЧ$ ,  $SDNN$  – стандартное отклонение продолжительности интервала

R–R; pNN50 – процент последовательных пар интервалов, отличающихся по продолжительности более чем на 50 мс; rMSSD – среднеквадратичное отклонение величины разности длительностей последовательных интервалов R–R. Состояние центральной гемодинамики изучалось с помощью эхокардиографического исследования по модифицированному методу Симпсона. Статистический анализ включал критерий *t*-Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона, математические расчеты проводили при помощи пакета программы «Statistical Package for the Social Science».

*Результаты и обсуждение.* При сравнении параметров ВРС в 1-й и во 2-й группах выявлено снижение общей мощности спектра у больных АГ. У них же отмечалось относительное преобладание низкочастотных колебаний, не достигавших уровня достоверности. У пациентов с нормальным суточным ритмом АД в обеих основных группах все параметры ВРС характеризовались достоверной циркадной ритмичностью. У нон-дипперов 1-й группы суточные колебания были достоверными только в области высоких частот, у нон-дипперов 2-й группы – достоверные суточные колебания активности автономной нервной системы отсутствовали. Таким образом, у нон-дипперов независимо от уровня АД наблюдается существенное ослабление естественной циркадной ритмичности активности автономной нервной системы. При сравнении параметров ВРС в 1-й группе выявлены следующие особенности: в подгруппе нон-дипперов отмечалось увеличение мощности колебаний в области НЧ (нормализованный показатель в ночное время и в целом за сутки), снижение мощности колебаний в области ВЧ (абсолютный и нормализованный показатели в ночное время) снижение ночных значений pNN50 и rMSSD. Индекс НЧ/ВЧ, характеризующий соотношение активности симпатической и парасимпатической нервной системы, был достоверно большим в подгруппе нон-дипперов в ночное время. В отличие от больных АГ у здоровых лиц в подгруппе нон-дипперов особенностей ВРС не выявлено.

*Выводы:* На основании полученных данных, следует отметить, что больные АГ с недостаточным ночным снижением АД в отличие от здоровых лиц характеризуются повышенной активностью симпатической нервной системы как в ночное время, так и в целом за сутки (по сравнению с дипперами); кроме того, у них наблюдается недостаточное повышение активности парасимпатической нервной системы в ночное время. Нарушение суточного профиля АД по типу нон-диппер проявляется на самых ранних стадиях гипертонической болезни и в это время не зависит от тяжести заболевания, давности и возраста пациента, а также от типа центральной гемодинамики, что может указывать на первичность дисфункции автономной нервной системы при нарушении суточного ритма АД.

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



## **Нарушение клеточных делений как следствие стресс-реакции у животных: пример домового мыши (*Mus musculus* L.)**

Е.В. Даев

*Кафедра генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург*

Основными неспецифическими проявлениями стресс-реакции у вышших животных на организменном уровне (в ее классическом понимании по Г. Селье) считают активацию гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса, подавление иммунитета и репродукции.

Выявление неспецифических внутриклеточных реакций в ответ на различные внешние воздействия привело к распространению понятия «стресс» на клеточный, и даже на геномный уровень. При этом изучению взаимосвязи организменного, клеточного и геномного стресса уделяется мало внимания.

На модели ольфакторных стрессовых воздействий у домового мыши показано, что организменные проявления стресс-реакции, такие как иммуносупрессия и подавление репродукции, связаны с дестабилизацией генома соматических и половых клеток в жизненно-важных органах, таких как костный мозг и семенники. Возрастание частоты нарушений в половых и соматических клетках на хромосомном уровне можно рассматривать как механизм, нарушающий функциональную активность органов-мишеней, следствием чего является подавление работы системы иммунитета и процессов воспроизводства (Daev et al., 2012).

На линиях крыс исследователями получены данные о влиянии стрессоров на работу генетического аппарата клеток некоторых зон головного мозга. Например, показано изменение активности генома пирамидных нейронов в поле СА3 гиппокампа, связанное с конформацией хроматина и эпигенетическими изменениями гистонов H3 и H4 (Вайдо и др. 2009; Дюжикова и др., 2015). Это позволяет говорить о возможном механизме формирования длительных нейроэндокринных сдвигов и постстрессорных расстройств поведения и психики (Дюжикова и др., 2015).

Можно считать, что эпигенетические изменения и дестабилизация генома клеток-мишеней у животных, индуцированные различными стрессорами, являются неотъемлемым признаком «общего адаптационного синдрома», т.е. стресса.

### *Литература:*

1. Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Соколова Н.Е., Вшивцева В.В., Савенко Ю.Н. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса // Генетика. – 2009. – Т. 45, No 3. – С. 342–348.
2. Daev E.V., Glinin T.S., Dukelskaya A.V. Pheromones and adaptive bystander-mutagenesis in mice In: Radiobiology and Environmental Security (Eds., C. E. Mothersill, V. Korogodina, C. B. Seymour), 2012. Dordrecht (Netherlands): Springer. P. 153–162.
3. Дюжикова Н.А., Скоморохова Е.Б., Вайдо А.И. Эпигенетические механизмы фор-

мирования постстрессорных состояний // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 45. № 1. С.47–74.

Работа поддержана грантом РФФИ №16-04-00678 и грантом Президента РФ НШ-9513-2016.4.

Давев Евгений Владиславович  
E-mail: mouse\_gene@mail.ru

## **Гипоталамическая лептиновая система как мишень для коррекции ожирения и других метаболических расстройств**

К.В. Деркач, Н.Е. Басова, А.О. Шпаков

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

Адипокин лептин представляет собой полипептидный гормон, который вырабатывается адипоцитами и затем поступает в мозг через гематоэнцефалический барьер путем рецептор-опосредуемого эндоцитоза. Несмотря на то, что лептиновые рецепторы выявлены в различных отделах мозга, основной его мишенью являются гипоталамические нейроны. Гипоталамическая лептиновая система играет определяющую роль в регуляции аппетита, периферического энергетического гомеостаза, инсулиновой чувствительности, а также вовлечена в контроль функций гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гонадной и надпочечниковой систем. Снижение функциональной активности лептиновой системы и нарушение ее взаимодействия с другими гипоталамическими системами приводят к ряду метаболических и эндокринных расстройств, в том числе к ожирению и метаболическому синдрому.

Молекулярные механизмы действия лептина на гипоталамические нейроны включают его специфическое связывание с лептиновыми рецепторами OBRb, что приводит к активации нерецепторной тирозинкиназы JAK2, которая осуществляет тирозиновое фосфорилирование цитоплазматических доменов OBRb. Результатом этого является фосфорилирование транскрипционных факторов STAT3 и STAT5, а также тирозиновое фосфорилирование белков, субстратов инсулинового рецептора (IRS), что ведет к их активации и стимуляции 3-фосфоинозитидных путей. Снижение активности рецепторов OBRb и нижележащих звеньев лептиновой сигнальной системы становится причиной центральной лептиновой резистентности и ведет к нарушению функционального взаимодействия лептиновой системы с другими гипоталамическими системами. Вследствие этого разработка новых подходов для эффективного восстановления активности лептиновой системы в гипоталамусе является одним из перспективных подходов для лечения и профилактики метаболических и эндокринных расстройств. Среди таких подходов наибольший интерес

представляют: (1) применение укороченных пептидных аналогов лептина с повышенной проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер, (2) использование интраназального способа доставки лептина и его аналогов, что обеспечивает повышение его концентрации в ЦНС, (3) использование селективных ингибиторов протеинфосфотириозинфосфатазы *1B*, что предотвращает вызываемое этой фосфатазой дефосфорилирование компонентов лептинового сигналинга и усиливает, таким образом, трансдукцию лептинового сигнала, (4) применение комплексной терапии, сочетающей лептин или его аналоги с регуляторами других гипоталамических сигнальных систем, которые функционально взаимодействуют с лептиновой системой и потенцируют действие лептина на клетки-мишени. Еще один подход включает разработку низкомолекулярных шаперонов, которые способны проникать внутрь гипоталамических нейронов, взаимодействовать там с «незрелыми» формами рецептора OBRb, стабилизировать их активную конформацию и обеспечивать транслокацию комплексов рецептор-шаперон в плазматическую мембрану, где они становятся доступными для эффективного взаимодействия с лептином.

Работа поддержана РНФ (проект № 16-15-10388).

*Деркач Кура Викторовна*  
E-mail: [derkach\\_k@list.ru](mailto:derkach_k@list.ru)

## **Глутаматергическая регуляция индуцированных стрессом поведенческих реакций**

Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>, В.В. Булыгина<sup>1</sup>, Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, Е.В. Сухарева<sup>1,2</sup>, У.С. Дрозд<sup>1,2</sup>, Г.Т. Шишкина<sup>1</sup>, Д.А. Ланшаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск

Глутаматергическая нейротрансмиссия привлекает все возрастающее внимание исследователей как ключевая участница индуцируемых стрессом психопатологических процессов, а также в качестве перспективной мишени для их коррекции. С помощью оптогенетического повышения разрядной активности глутаматергических нейронов дорзального гиппокампа нами обнаружено вовлечение этих нейронов в психо-поведенческие ответы на острый стресс. В этих опытах, в пирамидных нейронах области CA1 дорзального гиппокампа взрослых крыс экспрессировали каналородопсин ChR2 в составе аденоассоциированного вирусного вектора, что обеспечивало возможность активировать эти нейроны синим светом [1] в условиях тестирования животных на депрессивно-подобное поведение (tail suspension test). Во время теста, животные получали 1-минутные сеансы оптической стимуляции (световые периоды), разделенные интер-

валами в 1 минуту без стимуляции (темные периоды). Во время «темных периодов» теста продолжительность неподвижности, показателя депрессивно-подобного состояния, крыс с ChR2 была такой же, как у контрольных животных, в CA1 которых экспрессировали вектор без последовательности для светочувствительного канала. Освещение области CA1 не влияло на поведение контрольных крыс, но увеличивало неподвижность животных, экспрессирующих ChR2. Во время «световых периодов» теста, продолжительность неподвижности была значительно большей у животных, экспрессирующих ChR2, по сравнению с контрольными особями, т.е. активация этих глутаматергических нейронов способствует проявлению депрессивно-подобного поведения. Эти нейроны гиппокампа активируются в стрессорных условиях теста на депрессивно-подобное поведение [3], а также при действии на эти нейроны гормонов стресса [2]. Оптостимуляция этих нейронов *in vivo* повышала в них иммунореактивность белка раннего ответа c-Fos, свидетельствовавшей об их активации, а также белка Bcl-xL, увеличение уровня которого в гиппокампе ассоциируется с психоэмоциональной устойчивостью к стрессу [3]. Изменение экспрессии этих маркеров активации нейронов имеет динамический характер. Через 2 часа после завершения стрессорного и светового воздействий у животных, экспрессирующих ChR2, как и во время теста, уровень иммунореактивности c-Fos был повышен по сравнению с контролем в CA1 гиппокампа, а также в дорсальных слоях префронтальной коры. У фоточувствительных животных, иммунореактивность Bcl-xL была снижена по сравнению с контролем в CA1, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа. Очевидно, что стимуляция пирамидных нейронов гиппокампа, вызывающая депрессивно-подобное поведение, ассоциирована со специфической активацией глутаматергических нейронов CA1 гиппокампа и префронтальной коры, которая в постстрессорный период приводит, однако, к снижению экспрессии нейротропного белка Bcl-xL в гиппокампе. Важная роль глутаматергической нейротрансмиссии в психоэмоциональных ответах на стресс подкрепляется эффектами кетамина – блокатора NMDA-рецепторов глутамата, на экспрессию в головном мозге генов и психоэмоциональное поведение.

#### *Литература:*

1. Lanshakov D.A., Drozd U.S., Dygalo N.N. Optogenetic stimulation increases level of antiapoptotic protein Bcl-xL in neurons. *Biochemistry (Mosc)*. 2017. 82: 340–344.
2. Lanshakov D.A., Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Dexamethasone-induced acute excitotoxic cell death in the developing brain. *Neurobiol. Dis*. 2016. 91: 1–9.
3. Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Resistance to the development of stress-induced behavioral despair in the forced swim test associated with elevated hippocampal Bcl-xl expression. *Behav. Brain Res*. 2010. 213: 218–224.

Работа поддержана грантом РФФ 14-15-00115 и РФФИ 17-04-00587.

Дыгало Николай Николаевич  
E-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

## **Воздействие глюкокортикоидов и гипоксии в неонатальный период изменяет развитие центральных механизмов стрессорного ответа**

Н.Н. Дыгало, П.Н. Меньшанов, Д.А. Ланшаков, Е.В. Сухарева, А.В. Баннова, В.В. Булыгина, Г.Т. Шишкина, Т.С. Калинина

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (Лаборатория функциональной нейрогеномики); Новосибирский государственный университет; Новосибирск*

Воздействие глюкокортикоидов и гипоксии в критический период раннего онтогенеза способно оказывать глубокое влияние на развитие мозга и последующее поведение. Механизмы гормональных эффектов, хотя и не полностью поняты, могут включать повышенную транслокацию глюкокортикоидных рецепторов (GR) из цитоплазмы, в которой локализовались почти все неонатальные GR в условиях отсутствия экзогенных глюкокортикоидов, в ядра основных нейронов и ГАМК-ергических интернейронов развивающегося мозга, наблюдавшуюся в нашей работе. Введение крысам терапевтической дозы дексаметазона (DEX) индуцировало массивную транслокацию GR в ядра, в которых они регулируют экспрессию генов, отвечающих на глюкокортикоиды. В неонатальном гиппокампе через 6 часов после введения DEX в наших экспериментах изменялись уровни транскриптов более чем сотни генов. Ряд изменившихся экспрессии генов, включающих IL-33, Kruppel-подобный фактор 9 и FKBP5, связаны с регуляцией развития центральной нервной системы. В дополнение к влиянию на экспрессию про- и анти-апоптозных генов, DEX индуцировал гибель клеток путем активации нейронов, высвобождающих эксайтотоксический нейротрансмиттер глутамат [1]. В мозге новорожденных крысят обнаружено также взаимодействие гипоксии и глюкокортикоидов на экспрессии GR, антиапоптозного белка Bcl-xL и исполнительной протеазы апоптоза каспазы-3. Введение DEX перед гипоксией предотвращало отрицательные поведенческие и нейрохимические эффекты, вызываемые этими воздействиями после их использования в обратном порядке [2]. В течение последующего после неонатального воздействия DEX онтогенеза, у животных наблюдается задержка прироста веса тела и формирования поведенческих реакций. Ювенильные животные демонстрировали аномальное защитное поведение в открытом пространстве и в ответ на незнакомые объекты. У них также были изменены в мозге уровни мРНК BDNF, Bcl-xL, GR и ключевого фермента синтеза катехоламинов тирозингидроксилазы (TH) как в базальных, так и в стрессорных условиях. У взрослых крыс, после неонатального воздействия DEX, увеличен базальный уровень мРНК BDNF в гиппокампе, а в ответ на стресс принудительного плавания наблюдалось более выраженное снижение экспрессии этого нейротрофина. Неонатально вводимый DEX увеличивал уровни мРНК TH в мозге взрослых животных и модифицировал ответ TH на стресс. В отличие от контрольных крыс, у которых экспрессия TH при стрессе увеличивалась, животные, получавшие неонатально DEX,

реагировали на стресс уменьшением экспрессии фермента. Неонатальный DEX также изменял экспрессию ключевого фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы-2 (TPH2), а также его реакцию на стресс. Базальный уровень мРНК TPH2 увеличивался в областях, содержащих дорсальное (DRN) и медианное (MRN) серотонинергические ядра. Однако при стрессе уровень этого транскрипта не изменялся в DRN, но значительно снижался в MRN. Одновременно с изменениями экспрессий важных регуляторов моноаминергической нейротрансмиссии (TH и TPH2), неонатально введенный DEX изменял депрессивно-подобное поведение взрослых крыс, которые демонстрировали в тесте принудительного плавания повышенную по сравнению с контролем активность на первых минутах теста. В целом, даже низкая терапевтическая доза DEX, используемая в педиатрии, способна вызывать длительные поведенческие и нейрохимические дисфункции.

*Литература:*

1. Lanshakov D.A., Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Dexamethasone-induced acute excitotoxic cell death in the developing brain. *Neurobiol. Dis.* 2016. 91: 1–9.
2. Menshanov P.N., Bannova A.V., Dygalo N.N. Anoxia ameliorates the dexamethasone-induced neurobehavioral alterations in the neonatal male rat pups. *Horm. Behav.* 2017. 87:122–128.

Работа поддержана грантами РФФИ № 17-04-00587; РАН № 0324-2016-0012 и 0324-2016-0013.

*Дыгало Николай Николаевич*  
E-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

**Десинхронизация эпигенетических процессов под влиянием длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия в головном мозге крыс с различной возбудимостью нервной системы**

Н.А. Дюжикова, М.Б. Павлова, Н.В. Ширяева, А.С. Левина, В.А. Пучкова, А.И. Вайдо

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

В основе стресс-зависимых психических заболеваний лежит рассогласование в работе разных отделов нервной системы, известное как синдром дезинтеграции. Особую актуальность в связи с этим приобретает сравнительное изучение лежащих в их основе молекулярно-клеточных, генетических и эпигенетических процессов в разных структурах мозга. Известно также, что важная роль в осуществлении пластических процессов в ЦНС и формировании патологии принадлежит функциональному состоянию нервной системы, основным параметром которого является возбудимость. На селективных линиях крыс с контрастной возбудимостью нервной системы создана модель, воспроизводящая в условиях длительного эмо-

ционально-болевого стрессорного воздействия ряд устойчивых нарушений: у низковозбудимой линии ВП – формирование депрессивноподобного состояния, рост возбудимости, агрессивности, нарушение пластических процессов, у высоковозбудимой НП – появление и сохранение компульсивных движений, что позволило использовать эти линии для исследования механизмов посттравматического стрессового (ПТСР) и компульсивного расстройств (КР) человека, в частности, эпигенетической дисфункции в структурах мозга патологического нервного контура этих заболеваний.

*Цель работы* – сравнительное изучение метилирования ДНК (содержания 5-метилцитозина и метилцитозинсвязывающего белка MeCP2) и метилирования гистона H3 по активаторному (H3K4me2–3) и репрессорному (H3K9me2) сайтам в медиальной префронтальной коре, гиппокампе и базолатеральной амигдале в разные сроки (24 часа, 2 недели, 2 месяца) после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия по К. Гехту у крыс двух линий ВП и НП, различающихся по возбудимости нервной системы с использованием методов иммуногистохимии.

Показано, что низкая возбудимость нервной системы крыс линии ВП определяет последовательное снижение под влиянием стресса содержания метилцитозин-связывающего белка и 5-метилцитозина в вентральном гиппокампе и префронтальной коре. В префронтальной коре происходит также устойчивое снижение содержания метилированных форм гистона H3, и H3K4 (до 2-х месяцев) и H3K9 (до 2-х недель). В амигдале через сутки после воздействия наблюдается взаимосвязанное изменение содержания метилированных форм гистона H3, снижение метилирования H3K4 и повышение метилирования H3K9, направленное на репрессию транскрипции. Высокая возбудимость нервной системы крыс линии НП опосредует в основном отставленные до 2-х месяцев эпигенетические изменения в исследуемых структурах мозга. В амигдале в одни и те же сроки происходит повышение метилирования ДНК и метилирования гистона H3K9, связанное с формированием гетерохроматина и сайленсингом генов. Выявлено, что длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие вызывает десинхронизацию эпигенетических процессов в префронтальной коре, гиппокампе и амигдале у животных обеих линий, что может лежать в основе постстрессорного синдрома дезинтеграции. При этом генетически детерминированный уровень возбудимости нервной системы определяет специфику aberrантных эпигенетических изменений, имеющих разную направленность и динамику в исследуемых структурах мозга, что отражает факторы риска развития постстрессорных патологических состояний, таких как ПТСР и КР.

*Дюжикова Наталья Алековна  
E-mail: dyuzhikova@mail.ru*

## **Адаптационные реакции, иммунный статус и содержание тяжелых металлов и стойких органических соединений в биосубстратах детей и матерей в городской среде**

Е.В. Евстафьева, А.Е. Слюсаренко, О.Б. Московчук, К.М. Московчук\*, Н.М. Овсянникова

*Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь; \*ЦРКБ Симферопольского района; Республика Крым*

Глобальная трансформация биосферы дает основание утверждать, что современный человек находится в условиях химического стресса, течение которого усугубляется воздействием комплекса факторов в городской среде. Для исследования адаптационных реакций наиболее уязвимых контингентов городского населения (дети, роженицы и их новорожденные) и возможной роли приоритетных химических загрязнителей (тяжелые металлы, стойкие органические соединения) выполнены исследования иммунного статуса иммуноферментным анализом и содержания тяжелых металлов (свинец, кадмий, цинк, медь, ртуть, магний, алюминий, марганец, железо, никель, молибден, ванадий) и пестицидов (ГХЦГ, ДДТ, ГХБ) в биологических субстратах организма (венозная и пуповинная кровь, плацента, волосы, грудное молоко) атомно-абсорбционной спектрометрией. По иммунным показателям определяли тип адаптационной реакции [1]. Посредством непараметрического корреляционного анализа по Спирмену устанавливали связь между показателями состояния иммунной системы и уровнем содержания металлов и пестицидов в биосубстратах.

Обследовано 85 детей и подростков в возрасте от 0 до 15 лет и 35 пар «мать-новорожденный» без отклонений в родоразрешении, проживающих в г. Симферополь и Симферопольском районе.

Выявлено, что по состоянию специфического клеточного звена иммунитета неудовлетворительная адаптация (декомпенсация и иммунодефициты разной степени) выявлены у 94–95%, а по состоянию неспецифического клеточного звена – около половины имели иммунодефицит, в то время как 33–45% обнаруживали состояние компенсаторного напряжения. Состояние гуморального иммунитета обнаруживало удовлетворительную адаптацию у 27% обследованных детей. Дефицит специфического клеточного звена иммунитета выявлен практически у всех родильниц. При этом посредством корреляционного анализа показан определенный вклад в наблюдаемый иммунный статус со стороны тяжелых металлов и пестицидов. Большей частью такие корреляции обнаружили показатели клеточного звена специфического иммунитета. Характер корреляционных связей практически во всех случаях носил обратный характер, исходя из чего можно заключить, что определяемые в настоящем исследовании пестициды и токсичные тяжелые металлы оказывали главным образом иммуносупрессивное действие, а, следовательно, вносили определенный вклад в выявленные адаптационные реакции.



#### *Литература:*

1. Крушевский В.Д., Базовкин П.С., Луговской С.П., Беднарик О.М., Ковальчук Т.А., Билецкий В.С., Билык Л.И., Гураль О.И., Гирин С.В., Данильчук О.В., Бондаарчук О.М., Полякова А.В., Кривошей Л.О., Комаров М.А. Способ количественного определения степени нарушения иммунного статуса у рабочих промышленных предприятий с неблагоприятной санитарно-промышленной и экологической ситуацией / Описание к декларационному патенту на изобретение. – Бюллетень №4. 2001.

*Евстафьева Елена Владимировна*

*E-mail: e.evstafeva@mail.ru*

### **Особенности лечения острых язв и эрозий желудочно-кишечного тракта, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами**

А.Л. Ефимов<sup>1,2</sup>, Б.В. Сигуа<sup>3</sup>, Д.С. Сахно<sup>3</sup>, Е.А. Захаров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; Санкт-Петербург

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в медицине. Одним из основных факторов, ограничивающих применение данных препаратов, является их побочное действие на желудочно-кишечный тракт. Клиническая значимость энтеропатии, индуцированной приемом НПВП, остается недооцененной.

Гастропротекция при использовании НПВП нашла адекватную фармакологическую коррекцию и обеспечивается преимущественно путем угнетения такого фактора агрессии, как желудочная секреция. Для этого используются ингибиторы протонной помпы и  $H_2$ -антигистаминные средства. Однако длительное угнетение желудочной секреции имеет также свои осложнения. НПВП могут вызывать язвы и у пациентов с ахлоргидрией. В этом случае заместительная терапия простагландинами (мизопростол), возможно, будет оптимальным решением для этой категории пациентов. Кроме того, были разработаны вещества, которые не являются простагландинами, но также оказывают протективное действие на слизистую оболочку. Одним из таких препаратов является ребамипид. Ребамипид стимулирует образование простагландинов, «очищает» слизистую от свободных радикалов. Тепренон относится к противоязвенным средствам, которые обеспечивают защиту слизистой путем активации белков теплового шока (HSP70) (Н. Satoh, К. Takeuchi, 2012). Тактика ведения пациентов, использующих НПВП, зависит от степени риска развития осложнений.

Механизмы, лежащие в основе энтеропатии, отличаются от патогенеза развития язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта,

возникающих вследствие приема НПВП. Широкое использование в клинической практике для гастропротекции эффективных антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы) может ухудшать течение НПВП-индуцированной энтеропатии, замыкая «порочный круг». Мизопро- стол продемонстрировал свою эффективность, однако его побочные эффекты (диарея, абдоминальные боли и др.) ограничивают его использование. Было также продемонстрировано позитивное действие ребамипида и тепренона. Коррекция дисбиоза может иметь положительный эффект для лечения и профилактики НПВП-индуцированной энтеропатии, особенно, когда предотвращается увеличение грамм-отрицательной микрофлоры (J.L. Wallace et al, 2013). Ряд исследований и экспериментальных работ продемонстрировали эффективность антибактериальной терапии, воздействующей на грамм-отрицательные бактерии. Однако и здесь есть свои ограничения ввиду развития устойчивых штаммов и других осложнений.

Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при острой активации ГГАС, в отличие от терапии глюкокортикоидами в фармакологических дозах, обладают универсальным гастропротективным действием, так как способны защищать слизистую оболочку желудка от воздействия ulcerогенных стимулов различной природы. Это оказывается особо значимым в ulcerогенных моделях, связанных с дефицитом простагландинов благодаря их компенсаторному взаимодействию в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка (Л.П. Филаретова и др., 2009).

Таким образом, лечебная тактика и профилактика НПВП-индуцированной энтеропатии существенно отличается от лечения поражений верхних отделов ЖКТ, вызванных приемом НПВП, при этом многие вопросы до сих пор остаются открытыми. Имеющиеся экспериментальные данные о гастропротективном действии глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе и в ответ на действие НПВП, требуют дальнейших клинических исследований.

*Ефимов Алексей Львович  
E-mail: aesp@mail.ru*

## **Влияние иммунизации крыс пептидом, производным второй внеклеточной петли 1В-серотонинового рецептора на поведенческие реакции**

О.А. Жарова, А.Л. Титов, Е.А. Шпакова, К.В. Деркач, А.О. Шпаков

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

Серотониновые рецепторы 1В-подтипа (5-HT<sub>1B</sub>R) играют важную роль в регуляции поведенческих реакций, цикла бодрствование-сон, а их на-

рушения приводят к развитию множества психических заболеваний, таких как депрессия, неврозы навязчивых состояний, мигрень. Для изучения роли 5-HT<sub>1B</sub>R в этиологии и патогенезе расстройств ЦНС необходимы адекватные модели на животных, в которых активность этих рецепторов изменена или блокирована. Нами для этого впервые была использована аутоиммунная модель на крысах, которую вызывали длительной, на протяжении года, многократной (8 инъекций) иммунизацией самцов крыс с помощью синтезированного нами БСА-конъюгированного пептида. Пептид QAKAEVVSEC(Acm)VVNTDHA (Acm – ацетамидометильная группа) по первичной структуре соответствовал участку 189–205 второй внеклеточной петли 5-HT<sub>1B</sub>R, которая отвечает за первичное узнавание молекулы серотонина и в дальнейшем обеспечивает транслокацию этого нейромедиатора в высокоаффинный лигандсвязывающий сайт, локализованный в трансмембранном канале рецептора. Иммунизацию оценивали с помощью полуколичественной оценки титра антител методом ИФА. Поведенческие реакции крыс оценивали в Х-образном лабиринте через 6 и 12 месяцев после первой иммунизации, оценивая количество переходов из одной темной зоны в другую, количество стоек и количество и длительность выглядываний из темной зоны. Каждое животное помещали в затемненную секцию и наблюдали за ним в течение 5 минут. Через 6 месяцев после первой иммунизации по количеству переходов, стоек и выглядываний из темной зоны различий в поведении иммунизированных крыс и контрольных животных выявлено не было. Лишь одна иммунизированная крыса, имеющая высокий титр антител, отличалась более активным поведением. Через 12 месяцев иммунизированные крысы были более активными, чем контрольные животные. В отличие от последних, иммунизированные крысы совершали активные переходы из одной темной зоны в другую, характеризовались достоверно более высоким числом стоек и выглядываний из темной зоны, а также активно двигались без замираний ( $P < 0.05$ ).

Полученные данные указывают на то, что иммунизация крыс пептидом 189–205, соответствующим второй внеклеточной петле 5-HT<sub>1B</sub>R, приводила к повышению двигательной и исследовательской активности у крыс, что свидетельствует о снижении, в сравнении с контролем, уровня тревожности у этой группы животных. Поскольку у крыс с изученной аутоиммунной моделью меняются связывающие характеристики и функциональная активность 5-HT<sub>1B</sub>R, выявленные изменения в поведении животных указывают на прямую взаимосвязь между активностью 5-HT<sub>1B</sub>R-зависимых путей и развитием депрессии, а разработанная нами модель может быть успешно применена для изучения роли 5-HT<sub>1B</sub>R в контроле поведенческих реакций.

Жарова Ольга Алексеевна  
E-mail: Ozharova2009@gmail.com

## **Активная стратегия поведения – фактор риска выученной беспомощности в результате неконтролируемого стресса**

Д.А. Жуков

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

Стресс становится хроническим, если воздействие, вызывающее стресс (стрессор), производится в неконтролируемых условиях. Неконтролируемым является любое воздействие, если выполняется хотя бы одно из следующих условий: 1) организм не может приспособиться к стрессору; 2) животное или человек не может избежать или избавиться от стрессора; 3) невозможно предсказать появление стрессора. Неконтролируемый стресс вызывает многочисленные болезненные изменения в организме. Состояние животных, подвергнутых неконтролируемому стрессу, названо выученной беспомощностью, поскольку характеризуется моторным, когнитивным и аффективным дефицитом. Выученная беспомощность рассматривается как одна из моделей депрессивных расстройств человека, для которых характерна та же триада симптомов.

Среди экспериментальных животных, у которых вызывают неконтролируемый стресс, какая-то их часть оказывается устойчивой к данному воздействию. Стресс-резистентность может быть обусловлена различными индивидуальными особенностями. Одним из факторов, влияющих на устойчивость организма к неконтролируемому стрессу, является врождённая стратегия поведения.

В наших экспериментах, перед тем как подвергать крыс неконтролируемому воздействию, мы определяли их стратегию поведения на аверсивную стимуляцию (раздражение лап электрическим током). Выделяли две группы животных: тех, кто предпочитал затаиваться (пассивная стратегия поведения), и тех, кто демонстрировал высокую моторную активность (активная стратегия поведения). Мы использовали как отбор двух групп животных из популяции аутбредных крыс Вистар, так и генетически селектированных крыс по высокой и низкой скорости выработки условного рефлекса активного избегания в челночной камере.

В наших экспериментах с различными типами неконтролируемого стресса была выявлена общая закономерность: выученная беспомощность формировалась у животных с активной стратегией поведения. У животных с пассивной стратегией поведения отмечалась повышенная тревога, активация гипоталамо-адренокортикальной системы и ряд других физиологических изменений, но выученной беспомощности не было выявлено. В докладе обсуждаются эти результаты и возможные механизмы, обеспечивающие стресс-резистентность животных с пассивной стратегией поведения.

*Жуков Дмитрий Анатольевич  
E-mail: dazhukov0@gmail.com*

## **Эффекты окситоцина зависят от модальности стрессорного воздействия и врождённой стратегии поведения животных**

Д.А. Жуков, Н.А. Огиенко, Е.П. Виноградова

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

Стрессорные воздействия можно условно разделить на два типа: физические и эмоциональные. Среди эмоциональных стрессоров особое место занимает «социальный стресс». Этот вид стрессорного воздействия играет значительную роль в жизни большинства видов животных, имеющих сложноорганизованную социальную структуру, а также у человека. Для лечения постстрессорных тревожных и депрессивных расстройств используют как анксиолитики, так и антидепрессанты. Ранее нами было показано, что антидепрессанты оказывают различное влияние на стресс-индуцированное депрессивно-подобное состояние крыс с активной и пассивной стратегией поведения. Можно предположить, что и влияние анксиолитиков может зависеть от стратегии поведения. В настоящее время широко изучается действие пептида окситоцина, обладающего, как показывают многочисленные исследования, анксиолитическими свойствами. Вещества, снижающие уровень тревожности, могут предотвращать развитие стресс-индуцированных заболеваний. Таким образом, целью нашего исследования было изучение влияния стресса разной модальности на животных с разной стратегией поведения, а также изучение влияния интраназального введения окситоцина на последствия острого социального и физического стресса.

Исследование проводилось на крысах Вистар ( $n=80$ ). На первом этапе исследования было проведено определение типа стратегии поведения животных – активной либо пассивной. Кроме того, проводили ряд поведенческих тестов: приподнятый крестообразный лабиринт, тест экстраполяционного избавления, выработка условного рефлекса пассивного избегания, тест Порсолта, тест на агедонию (динамика потребления сахарозы). После окончания тестирования на втором этапе эксперимента животные подвергались процедуре стрессирования, при предварительном интраназальном введении окситоцина (0.25 ME на крысу в 50 мкл раствора). Контрольная группа получала физиологический раствор. Физический стресс вызывали 20-минутной иммобилизацией в пластиковом пенале. Эмоциональный стресс вызывали ссаживанием крыс из двух клеток в одну на один час. Через четыре часа по окончании стрессорной процедуры крыс тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте. На следующий день животных подвергали прочим поведенческим тестам.

Было показано, что социальный стресс оказывает более сильное воздействие на крыс с пассивной стратегией поведения, а физический стресс – на крыс с активной стратегией поведения. Интраназальное введение окситоцина за 30 минут до начала стрессорного воздействия не влияет на стресс-индуцированные поведенческие изменения у крыс с активной

стратегией поведения. В группе животных с пассивной стратегией поведения введение окситоцина препятствует развитию изменений в поведении, вызванных социальным стрессом (повышение тревожности, снижение двигательной и исследовательской активности, проявление депрессивно-подобного состояния).

Таким образом, окситоцин оказывал стресс-протективное действие только на животных с пассивной, но не активной стратегией поведения и только после социального, но не физического стресса.

Жуков Дмитрий Анатольевич  
E-mail: dazhukov0@gmail.com

### **Взаимосвязь хронотипа и характеристик качества сна у студентов-медиков. Риск развития психоэмоционального стресса у лиц с разным хронотипом**

А.В. Жукова, Л.Р. Кашка, Э.Э. Абхаирова, Л.Ш. Эбубекирова

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

Перенапряжение организма, вызванное асинхронным ритмом внешних (учебное расписание в вузе) и внутренних (чередование ранних и поздних подъемов) условий жизни, может привести к напряжению компенсаторно-приспособительных механизмов и формирования базы для развития психоэмоционального стресса у студентов. С учетом выраженной информационной и эмоциональной нагрузки при обучении в медицинском вузе, сохранение психического и физического здоровья студентов-медиков во многом зависит от возможности рационально выстроить режим труда и отдыха.

В связи с этим целью настоящего исследования было определить и проанализировать особенности основных типов циркадианной организации функций организма у студентов-медиков младших курсов, оценить взаимосвязи индивидуального хронотипа с рядом свойств личности и характеристик качества сна у субъектов тестирования в разные периоды учебной деятельности, предложить доступные профилактические меры для студентов с крайними вариантами хронотипа (ранний и поздний).

В начале и в конце семестров 2016–2017 учебного года тестировали 252 студента-добровольца обоего пола. У респондентов определяли хронотип (тест Хорна-Остберга) и уровень тревожности (опросник Спилбергера-Ханина). Для оценки исследуемых показателей качества сна студентов использовали Шкалу сонливости Эпворта (ESS) и Питтсбургский тест качества сна (PSQI). Для анализа данных применили непараметрические методы статистики программа «Statistica 8.0».

Установили, что большая часть всех респондентов относилась к дневному типу «голубь» – 75,3% группы, хронотип «сова» был у 17,6%, а тип

«жаворонок» – у 7,1% студентов. Значения личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ) во всей группе соответствовали умеренному уровню (ЛТ=42,0; СТ=42,5) балла. Дневная сонливость была в пределах высоких значений ( $Me = 9,0$ ;  $p_{25} = 6,0$ ;  $p_{75} = 12,0$ ) балла. Хронотип студентов всей когорты был взаимосвязан с уровнем СТ ( $r=-0,26$ ;  $p=0,0001$ ); дневной сонливостью ( $r=-0,32$ ;  $p=0,0002$ ); с длительностью засыпания ( $r=-0,40$ ;  $p=0,0001$ ); с временем пробуждения ( $r=-0,26$ ;  $p=0,0006$ ); с субъективной оценкой качества сна ( $k1$ ) ( $r=-0,19$ ;  $p=0,04$ ); с оценкой продолжительности сна ( $k2$ ) ( $r=-0,26$ ;  $p=0,001$ ). Все связи были слабыми и средними, но достоверными. Межгрупповой анализ по группам хронотипа обнаружил достоверно больший уровень СТ ( $p=0,01$ ) и ЛТ ( $p=0,05$ ) у студентов с вечерним типом по сравнению с дневным. Уровень дневной сонливости достоверно между подгруппами не отличался, но оставался в пределах высоких значений. В группе дневного типа корреляционные связи хронотипа имели место с СТ, сонливостью, длительностью засыпания, временем пробуждения, с оценкой продолжительности сна ( $k2$ ), дневной дисфункцией сна ( $k7$ ), интегральным индексом качества сна ( $-0,20 < r < -0,45$ ;  $0,06 < p < 0,0001$ ). В группе с вечерним хронотипом связи обнаружили только между хронотипом и ЛТ ( $r=-0,34$ ;  $p=0,02$ ) и СТ ( $r=-0,35$ ;  $p=0,02$ ).

По полученным данным лица с утренним типом «жаворонок» менее тревожны, у них менее выражена дневная сонливость, но при этом, по субъективной оценке (PSQI), хуже качество ночного сна. У лиц с вечерним типом «сова» – обратная зависимость для характеристик сна на фоне более выраженной тревожности. Этот хронотип нуждается в более тщательном подходе к организации своего режима труда и отдыха с целью профилактики развития стрессовых ситуаций. Предлагаем ввести на младших курсах обучения в медицинском вузе процедуру тестирования на предмет определения хронотипа и профиля тревожности, с последующим ознакомлением студентов с результатами тестирования и предложением оптимизации индивидуального суточного ритма, приспособления его характера к условиям учебы в вузе без ущерба успеваемости.

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

## **Стресс родительской сепарации у подростков спортивных и социальных интернатов**

А.Д. Жукова, А.О. Леончик, Э.Б. Карпова

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; Факультет психологии Санкт-Петербургского государственного университета; Санкт-Петербург

Изучали влияние фактора физической сепарации младшего подростка от семьи на его психологическое благополучие. Сравнивали три группы

подростков в возрасте от 11 до 13 лет: подростки, проживающие с семьёй; подростки, проживающие в школе-интернате (спортсмены); подростки, временно проживающие в социальной гостинице. Сравнивали содержание и протяжённость мотивационно-временной перспективы.

На данный момент мало изучено психическое здоровье ребёнка, помещённого в социальную гостиницу [2]. Специфика социальной гостиницы состоит в том, что это учреждение предполагает временное пребывание, как правило, от одного дня до одного года. После проживания в социальной гостинице ребёнок или возвращается обратно в семью или в случае, если родителей лишают родительских прав, то ребёнка отправляют в детский дом. Таким образом, дети, проживающие в социальной гостинице, зачастую находятся в ситуации неопределённости: непонятно, когда они вернутся домой, вернутся ли они домой или же их направят в другое учреждение. Пространственно-временная перспектива нас интересует в связи с тем, что она связана с фактором жизнестойкости и является предиктором рискованного поведения [3].

Проанализированы ответы 60 человек мужского пола. Для анализа мотивационно-смысловой сферы использовали метод мотивационной индукции Ж. Нюттена [1]. Каждому испытуемому было выдано 20 незаконченных предложений по типу «больше всего на свете я хотел бы...», «я прилагаю усилия для...». Также каждый ответ кодировался по временному промежутку, к которому относится (сегодня вечером..., на этой неделе..., в этом году... и т.п.), и по содержанию: субъекты (я, люди, семья, товарищи), объекты (растения, животные, явления, техника, деньги, иные материальные объекты), экзистенции (учёба, развлечение, профессиональная реализация, наука, познание, ирреальное, религия, творчество, альтруизм, здоровье, смерть, счастье/успех, политика).

Статистически достоверно (*хи-квадрат* Пирсона,  $p < 0,001$ ), что различия между группами в ранжировании категорий есть. У школьников и спортсменов больше всего представлены экзистенции, а у подростков из социальной гостиницы – субъекты. У подростков из социальной гостиницы на первый план выходит подкатегория субъектов «семья». Такие понятия как «счастье, успех» и «профессиональная реализация» значимо важнее для спортсменов, чем для респондентов двух других групп.

Средняя темпоральная дистанция у подростков из социальной гостиницы статистически значимо меньше, чем у респондентов других групп. У подростков из группы «социальная гостиница» средняя временная протяжённость относится к области ближайшего месяца, в то время как у обеих других групп – к промежутку одного года.

Таким образом, в зависимости от причин физической сепарации, она оказывает разнонаправленное влияние на мотивационно-смысловую сферу детей: спортсмены больше других ориентированы на успех, причём в более долгосрочной перспективе, а для подростков, временно проживаю-



щих в социальной гостинице, важнейшей категорией является семья.

Таким образом, стресс, который испытывают дети, проживающие отдельно от родителей, зависит от причин сепарации от семьи.

*Литература:*

1. Нюттен Ж. Мотивация, действие и перспектива будущего // М.: Смысл, 2004. 608 с.
2. Прихожан А.М., Толстых Н.Н. Психология сиротства // СПб.: Питер, 2005. 406 с.
3. Keough K.A., Zimbardo P.G., Boyd J.N. Who's smoking, drinking, and using drugs? Time perspective as a predictor of substance use // Basic and Applied Social Psychology, V. 21, P. 149–164, 1999.

Жукова Алла Дмитриевна  
E-mail: zhukova.a.d@gmail.com

**Влияние холодового стресса на метилирование гистона H3 по лизину 4 в процессе формирования долговременной памяти у медоносной пчелы *Apis mellifera* L.**

Т.Г. Зачепило, А.В. Швецов, Н.Г. Лопатина

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

В последние годы интенсивно изучаются отдаленные последствия экстремальных стресс-воздействий, так называемое посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Существует известная аналогия между механизмами нейроэндокринной регуляции стресс-реакций у позвоночных животных и насекомых (Карпова и др., 2016). В пчеловодческой отрасли накоплены данные, свидетельствующие о влиянии стресс-факторов на развитие, продуктивность, продолжительность жизни и заболеваемость пчелиных семей. Как показали исследования (Вайдо, Дюжикова, 2015), в формирование «памяти стресса» вовлечены эпигенетические механизмы, активирующие/ингибирующие активность генома. Актуальным является вопрос о сходстве/различиях эпигенетических механизмов, участвующих в формировании долговременной памяти в условиях нормы и при стрессе. Эпигенетические механизмы регуляции функционального состояния генома сходны для представителей обеих таксономических групп (Levenson, Sweatt, 2006). Роль ковалентных модификаций гистонов в реакции на стресс-факторы у насекомых, в частности у медоносной пчелы, ранее не исследовали.

В настоящей работе изучали уровень метилирования гистона H3 по лизину 4 в ядрах нейронов каликсов грибовидных тел мозга пчел 4-х групп: «инт» – интактной, пчелы не подвергались никаким воздействиям; «хол» – пчелы испытывали только холодовой наркоз (холодильная камера с температурой -15 °C, 1–3 минуты), необходимый для обездвиживания перед заключением в экспериментальную камеру – тубус, где подвижной

оставалась лишь голова; «контр» – заключенные в тубус пчелы получали 50%-й раствор сахарозы без сочетания с запахом и «обуч» – у заключенных в тубус пчел вырабатывали условный рефлекс путем 3-кратного сочетания запаха гвоздики с пищевым подкреплением (50%-й раствор сахарозы). Наличие условной реакции на запах тестировали через 1, 6 и 24 часа после обучения. Далее мозг пчел извлекали, фиксировали, обезжизняли, заключали в парафин, готовили срезы, которые окрашивали иммуногистохимически. Уровень метилирования гистона H3 оценивали по числу иммунопозитивных нейронов в каликсах грибовидных тел.

Полученные данные позволяют сделать заключение о четкой реакции организма пчелы на стрессорное холодовое воздействие. У «хол» пчел возрастает число иммунопозитивных клеток по сравнению с «инт». Максимальный уровень метилирования отмечается через 1 час после воздействия, снижаясь к 6 часам и полностью нивелируясь к 24 часам. В противоположность неспецифической, как нам представляется, реакции на холод у пчел «обуч» группы наблюдается стойкое повышение уровня метилирования гистона в клетках Кенъона грибовидных тел в правой гемисфере мозга в течение всего периода наблюдений по сравнению со всеми другими группами. О возможном специфическом участии метилирования гистона H3 по лизину 4 в формировании памяти свидетельствует, на наш взгляд, резкое снижение числа иммунопозитивных клеток в правом полушарии грибовидных тел у пчел, не сохранивших в памяти условную реакцию через 24 часа по завершении процедуры обучения. У «контр» особей уровень метилирования гистона в нейронах грибовидных тел мозга обоих полушарий на всех сроках испытаний превосходит «инт» и «хол» группы только через 24 часа. Влияние холода, испытываемого пчелами «обуч» и «контр» групп перед помещением в тубус, отразилось на уровне метилирования «обуч» и «контр» пчел, вызвав значительный всплеск числа иммунопозитивных нейронов грибовидных тел в обоих полушариях через 1 час после воздействия. Неспецифическая активация эпигенетических механизмов, а, следовательно, и регуляции экспрессии соответствующих генов в ответ на стрессорное воздействие в процессе обучения, может, вероятно, способствовать формированию следа памяти.

*Зачепо Татьяна Геннадьевна  
E-mail: polosataya2@mail.ru*

## **Наследственные особенности восприятия сладкого вкуса и обмен веществ. Поисковое исследование**

В.А. Золотарев, В.О. Муровец

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

Сладкий вкус распознается гетеродимерным рецептором, состоящим

из двух субъединиц, T1R2 и T1R3, которые кодируются генами *Tas1r2* и *Tas1r3*, соответственно. После обнаружения на языке T1R2/T1R3 рецептор, а также несколько ферментов внутриклеточного вкусового трансдукционного каскада, были выявлены в различных органах, не относящихся к вкусовому анализатору, включая желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу, мочевой пузырь, жировую ткань и головной мозг. В настоящее время подтверждено участие висцеральных рецепторов сладкого вкуса в регуляции секреции глюкагоно-подобного рецептора-1 и инсулина, а также уровня глюкозы крови и липолиза [1–3]. В человеческих популяциях и у грызунов отмечаются значительные индивидуальные вариации в предпочтении сладких растворов, которые связывают с полиморфизмом гена *Tas1r3*, влияющим на чувствительность рецептора. У мышей описаны два аллельных варианта гена *Tas1r3*, соответствующие локусам предпочтения сахара *SacB* и *SacD*, которые предопределяют повышенное или пониженное предпочтение сладкого [4]. В то же время физиологическое значение полиморфизма *Tas1r3* в различных тканях за пределами ротовой полости еще предстоит изучить.

В данной работе мы оценивали влияние аллельных вариаций *Tas1r3* на потребление сладких веществ и энергетический обмен, используя F1-гибриды от скрещивания между инбредными линиями мышей 129P3/J (♂129) и C57Bl/6J (♀B6), либо *Tas1r3*-ген нокаутной линией C57Bl/6J-*Tas1r3*<sup>tm1Rfm</sup> (♀B6-*Tas1r3*KO). Мыши линии 129 несут локус пониженного предпочтения сладкого (*SacD*), линия B6 имеет локус *SacB*, связанный с более высоким предпочтением, а у линии B6-*Tas1r3*KO (*SacD*/0) чувствительность к сладкому подавлена. Имея идентичный фоновый генотип, эти гибриды различаются набором локусов *Sac*: либо одна рецессивная аллель (у гибридов *SacD*/0), либо обе аллели (у гибридов *SacD*/B). Верификация экспериментальной модели дополнительно включала оценку эффекта гемизиготности *Tas1r3* у гибридов *SacD*/0. Чтобы выявить возможную *Tas1r3* гаплоидную недостаточность, мы сравнивали реакции родительской линии B6 и гибридов B6 × B6-*Tas1r3*KO.

Используя тест краткого доступа и 48-часовое тестирование предпочтения при свободном выборе из двух растворов, мы показали, что присутствие доминантной аллели *SacB* у F1-гибридов *SacD*/B связано с увеличением предпочтения и потребления низких концентраций сахарозы и высоких концентраций неметаболизируемых сахарозаменителей (сахарина, сукралозы и ацесульфамы K). Незначительное влияние гемизиготности *SacB* выявилось при 48-часовом тестировании потребления низких концентраций сахарозы и сахара. Анализ метаболических изменений показал, что доминантная аллель *SacB* предопределяет сравнительно высокую толерантность к глюкозе и пониженную резистентность к инсулину, а также увеличение массы тела и печени и пониженный уровень глицерола в плазме крови. Гемизиготизация *SacB* приводила к уменьшению базального уровня глюкозы и инсулина, а также увеличению массы тела, печени и жировой ткани.

Полученные результаты подтверждают тесную связь между наследуемой T1R3-зависимой чувствительностью к сладким веществам и энергетическим обменом. Полиморфизм гена *Tas1r3* влияет на гликемию и чувствительность к инсулину. Кроме того, предложенная экспериментальная модель является вполне пригодной для оценки полиморфных проявлений пищевого поведения и обмена веществ, связанных с вкусовым и висцеральным хемосенсорным восприятием сладкого.

*Литература:*

1. Kojima I., Nakagawa Y. Diabetes Metab. J.2011. 35(5): 451–457.
2. Murovets V.O., Bachmanov A.A., Zolotarev V.A. PLoS ONE. 2015. 10 ( 6): P. e0130997
3. Murovets V.O., Sozontov E.A., Andreeva J.V. et al. Ross.Physiol.J.im. Sechenova. 2016. 102(6): 668–679
4. Bachmanov A.A., Bosak N.P., Lin C. et al. Curr. Pharm. Des. 2014. 20 (16): 2669–2683.

Поддержано грантом РФФИ 15-04-08671 и грантом Национальных институтов здоровья США R03-DC8411540.

*Золотарев Василий Авенирович*  
E-mail: basil@infran.ru

### **Функциональное состояние гипоталамических нейронов у агути-мышей (Ay/a) и влияние на него длительной терапии метформином**

И.И. Зорина, И.О. Захарова, К.В. Деркач, Л.В. Баюнова, И.В. Романова, А.О. Шапов

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

Одной из применяемых в последние годы моделей генетически-обусловленного ожирения являются агути-мыши (Ay/a), для которых характерна сильно увеличенная продукция агути-сигнального пептида, который является эндогенным антагонистом меланокортиновых рецепторов, включая меланокортиновый рецептор 4-го типа (MC<sub>4</sub>R). Подавление активности MC<sub>4</sub>R в гипоталамических нейронах приводит к нарушению меланокортинового сигналинга, нарушению взаимосвязи между меланокортиновой и лептиновой сигнальными системами и, как следствие, вызывает гиперфагию, ожирение и, в дальнейшем, метаболический синдром. Одним из подходов для лечения ожирения и ассоциированного с ним метаболического синдрома является применение бигуанида метформина (МФ). Основной мишенью МФ является фермент АМФ-зависимая протеинкиназа (AMPK), причем в периферических тканях МФ стимулирует AMPK, в то время как в гипоталамусе и других отделах мозга влияет на активность фермента разнонаправленно. Сведения о функциональном состоянии гипоталамических нейронов и их регуляции гормонами и нейротрансмиттерами у агути-мышей в настоящее время крайне скудны. Соответственно,

отсутствуют данные о влиянии на них лечения МФ.

*Целью исследования* было изучить те сигнальные пути в гипоталамических нейронах агути-мышей, которые вовлечены в регуляцию глюкозного гомеостаза, оценить активность АМРК, факторов, контролирующих апоптотические процессы, белков, вовлеченных в биогенез митохондрий, а также изучить влияние длительной обработки мышей с помощью МФ (9 суток, 200 мг/кг/сут). Показано, что у агути-мышей повышена масса тела, нарушена толерантность к глюкозе, повышены уровни тощачковой глюкозы и инсулина. В гипоталамусе агути-мышей повышалась экспрессия генов для про-опиомеланокортина (РОМС), являющегося анорексигенным фактором, а также снижалась экспрессии генов, кодирующих орексигенные факторы (нейропептид Y, агути-подобный пептид), повышалась экспрессия генов, кодирующих  $MC_3R$  и серотониновый рецептор 1В-подтипа, и снижалось соотношение дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типов, что свидетельствует о повышении ингибирующих дофаминовых путей, реализуемых через дофаминовые рецепторы 2-го типа. Обнаружено также, что в гипоталамусе агути-мышей снижается активность сигнальных каскадов, активируемых лептином и инсулином, на что указывает снижение степени фосфорилирования *Akt*-киназы, и усиливаются митохондриальная динамика и интенсивность апоптотических процессов. Обработка МФ приводила к снижению массы тела, улучшению толерантности к глюкозе, нормализации экспрессии гена для РОМС и митохондриальной динамики, восстановлению лептинового и инсулинового сигналинга. Активность АМРК у агути-мышей слабо отличалась от таковой у контрольных животных, в то время как обработка агути-мышей МФ ослабляла механизмы, вовлеченные в негативную регуляцию фермента.

Таким образом, выявлены изменения функционального состояния гипоталамических нейронов у агути-мышей, которые могут быть ответственны за развитие ожирения, и показано частичное его восстановление при обработке животных МФ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект 16-15-10388).

Зорина Инна Игоревна  
E-mail: carry111@yandex.ru

## **Неонатальное введение бактериального эндотоксина приводит к нарушениям когнитивных функций и стресс-реактивности взрослых крыс**

О.Е. Зубарева<sup>1,2</sup>, А.П. Шварц<sup>1</sup>, А.Н. Трофимов<sup>1</sup>, С.В. Калеменив<sup>2</sup>

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

В настоящее время широко обсуждается «двухударная» гипотеза формирования ряда нервно-психических расстройств (шизофрении и других),

согласно которой высокая предрасположенность к заболеванию возникает в раннем онтогенезе («первый удар») в результате нарушения развития нервной системы под действием стрессов, инфекционных агентов и других негативных факторов среды. Предполагается, что те же факторы, но уже действующие во взрослом возрасте, приводят к развитию клинических симптомов заболевания («второй удар»). В настоящей работе данная гипотеза проверена на модели неонатальной бактериальной инфекции.

*Целью работы* явилось изучение отдаленных изменений когнитивных функций и стресс-реактивности самцов крыс, которым вводили бактериальный липополисахарид (ЛПС) на 15-, 18- и 21-е сутки жизни. Инъекции осуществлялись внутрибрюшинно в умеренно пирогенных дозах 25 или 50 *мкг/кг*. В качестве контрольных использовали интактных крыс и животных, которым вводили апиrogenный физиологический раствор. Тестирование поведения и стресс-реактивности производили у животных в возрасте 3 месяцев. Исследовательское поведение и уровень тревожности оценивали в тестах «открытое поле» (умеренно и ярко освещенное) и «приподнятый крестообразный лабиринт». Способность к обучению анализировали в водном лабиринте Морриса и при выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ). Часть крыс подвергали стрессу (foot-shock). Через 10 минут после стресса животных тестировали в «открытом поле». Кровь для определения уровня кортикостерона забирала через 30 и 120 минут после стресса. Содержание кортикостерона в сыворотке крови определяли методом ИФА.

Установлено, что взрослые крысы, которым вводили ЛПС в течение 3-й недели жизни, отличаются нарушением обучения в водном лабиринте Морриса и при выработке УРАИ; эти изменения сопровождаются гиперактивным поведением в ярко освещенном «открытом поле» (выявлено увеличение времени локомоции и числа обследованных норок) и пониженным уровнем тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте (снижено время пребывания в закрытых рукавах). Эти изменения характерны для животных, которым вводили ЛПС в дозе 50 *мкг/кг*. Однако после стресса экспериментальные крысы демонстрируют повышенную тревожность в «открытом поле» (увеличено количество эпизодов фризинга).

Уровень кортикостерона в сыворотке крови экспериментальных крыс по сравнению с контролем был понижен как в обычных условиях, так и после стресса. Кроме того, в группе с введением ЛПС в дозе 25 *мкг/кг* не выявлено стресс-индуцированного увеличения уровня кортикостерона, характерного для интактных крыс и животных с введением ЛПС в дозе 50 *мкг/кг*.

Таким образом, инфекционные заболевания, перенесенные в раннем возрасте, могут приводить к изменению поведения и стресс-реактивности во взрослом возрасте.

## **Оксидативный стресс: влияние *L*-кинуренина на клеточную пролиферацию в культуре ткани коры головного мозга крыс**

П.Н. Иванова<sup>1</sup>, Е.А. Никитина<sup>1,2</sup>, Н.И. Чалисова<sup>2</sup>

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

В современной нейронауке активно изучают влияние стресса на функционирование клеток головного мозга. Одно из явных следствий стресса – дисфункция и гибель нейронов в результате сложных многоуровневых реакций. Поэтому важной задачей является защита и восстановление функций нейронов. Один из возможных подходов, ведущих к защите клеток головного мозга, – изучение влияния метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана. Метаболиты кинуренинового пути обмена триптофана имеют ключевое значение в развитии нейропатологий. Триптофан в организме человека метаболизируется по 2 путям: через метоксииндольный путь (ведет к образованию серотонина и мелатонина) и кинурениновый. Кинурениновый путь начинается с окислительного разрушения индольного кольца триптофана под действием фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (в печени) или индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) с участием супероксидного радикала в качестве кофактора (в почках, легких, кишечнике, селезенке, мозге, плаценте, эндокринных железах, макрофагах/моноцитах), приводит к образованию кинуренина и его метаболитов. Некоторые метаболиты кинуренина непосредственно способствуют нейродегенеративным изменениям в мозге, а некоторые обладают нейропротекторными свойствами. *L*-кинуренин на сегодняшний день рассматривается как защитный метаболит. Поэтому исследования возможных биологически активных эффектов *L*-кинуренина являются в современной нейробиологии крайне актуальными. В настоящее время один из наиболее адекватных скрининговых методов исследования биологически активных веществ (БАВ) является их тестирование в органотипической культуре ткани, в которой сохраняется иерархическая соподчиненность клеточных популяций на фоне отсутствия нервных и гуморальных влияний, действующих в целостном организме.

*Целью работы* было исследование влияния промежуточного продукта ферментативного распада триптофана *L*-кинуренина на развитие фрагментов коры головного мозга половозрелых крыс линии Вистар

в органотипической культуре ткани. Эксперименты проведены на 150 эксплантатах коры головного мозга. Отпрепарированную ткань коры головного мозга разделяли на фрагменты величиной около  $1 \text{ мм}^3$ , которые помещали в чашки Петри с коллагеновым покрытием дна с добавлением 3 мл питательной среды. Для выявления эффективных концентраций проводили культивирование эксплантатов коры в присутствии различных концентраций *L*-кинуренина в диапазоне 0.01–10.00 нг/мл. Контролем служили эксплантаты без добавления вещества в культуральную среду. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 суток анализировали эксплантаты при помощи фазово-контрастного микроскопа. Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата, вместе с зоной пролиферирующих и мигрирующих нейроцитов и глиоцитов, к исходной площади эксплантата. Достоверность различий ИП эксплантатов контрольных и экспериментальных животных оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Значения ИП выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100%. 0.05 нг/мл по сравнению с контрольными эксплантатами.

В нашей работе установлено, что при действии промежуточного продукта ферментативного распада триптофана *L*-кинуренина на развитие культивируемой ткани коры головного мозга наблюдается тенденция к стимулирующему действию и ИП увеличивается до 15% при концентрации кинуренина 1 нг/мл. При действии остальных концентраций эксплантатов ИП оставался на уровне контроля. Полученные данные свидетельствуют о тканеспецифических свойствах *L*-кинуренина, что крайне важно для создания лекарственных препаратов для лечения нейропатологий.

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

### **Механизм регуляции глюкокортикоидами экспрессии ключевых ферментов синтеза моноаминов мозга в онтогенезе**

Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, Е.В. Сухарева<sup>1,2</sup>, В.В. Булыгина<sup>1</sup>, Д.А. Ланшаков<sup>1</sup>, Г.Т. Шишкина<sup>1</sup>, Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет; Новосибирск

Моноаминергические системы мозга (серотонин- и норадренергическая) вовлечены в программирующие эффекты гормонов стресса – глюкокортикоидов (ГК) – на физиологию и поведение взрослого организма. Одним из возможных механизмов действия стресса и его гормонов может являться изменение экспрессии ключевых ферментов синтеза моно-



аминов – триптофан (ТпГ2)- и тирозингидроксилазы (ТГ) в критические для развивающегося мозга периоды онтогенеза.

С целью исследования данного вопроса глюкокортикоидные гормоны – дексаметазон или гидрокортизон – вводили самкам крыс в терапевтических дозах на 16–18–20-й дни беременности или неонатальным крыскам на 3–5–8-й дни жизни. Через 6–72 часа после введения гормонов в образцах ствола и среднего мозга – областях основного скопления перикарионов соответственно норадренергических и серотонинергических нейронов – определяли показатели активности медиаторных систем.

Глюкокортикоиды индуцировали уровень мРНК ТГ, а также повышали активность фермента и содержание норадреналина в стволовой части мозга 20–21-дневных плодов, не изменяя эти показатели в мозге 8-дневных животных. При этом как дексаметазон, так и гидрокортизон, напротив, снижали уровни мРНК гена ТпГ2, активность фермента, а также содержание серотонина, его основного метаболита – гидроксиндолуксусной кислоты и обмен медиатора в среднем мозге 8-дневных крысят, не влияя на параметры серотонинергической системы в мозге плодов.

Обнаруженное возраст-зависимое проявление индукции норадренергической системы и подавление серотонинергической в перинатальном мозге крыс под действием глюкокортикоидов предполагает вовлечение дополнительных регуляторных факторов в эффекты гормона, одним из которых может быть активация неканонического механизма их действия. В этом случае направление изменения экспрессии генов определяется соотношением белков Jun и Fos, формирующих AP-1 транскрипционный комплекс в промоторе регулируемых генов. При образовании гомодимера Jun/Jun гормон активирует, а при образовании гетеродимера Jun/Fos, напротив, подавляет экспрессию гормон-зависимых генов. Установлено, что в мозге плодов соотношение экспрессии генов раннего ответа смещено в сторону преобладания белков Jun, в отличие от мозга крысят на 8-й день жизни, в котором выявлено преобладание экспрессии белков Fos. Более того, способность глюкокортикоидов индуцировать экспрессию гена ТГ ассоциирована с большей степенью взаимодействия белка JunB с AP-1 элементом промотора гена фермента.

Следовательно, избыток белков Jun относительно Fos в мозге плодов способен обеспечить рост экспрессии ТГ, а повышение уровня белков Fos в неонатальном мозгу определяет супрессию синтеза серотонина в этот период онтогенеза, что может являться причиной долговременных последствий для регулируемых моноаминергическими системами функций и поведения.

Работа поддержана грантами РФФИ № 16-04-01222 и БП № 0324-2016-0002.

*Калинина Татьяна Сергеевна  
E-mail: smartkalin@gmail.com*

## Риск развития орторексии (*ortorexia nervosa*) у студентов разного пола, национальности и уровня тренированности

И.А. Кариофиллидис, О.А. Залата

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

Стресс затрагивает все процессы, связанные с деятельностью мозга, работой желез внутренней секреции, влияет практически на все формы поведения, в том числе пищевого. По данным исследования турецких ученых орторексия как нарушение пищевого поведения встречается чаще у молодых людей, нежели у лиц старшего возраста, у курящих от 1–2 пачек в день и с повышенной массой тела [1].

Целью настоящей работы было выявить у практически здоровых студентов разного пола, национальности и уровня тренированности вероятность риска развития психосоматического поведения известного как орторексия (*ortorexia nervosa*).

С соблюдением правил биоэтики тестировали 192 студента Медицинской академии ( $22,2 \pm 1,9$  лет), из которых 154 были рассмотрены статистически. Среди них были тестированы и анкетированы юноши (81) и девушки (73). Для решения задач исследования студентов разделили на возрастные подгруппы: 1–2-й курсы ( $n=76$ ) и 5–6-й курсы ( $n=78$ ), а также этнические подгруппы: Россия ( $n=39$ ), Узбекистан ( $n=62$ ), представители африканских стран ( $n=53$ ). Для определения вероятности возникновения орторексии применили тест «ORTO-15». Опросник «EAT-26» использовали для определения расстройства пищевого поведения. Статистический анализ данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики, программа «Statistica 8.0».

По данным анкетирования установили, что 19,5% студентов курят, 55,2% периодически занимаются физической нагрузкой. По индексу массы тела (ИМТ) были выявлены студенты с нормальным ( $n=105$ ), с пониженным ( $n=22$ ), с избыточным ( $n=24$ ) весом и с ожирением ( $n=3$ ). Значения медианы ИМТ у 69% респондентов находились в пределах нормального веса. Для «ORTO-15» медиана находилась в зоне 30–40 баллов, указывая на наличие риска к развитию орторексии. Напротив, количество баллов медианы по признаку нарушения пищевого поведения было незначимо («EAT-26» <40). Между ИМТ и данными «ORTO-15» и «EAT-26» мы не выявили достоверную связь, но обнаружили взаимосвязь между показателями двух использованных нами опросников ( $r=-0,18$ ;  $p=0,02$ ). Такая связь может свидетельствовать о риске формирования психосоматического поведения по типу *ortorexia nervosa* при наличии признаков расстройства пищевого поведения. У 6,5% от общего количества когорты, выявили очень высокий риск («ORTO-15» <30), что совпадает с исследованием Donini et al [2].

Внутригрупповой анализ по данным теста «ORTO-15» обнаружил риск к развитию орторексии среди когорты по половому и национальному

признаку («ORTO-15» <40). Выявили слабую, но достоверную связь ИМТ с «ORTO-15» в группе юношей ( $r=0,23$ ;  $p=0,03$ ) а также у представителей узбекской национальности ( $r=0,27$ ;  $p=0,03$ ). У лиц мужского пола была установлена достоверная связь между двумя тестами ( $r=-0,31$ ;  $p=0,003$ ). Влияния занятий спортом и вредных привычек на риск развития орторексии не обнаружили.

Таким образом, в выборочной группе студентов Медицинской академии разного пола и национальности с преимущественно нормальным индексом массы тела имеет место риск развития орторексии. Этот риск выше у лиц с признаками нарушения пищевого поведения. В обследованной когорте обнаружили взаимосвязь индекса массы тела с данными теста «ORTO-15» у юношей и у студентов узбекской национальности ( $p=0,03$ ).

#### *Литература:*

1. Fidan T., Ertekin V., Işıkay S., Kirpinar I. Prevalence of orthorexia among medical students in Erzurum, Turkey. *Compr. Psychiatry* 51 (1), 49–54. 2009 Apr 17.
2. Donini L.M., Marsili D., Graziani M.P., Imbriale M., Cannella C. Orthorexia nervosa: a preliminary study with a proposal for diagnosis and an attempt to measure the dimension of the phenomenon *Eat Weight Disord.* 2004 Jun; 9(2):151–7.

*Кариофиллидис Иоаннис Андреевич  
E-mail: jiannis.doc@mail.ru*

### **Влияние эндогенного содержания ртути на качественные характеристики сна и свойства личности студентов-медиков**

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

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

В современных условиях загрязнения окружающей среды изменение химического гомеостаза мозга человека может рассматриваться как своего рода «химический стресс». Ртуть считают одним из глобальных загрязнителей биосферы, кроме того, на территории Крымского полуострова существуют природные и техногенные источники поступления ртути в биосферу [1], поэтому изучение распространенности ртути в экосистемах и ее эндогенного содержания в организме человека приобретает особую актуальность. Еще более важным является исследование влияния ртути на функциональное состояние нервной системы. В литературе известны и описаны эффекты влияния ртути на нервную систему детей и взрослых [2], а в ранее выполненной в Республике Крым работе было показано, что при более высоком содержании ртути в организме, даже в пределах нормы, в большей степени выражены враждебность, нейротизм и меньше психическая устойчивость и чувство неполноценности

у подростков [1]. Сон является одним из важнейших психических процессов, необходимых для жизнедеятельности человека. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка значимости содержания ртути в организме для психологических характеристик и качества сна студентов-медиков. Для этого решали следующие задачи: оценить содержание ртути в волосах; определить психологические характеристики личности и показатели сна; установить, имеет ли место влияние ртути на показатели психической деятельности субъектов тестирования.

Обследовали практически здоровых студентов-медиков: 31 юношу и 43 девушки ( $19,0 \pm 0,1$  лет), проживающих на территории Республики Крым. У респондентов определяли уровень тревожности (тест Спилбергера-Ханина). Характеристики сна оценили по Шкале сонливости Эпворта (ESS), Питсбургскому тесту качества сна (PSQI), индексу выраженности бессонницы (ISI). Все субъекты обследования были ознакомлены с целями тестирования и подписали протокол информационного согласия. Содержание ртути в волосах определяли атомно-абсорбционным методом в лаборатории ядерно-геохимических методов исследования кафедры геоэкологии и геохимии Томского политехнического университета. Для описания полученных данных использовали значения медианы ( $Me$ ), 25 и 75 перцентили ( $p_{25}$ ,  $p_{75}$ ), минимумы и максимумы ( $min$ ,  $max$ ) значений; взаимосвязь показателей устанавливали с помощью коэффициента Спирмена ( $r$ ) программа «Statistica 8.0».

Содержание ртути в волосах студентов было в пределах референтных значений: медиана составила  $0,02 \text{ мкг/г}$  ( $p_{25}=0,02$ ;  $p_{75}=0,07$ ;  $min=0,01$ ;  $max=0,09$ )  $\text{мкг/г}$  при условной норме  $0,0-5,0 \text{ мкг/г}$ . Значения личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ) у студентов соответствовали умеренному уровню (ЛТ=40,0; СТ=39,0) балла. Дневная сонливость была в пределах высоких значений ( $Me=8,0$ ;  $p_{25}=6,0$ ;  $p_{75}=11,0$ ) балла. Индекс выраженности бессонницы соответствовал умеренному уровню нарушения сна ( $Me=7,0$ ). По данным Питтсбургского теста качества сна, обнаружили превышение границы условной нормы для  $k3$  (компонента продолжительности сна  $>3$ -х баллов) и для интегрального коэффициента качества сна ( $Me=9,0$ ;  $p_{25}=7,0$ ;  $p_{75}=10,0$ ) баллов. Эти показатели дали основание считать качество сна недостаточным. Обнаружили слабую, но достоверную связь между эндогенным содержанием ртути и показателем дневной сонливости студентов ( $r=0,25$ ;  $p=0,05$ ).

Известно, что дневная сонливость, или психофизиологическая гиперсомния, может наблюдаться у практически здоровых молодых людей при недостаточном ночном сне или в условиях стресса. Оба эти фактора, как правило, частые спутники студенческой жизни, а наличие в организме нейротоксичных металлов, даже в фоновых концентрациях, как показало наше исследование, может усугублять ситуацию.

#### Литература:

1. Евстафьева И.А. Особенности функционального состояния центральной нерв-

- ной и сердечно-сосудистой систем в связи с содержанием тяжелых металлов в организме подростков: дис... к.б.н. – Симферополь, 2003. – 130 с.
2. Rice K.M., Walker E.M., Miaocong Wu, Gillette C., Blough E.R. Environmental Mercury and Its Toxic Effects // J Prev Med Public Health. 2014 Mar; 47(2): 74–83.

*Кашка́ Юлия Рустемовна*  
E-mail: lilya.kashka@bk.ru

### **Исследование роли пептидной части паратиреоидного гипертензивного фактора (возможного антагониста $\beta 2$ -адренорецептора) в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей на экспериментальной модели**

Н.З. Ключева<sup>1</sup>, Е.Д. Руденко<sup>1</sup>, Б.Ф. Щёголев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>2</sup>Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ; Санкт-Петербург

Можно считать установленным, что кальций-зависимые формы артериальной гипертензии тесно связаны с длительным дефицитом поступления в организм экзогенного кальция. В таких условиях в крови больных и экспериментальных животных (крысы линии SHR) появляется так называемый паратиреоидный гипертензивный фактор (ПГФ), пептидная часть которого была синтезирована под наименованием АПГФ. Очевидно, что при этом значительно изменяется функционирование адренергических систем организма как в центральных (ЦНС), так и в периферических органах и тканях (в первую очередь в стенках сосудов и миокарде). Периферические эффекты АПГФ заключаются в повышении тонуса сосудов из-за пролонгированной активации расположенных там адренорецепторов.

В последнее время крысы со спонтанной гипертензией широко используются в качестве модели синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (СДВГ), стойкого, хронического, неврологическо-поведенческого расстройства развития. Оно проявляется, начиная с детского возраста, и выражается в нарушениях концентрации внимания и гиперактивности (характерной также для крыс линии SHR). СДВГ широко распространен во всём мире (в некоторых странах достигает 8% у детей школьного возраста). Единый эффективный способ лечения в настоящее время отсутствует, а основные подходы к лекарственной терапии заключаются в использовании препаратов ноотропного ряда, стимуляторов ЦНС (типа метилфенидата) и гидрохлорида атомоксетина (непрямого симпатомиметика центрального действия).

Поскольку у крыс линии SHR многократно было показано наличие в циркулирующей крови ПГФ, представляется важным оценить его воз-

можную роль в патогенезе этого заболевания, что могло бы помочь правильной лечебной стратегии.

ПГФ может повышать чувствительность к экзогенным катехоламинам, и, возможно, замедлять их катаболизм [1]. Также методами молекулярного моделирования (методом молекулярного докинга с использованием лицензионного программного обеспечения «MolSoft ICM 3.8–3 Pro») была показана возможность взаимодействия АПГФ с  $\beta$ 2-адренорецепторами по механизму антагониста. Поэтому представляется важной оценка изменённого функционирования  $\beta$ 2-адренорецепторов в ЦНС в этих условиях и возможная роль их в возникновении симптомов СДВГ.

Кроме того, мы использовали физиологические методы для косвенной оценки уровня дисбаланса функционирования адренергических систем. Для этого был специально разработан биотелеметрический комплекс. Двигательная активность крыс регистрировалась с использованием оптических датчиков барьерного типа по бокам клетки.

Наши результаты показали, что у крыс линии SHR суммарный уровень активности за сутки и отдельно за дневное время был намного выше, чем у нормотензивных крыс (линии WKY), хотя динамика в рамках этих периодов у крыс обеих линий была похожа.

На основании таких объективных показателей возможно оценить степень проявления дисбаланса функционирования адренергических структур ЦНС при патогенезе СДВГ. Это подчёркивает важность вклада адренергических систем в симптоматику СДВГ и может иметь значение для выбора соответствующей терапии.

#### *Литература:*

1. Чурина С.К. и др. Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор) // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 5.

*Клюева Наталья Зиновьевна  
E-mail: natklueva@mail.ru*

### **Взаимосвязь генов аутистического спектра с генами глутаматергической системы в гиппокампе у самцов мышей с нарушенным социальным поведением**

И.Л. Коваленко, А.Г. Галямина, Д.А. Смагин

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

Хронический социальный стресс вызывает у животных нарушения в социальном поведении. Нами было показано, что в условиях хронического социального стресса, вызванного повторным опытом поражений в ежедневных межсамцовых конфронтациях, животные демонстрирова-

ли сниженную общительность в социальных взаимодействиях, нарушение в социальном распознавании, повторное/стереотипное поведение. Это позволяет рассматривать данную модель как модель, воспроизводящую симптомы аутистического поведения (1). В настоящее время большой интерес представляет глутаматергическая гипотеза аутизма, в пользу которой говорит то, что глутаматные рецепторы сосредоточены в областях мозга (гиппокамп), в которых обнаружены нейрохимические изменения при аутизме (2). *Целью данной работы* было найти взаимосвязь генов аутистического спектра с генами глутаматергической системы в гиппокампе.

Гиппокамп выделяли у контрольных особей и самцов мышей, подвергнутых негативному опыту межсамцовых конфронтаций. По результатам полного транскриптомного анализа (RNA-Seq), позволяющего оценить уровень экспрессии генов в гиппокампе у животных с нарушениями социального поведения, было обнаружено увеличение экспрессии 7 генов, которые вовлечены в развитие симптомов аутистического спектра: *Shank2 (Auts17)*, *Reln*, *Nlgn2*, *Pcdh10*, *Arx*, *Vegfa*, *Ep300*. Также найдены изменения в экспрессии генов *Grin2a*, *Grik3*, кодирующих субъединицы ионотропных рецепторов и генов *Grm2*, *Grm4*, кодирующих metabotropic рецепторы глутаматергической системы. Кроме того, у самцов мышей после социальных поражений изменили свою экспрессию гены *Slc17a7*, *Slc1a4*, *Slc25a22*, кодирующие транспортеры глутамата. В биоинформатической программе «STRING» (string-db.org) наибольшая взаимосвязь обнаружена между генами аутистического спектра *Shank2 (Auts17)* и *Reln* и генами глутаматергической системы *Grin2a*, *Grm2* и ее транспортером – *Slc17a7*. По-видимому, это связано с тем, что ген *Shank2* кодирует белок, взаимодействующий на постсинаптической мембране с NMDA-рецептором (ионотропный рецептор глутамата), участвуя в синаптической глутаматергической передаче. Белок SHANK2 обнаруживается в тех же нейронах, что и белок-переносчик, продукта гена *Slc17a7*. Белок RELN, в свою очередь, усиливает ток кальция в NMDA-нейронах и может вызывать их активацию. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что нарушения в социальном поведении животных сопровождаются, с одной стороны, изменениями в экспрессии генов аутистического спектра и, с другой стороны, изменениями в работе глутаматергической системы.

#### *Литература:*

1. Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н. Развитие симптомов аутистического спектра под влиянием хронического социального стресса у тревожных самцов мышей: эффекты диазепама. Психофармакол. Биол. наркол. 2010. 10(1–2):2624–2635.
2. Carlsson M. L. Autism and Glutamate. Chapter in the molecular basis of autism. Ed. S. Hossein Fatemi. Springer. New York. 2015. Pp. 243–256.

Исследование поддержано Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-04-00905).

Коваленко Ирина Леонидовна  
E-mail: koir@bionet.nsc.ru

## **Роль медленных натриевых каналов в процессах купирования боли**

Б.В. Крылов

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

В выступлении на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге 23 октября 1897 года И.П. Павлов предсказал, что новая физиология, которая должна сменить органную физиологию и которую можно будет считать предвестницей последней ступени в науке о жизни, – это будет физиология живой молекулы. Сегодня «последняя ступень» в науке о жизни может быть достигнута благодаря применению метода локальной фиксации потенциала и квантовохимических расчетов, которые адекватно описывают механизмы поведения живых молекул. Действительно, молекулярные механизмы лиганд-рецепторного связывания должны быть исследованы при физиологически адекватных условиях, что позволяет найти подходы к созданию новых анальгетических лекарственных препаратов. Эти препараты остро необходимы, поскольку отсутствуют безопасные и эффективные обезболивающие средства, купирующие хроническую боль, которая в ряде случаев становится нестерпимой. Арсенал лекарственных препаратов практической медицины, который применяется исходя из тяжести патологического состояния организма, включает в себя следующий набор анальгетиков. Шаг 1, утвержденный Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ), включает в себя назначение неопиоидных анальгетиков, которые применяются с адъювантами или без них, что зависит от тяжести болевого синдрома. На втором шаге «анальгетической лестницы» ВОЗ начинается применение опиоидов совместно с теми лекарственными средствами, которые уже назначались на первом шаге, поскольку их действие не приводило к обезболиванию. И, наконец, шаг 3 включает в себя использование «больших» анальгетиков (опиатов и опиоидов), необходимых для купирования нестерпимой боли. Хорошо известно, что в этом случае у пациентов возникают резко негативные побочные эффекты. Нашей главной задачей стала попытка решения фундаментальной проблемы, заключающейся в разработке новых эффективных и безопасных анальгетиков, способных заменить опиаты и опиоиды в клинической практике. Недавно (Krylov et al., 2017) нами были представлены результаты исследований физиологической роли нового мембранного механизма, включающего в себя активацию опиоидоподобных рецепторов, связанных с медленными натриевыми каналами ( $\text{Na}_v1.8$ ) через  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазу, которая здесь выполняет функцию трансдуктора сигнала. Этот механизм отличается от каскадных процессов, запускаемых опиатами, которые включают в себя активацию G-белков. Это принципиальное отличие функционирования опиоидоподобных рецепторов, способных осуществлять специфическую модуляцию каналов  $\text{Na}_v1.8$ , позволяет создать совершенно безопасные анальгетики, которые способны заменить опиаты и опиоиды, применяемые на третьем шаге лестницы боли ВОЗ.



#### *Литература:*

1. Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. *Frontiers in pain science. Volume 1. New non-opioid analgesics: understanding molecular mechanisms on the basis of patch-clamp and quantum-chemical studies.* Bentham Science Publishers Ltd., Sharjah, U.A.E. 2017, 203 p.

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

### **Нейробиологические последствия хронического социального стресса: от поведения к гену**

Н.Н. Кудрявцева

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

Тревога, фобии и депрессия являются наиболее распространенными психоэмоциональными расстройствами у людей, вызванными стрессом. Хронический стресс социальных поражений в ежедневных агонистических взаимодействиях приводил у мышей к драматическим нарушениям в поведении и соматическом состоянии, которые были сходны с симптомами депрессии у людей [1]. У мышей были выявлены: выраженный поведенческий дефицит, индифферентность, депрессивность, генерализованная тревога, ангедония, сопровождаемые потерей веса, сниженной стрессреактивностью и половой дисфункцией. Хроническое введение антидепрессантов или анксиолитиков (имипрамин, флюоксетин, буспирон, диазепам и др.) оказывало терапевтический эффект. Было показано также угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушение клеточного цикла в иммунокомпетентных органах, увеличение интенсивности экспериментального метастазирования, что свидетельствовало о развитии психогенного иммунодефицита в рамках нашей экспериментальной парадигмы. В качестве психопатогенного фактора, провоцирующего развитие смешанного тревожно/депрессивного расстройства, рассматривали хронический неизбежный психоэмоциональный социальный стресс, негативные эмоции, тревогу.

Первые исследования выявили динамические изменения серотонергической активности в мозге в зависимости от длительности и глубины депрессивного состояния [2]. Впоследствии для полного транскриптомного анализа, выполненным ЗАО «Геноаналитика» (<http://genoanalytica.ru>, Москва), были секвенированы гипоталамус, гиппокамп, стриатум, вентральная тегментальная область и области ядер шва среднего мозга. Были выявлены изменения экспрессии серотонергических генов, кодирующих белки, обеспечивающие синтез (*Tph2*, *Ddc*), инактивацию (*Maob*, *Maoa*), рецепцию (*Htr1a*, *Htr1b*, *Htr2a*, *Htr3a*, *Htr4*, *Htr5b*, *Htr6*, *Htr7*) и транс-

порт (*Slc6a4*, *Slc18a2*) серотонина, которые являлись специфичными для каждой области мозга как по количеству дифференциально экспрессирующихся генов, так и по направленности (up-down-регуляция) и выраженности изменений экспрессии. В настоящее время получено много других экспериментальных данных [2, 3], обеспечивших поддержку нашей гипотезе [2], предполагавшей изменение функционального состояния множества генов в структурах мозга под влиянием хронического социального стресса.

Предлагаемый этологический подход открывает методологические перспективы для исследования молекулярных и клеточных механизмов психоэмоциональных расстройств в контексте фундаментальной проблемы поиска путей регуляции от поведения к гену.

#### *Литература:*

1. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, 17(5): 285–291.
2. Kudryavtseva N.N., Filipenko M.L., Bakshtanovskaya I.V., Avgustinovich D.F., Alekseenko O.V., Beilina A.G. Changes in the expression of monoaminergic genes under the influence of repeated experience of agonistic interactions: From behavior to gene. *Russ J. Genetics*. 2004, 40(6):590–604 (Review).
3. Berton, O., McClung, C.A., DiLeone, R.J., Krishnan, V., Renthel, W., et al. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeats stress. *Science*, 311, 864–868.

Исследование поддержано Российским научным фондом (грант №14-15-00063) и Российским фондом фундаментальных исследований (грант №17-04-00140\17).

*Кудрявцева Наталья Николаевна*  
E-mail: *n.n.kudryavtseva@gmail.com*

## **Антистрессорная роль реакций саморегуляции. Филогенетический аспект**

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

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

Любая целенаправленная деятельность обусловлена достижением цели, что сопряжено с активацией различных систем, в том числе системы эмоций и ориентировочного рефлекса.

Многолетние наблюдения за целенаправленным поведением низших обезьян, шимпанзе, детей и взрослых людей позволили провести сравнительный филогенетический анализ компенсаторных (антистрессорных) реакций саморегуляции при моделировании психоэмоционального напряжения у приматов, стоящих на различных ступенях эволюционного развития.

Установлено, что включение реакций саморегуляции ведет к трансформации функционального состояния за счет видоизменения их компонентов: поведенческого, вегетативного (ИН) и центрального (ЭЭГ), направленных на оптимальную адаптацию к когнитивным нагрузкам и сохранению динамического равновесия в ЦНС.

Адаптивное поведение строится на основе вероятностного прогнозирования возможных вариантов достижения конечного положительного результата (цели), который актуализируется в строгой пространственно-временной зависимости с учетом доминирующих потребностей.

Вскрыто принципиальное сходство в организации целенаправленного поведения макак-резусов, шимпанзе и человека: доминирование одних и тех же реакций саморегуляции (пассивное избегание и двигательная разрядка) и увеличение их количества у приматов при возрастании эмоционально-когнитивных нагрузок, что отражает общие глубинные филогенетические механизмы защиты от стрессовых ситуаций.

Кроме того, обнаружено, что в филогенетическом ряду *макака* – *шимпанзе* – *ребенок 2–3 лет* наблюдается расширение поведенческого спектра реакций саморегуляции при выполнении задач на достижение цели, а в онтогенезе человека (*ребенок 2–3 лет* – *6–7 лет* – *взрослые люди*) – сужение поведенческого спектра. Первое свидетельствует о приобретении сознанием функции «психозащиты» [1] и увеличении приспособительных возможностей к психоэмоциональным нагрузкам в филогенезе приматов, а второе – об адаптации к высокому уровню когнитивных способностей человека.

Выявлены, как минимум, две тактики адаптации приматов к психоэмоциональным нагрузкам: одна за счет трансформации поведенческих реакций, вторая – за счет изменения механизмов регуляции сердечного ритма. Высказана гипотеза, что «цена» адаптации к психоэмоциональным нагрузкам за счет поведения ниже, чем перенапряжение вегетативных механизмов регуляции сердечного ритма.

Обнаружено, что активное и/или пассивное избегание ребенка и взрослого человека «трудной» ситуации снижает не только напряжение механизмов регуляции сердечного ритма, но нормализует и биоэлектрическую активность мозга.

Показана характерная для приматов закономерность трансформации одного функционального состояния в другое в процессе возрастания психоэмоционального напряжения при увеличении трудности достижения цели.

Комплексный сравнительный анализ поведенческих, вегетативных и биоэлектрических реакций саморегуляции позволяет понять принципы подстройки и оптимизации функционального состояния организма и каждой из его систем к условиям конкретной деятельности и показывает эволюционно-прогрессивную надстройку адаптивных поведенческих реакций в процессе филогенеза приматов.

#### *Литература:*

1. Курчанов Н.А. Поведение: эволюционный подход / Н.А. Курчанов. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 232 с.

*Кузнецова Тамара Георгиевна*  
E-mail: *tamara-kuznetsova@yandex.ru*

### **Влияние дексаметазона на нейротрофическую систему неонатального мозга 3-дневных крысят**

Д.А. Ланшаков<sup>1</sup>, Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, Е.В. Сухарева<sup>1,2</sup>, Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет; Новосибирск

Неонатальный период является основополагающим для последующего развития нервной системы. Именно в этот период мозг особенно восприимчив к неблагоприятным воздействиям, которые могут иметь программирующий эффект на последующее развитие ЦНС и поведение. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ, ADHD) может рассматриваться как расстройство, причиной которых может быть нарушение ранних этапов формирования ЦНС в результате внешних, в том числе и терапевтических воздействий. Наиболее распространённым перинатальным воздействием в клинике является использование глюкокортикоидных препаратов, применяемых для предотвращения гипоксии, связанной с преждевременными родами. Такая глюкокортикоидная терапия имеет существенные негативные последствия на последующий рост ребенка и развитие ЦНС.

*Целью нашего исследования было установить влияние глюкокортикоидов на нейротрофическую систему неонатального мозга. Введение дексаметазона (DEX) крысятам на третий день жизни в дозе 0.2 мг/кг приводило к временному повышению через 6 часов уровней мРНК NT-3 [ $F(8,54)=5.21$   $p<0.05$ ] и NGF [ $F(8,58)=9.69$   $p<0.05$ ], в 1.5 и 2 раза, соответственно, а также к выраженному – в 3 раза и продолжавшемуся более 5 дней повышению уровню мРНК BDNF [ $F(10,76)=7.24$   $p<0.05$ ]. Одновременно с повышением экспрессии нейротрофинов происходило снижение уровня мРНК рецептора их проформ р75 [ $F(8,45)=4.15$   $p<0.05$ ]. Уровень мРНК недавно идентифицированного рецептора SorCS2 [ $F(7,45)=0.87$   $p=0.5$ ] не изменялся, но снижалась мРНК SorCS3 [ $F(7,54)=2.0837$   $p=0.05$ ].*

Для проверки действия дексаметазона на норадренергическую систему мозга было проведено исследование экспрессии ключевого фермента синтеза – тирозингидроксилазы (ТГ) – в стволовой части головного мозга, в которой локализованы клеточные тела основных групп норадренергических нейронов. DEX приводил к повышению уровня мРНК ТГ в стволе

мозга через 6 часов после введения [ $F(7,138)=9.9$   $p<0.05$ ]. В гиппокампе трехдневных крысят к 6 часам после инъекции происходило снижение уровня мРНК норадренергических рецепторов альфа2а-типа [ $F(7,56)=2.61$   $p<0.05$ ]. Индукция экспрессии нейротрофинов, вызванная DEX, может оказаться критической для фиксации на последующий продолжительный период онтогенеза, имеющегося в этот период повышенного количества норадренергических связей, число которых в норме в ближайшие недели жизни снижается. В свою очередь, активированный DEX уровень норадренергической нейротрансмиссии способен в последующем привести к компенсаторному снижению экспрессии рецепторов норадреналина, а также к модификации регулируемых норадреналином функций, включая поведение.

Работа поддержана грантами МК-1058.2017.4, РФФИ № 16-34-60103.

Ланшаков Дмитрий Александрович  
E-mail: dmitriylanshakov@gmail.com

## **Физиологическая роль эндогенного оубаина: новый гормон стресса**

Е.В. Лопатина

*Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ; Санкт-Петербург*

После обнаружения в крови теплокровных животных и человека эндогенных дигиталисоподобных факторов стало понятно, что  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза может выполнять функции, не связанные напрямую с транспортом ионов. Эндогенный оубаин выделяется в кровь из гипоталамуса, гипофиза, коры надпочечников в наномолярных концентрациях (Hamlyn et al., 1991). Его концентрация повышается при стрессе, в период беременности и лактации, физической нагрузке (Schoner, 2002a). Нами сформулирована гипотеза о том, что физиологическая роль эндогенных гликозидов заключается в модуляции сигнальной функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. В этом случае изменение функциональной активности фермента в качестве трансдуктора сигнала может быть связано с регуляцией ноцицептивных сигналов и направленным влиянием на процесс тканевого моделирования на разных этапах онтогенеза.

Исследование эффектов низких концентраций оубаина с помощью метода локальной фиксации потенциала показало, что влияние этого гликозида на эффектный заряд, и, как следствие, на сигнальную функцию  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы мембраны сенсорных нейронов спинальных ганглиев новорожденных крысят носит монотонный дозозависимый характер

в диапазоне от 1 пмоль/л до 1 мкмоль/л. В условиях формалинового теста установлено, что оуабаин в дозе 0,3 мг/кг регулирует восприятие ноцицептивного стимула на спинальном и супраспинальном уровнях. Обнаружен болеутоляющий эффект гликозида (Lopatina et al., 2012). С помощью метода органотипической культуры ткани показано, что оуабаин ( $10^{-4}$ – $10^{-13}$  М) дозозависимо регулирует рост эксплантатов спинальных ганглиев, сердца, сетчатки (Лопатина и др., 2008) и костной ткани 10–12-дневных куриных эмбрионов. Действие гликозида тканеспецифично.

Модуляция сигнальной функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы с помощью эндогенного оуабаина, по-видимому, является дополнительной программой повышения жизнеспособности организма в условиях стресса, интенсивного роста и развития.

#### *Литература:*

1. Лопатина Е.В., Пеннийнен В.А., Рогачевский И.В., Крылов Б.В. Фармакологическая модуляция трансдукторной функции  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы // Бюл. эксп. биол. и мед. 2008. Т. 146. № 10. С. 416–418.
2. Hamlyn J.N., Blaustein M.P., Bovas S., Du Charme D.W., Harris D.W., Mandel F. et al. 1991. Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 88:6259–6263.
3. Lopatina E.V., Yachnev I.L., Penniyaynen V.A., Plakhova V.B., Podzorova S.A., She-lykh T.N., Rogachevsky I.V., Butcevich I.P., Mikhailenko V.A., Kipenko A.V., Krylov B.V. Modulation of signal-transducing function of neuronal membrane  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase by endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief // Medicinal Chem. 2012, Vol. 8, No 1. P. 33–39.

*Лопатина Екатерина Валентиновна  
E-mail: evlopatina@yandex.ru*

## **Состояние систем микроциркуляции и гемостаза в различные периоды после умеренной гипотермии у крыс**

Н.А. Лычева

*Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул*

Гипотермия оказывает генерализованное воздействие на организм, с вовлечением в ответную реакцию всех органов и систем [1]. При этом основными компонентами, обеспечивающими адекватность трофики тканей, являются микроциркуляторное русло и система гемостаза [1,2]. Показано, что действие гипотермии способствует развитию полиорганной недостаточности [3], что делает важным и актуальным проблему изучения действия гипотермии на состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла.

Исследование выполнено на 50 крысах-самцах линии Вистар. У всех животных исследовалось состояние микроциркуляторного русла с помо-

щью лазерной доплеровской флоуметрии. Состояние системы гемостаза оценивали с помощью рутинных методик и интегрального метода исследования – тромбоэластографии. Статистический анализ выполнен с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

При анализе полученных экспериментальных данных установлено, что достижение умеренной степени гипотермии оказывает выраженное модулирующее влияние на систему микроциркуляции. Сразу по достижении указанной степени гипотермии наблюдалось развитие вазодилатации, свидетельствующее о декомпенсаторном состоянии экспериментальных животных. Наибольший риск развития гемодинамических расстройств, лежащих в основе полиорганной недостаточности, наблюдается через 5 дней после прекращения восстановления температуры тела и характеризуется массивным снижением тонуса сосудов с интенсификацией гемодинамики, на фоне появления в кровотоке маркеров тромбинемии и выраженном угнетении фибринолиза. Усиление гемодинамики в нутритивном бассейне на фоне прогрессирования состояния тромботической готовности является мощнейшим фактором развития тромбоза и полиорганной недостаточности. По истечении 2 недель с момента восстановления температуры тела наблюдается вазоспазм, что свидетельствует о глубокой модуляции сосудистого русла и сохранении симпатической импульсации на высоком уровне, и свидетельствует о повышении жесткости сосудистой стенки. Прогрессирование воспалительной реакции подтверждается нарастающей концентрацией фибриногена.

#### *Литература:*

1. Piktel J.S., Jeyaraj D., Said T.H. et al. Arrhythmogenesis in severe vs. Therapeutic hypothermia // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2011. Vol. 4(1). P. 79–86.
2. Shah T.A., Mauriello C.T., Hair P.S. et al. Clinical hypothermia temperatures increase complement activation and cell destruction via the classical pathway // Journal of Translational Medicine. 2014. Vol. 12. P. 181–187.
3. Wu C.Y., Chan K., Cheng Y.-J. et al. Effects of different types of fluid resuscitation for hemorrhagic shock on splanchnic organ microcirculation and renal reactive oxygen species formation // Critical Care. 2015. Vol. 19 (434).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60054/15 мол\_а\_дк.

*Лычева Наталья Александровна*  
E-mail: natalia.lycheva@yandex.ru

## **Изменения в активности бульбарных нейронов, ассоциированные с висцеральной гиперчувствительностью, и поиск фармакологических способов их коррекции**

О.А. Любашина<sup>1,2</sup>, И.Б. Сиваченко<sup>1</sup>, И.И. Бусыгина<sup>1</sup>, С.С. Пантелеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>2</sup>Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ; Санкт-Петербург

Висцеральная гиперчувствительность является одним из основных факторов, способствующих генезу рекуррентной абдоминальной боли при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Установлено, что это состояние может поддерживаться как периферическими, так и центральными процессами, вовлекающими серотонинергическую трансмиссию. Однако лежащие в их основе нейрональные механизмы, особенно осуществляющиеся на супраспинальном уровне, остаются неясными. Между тем, выяснение этих механизмов является необходимым для понимания патофизиологии хронической абдоминальной боли и разработки адекватных и эффективных способов висцеральной анальгезии.

Поэтому целью нашей работы являлось изучение изменений в нейрональной активности висцеросенсорных бульбарных структур, связанных с развитием висцеральной гиперчувствительности, и оценка способности серотонинергических средств модулировать эти процессы. Эксперименты выполнены на анестезированных уретаном (1.5 г/кг, внутривенно) самцах крыс линии Вистар. Для инициации абдоминальной ноцицепции применяли растяжение колоректальной области кишки с помощью раздуваемого воздухом (до давления 80 мм рт. ст.) резинового баллона. Для внеклеточной регистрации активности нейронов продолговатого мозга использовали вольфрамовые микроэлектроды. Определение средней частоты нейрональных разрядов осуществляли в течение 60 секунд до, 60 секунд во время колоректального растяжения и 60 секунд после него. В разных сериях экспериментов фоновую и вызванную КРР активность бульбарных нейронов оценивали до и после внутривенной инъекции 5-HT<sub>3</sub>-антагониста гранисетрона (1–2 мг/кг) и 5-HT<sub>4</sub>-миметика BIMU8 (1–2 мг/кг) или физиологического раствора. Все опыты проводили на двух группах животных – здоровых или с кишечной гиперчувствительностью, вызванной экспериментальным колитом.

В вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга и ядре одиночного тракта мы обнаружили нейроны, которые демонстрировали при колоректальном растяжении возбуждение, торможение активности или отсутствие выраженной реакции. В норме в вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга доля возбуждающихся нейронов была больше, чем в ядре одиночного тракта, клетки которого чаще демонстрировали тормозные ответы. Внутривенные введения гранисетрона и BIMU8 дозозависимо угнетали фоновые и вызванные раз-



ряды возбуждающихся при колоректальном растяжении бульбарных нейронов, но не оказывали выраженного влияния на другие типы клеток. При колите в обеих структурах было зарегистрировано большее по сравнению с нормой количество возбуждающихся и меньшее число индифферентных к колоректальному растяжению нейронов при неизменной доле тормозящихся. При этом в вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга и ядре одиночного тракта было выявлено усиление вызванных колоректальным растяжением возбуждательных нейрональных реакций. Повышенная возбудимость бульбарных нейронов эффективно подавлялась инъекцией 5-HT3-антагониста гранисетрона, тогда как тормозное действие 5-HT4-миметика BIMU8 в этих условиях было менее выражено.

Полученные данные свидетельствуют, что одним из механизмов висцеральной гиперчувствительности может быть усиление возбуждающей ноцицептивной трансмиссии в висцеросенсорных областях продолговатого мозга. Продемонстрированный тормозный эффект на эти процессы блокатора серотониновых 5-HT3 рецепторов гранисетрона указывает на потенциальную способность этого препарата купировать хронические абдоминальные болевые синдромы.

Любашина Ольга Анатольевна  
E-mail: laglo2009@yandex.ru

## Гены и стресс

А.Л. Маркель

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирский государственный университет; Новосибирск*

В литературе имеется масса свидетельств того, что стрессовые реакции, так же, впрочем, как и готовность организма реагировать на предъявляемые требования посредством стрессового ответа, в значительной степени определяются генетическими факторами. Такие сведения получены как при исследовании людей, так и в экспериментах на лабораторных животных (обычно это крысы и мыши разных генотипов). Такого рода эксперименты выполнены и автором представляемых тезисов. Так, было показано, что генетическая селекция по уровню стресс-реактивности может приводить к формированию стойкого гипертензивного статуса у крыс (линия НИСАГ/ИСИАН). Этот эксперимент послужил основой для проведения обширных исследований, направленных на выяснение генетико-физиологических механизмов развития как стрессовых реакций, так и стресс-зависимого гипертензивного статуса. Был выявлен ряд генов, определяющих изменение функций физиологических систем, участвующих

в регуляции артериального давления и в формировании гипертензивного статуса в условиях действия эмоционального стресса.

Вторым наиболее важным с общебиологической точки зрения и получившим особое внимание исследователей в последнее время является направление, имеющее целью исследовать эффекты осуществления обратной связи в системе гены–стресс. Автором давно развивается представление о важном значении стресса как фактора биологической эволюции. В настоящее время повышенный интерес исследователей привлекает проблема влияния стресса на процессы эпигенетических регуляций функции генома, в результате чего могут возникать существенные и долговременные изменения физиологических процессов широкого спектра. Эпигенетические эффекты стресса представляют интерес не только в плане изучения стойких и существенных модификаций физиологических процессов, но и как реальный механизм осуществления быстрых эволюционных преобразований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-04-00763).

Маркель Аркадий Львович  
E-mail: markel@bionet.nsc.ru

### **Генерализация условно-рефлекторной реакции страха на обстановочный стимул коррелирует со степенью активации серотонинергической системы медиальной префронтальной коры при ее выработке**

О.Э. Марчук, Н.Б. Саульская

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Лаборатория нейрохимии высшей нервной деятельности, Санкт-Петербург*

Недавние исследования показали, что разные виды неконтролируемого стресса, включая эмоциональный стресс, вызываемый условно-рефлекторной реакцией страха (УРС – модель страха), сопровождаются выбросом серотонина в префронтальной коре.

*Цель работы* заключается в изучении участия серотонинергической системы мПК в контроле генерализации страха, вызываемого выработкой УРС на обстановочный стимул. Такие данные в литературе отсутствуют.

На крысах линии Спрег-Дули методами прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии было показано, что выработка УРС (сочетание условного сигнала (CS+) и неизбежного болевого раздражения в камере А) сопровождается увеличением концентрации межклеточного серотонина в мПК относительно фонового уровня. На вторые сутки после выработки УРС проводилась дифференцировочная сессия (предъявление дифференцировочного сигнала (CS-), не ассоциируемых с болевым раздражением,

в камере Б – тест на генерализацию УРС), при которой уровень серотонина увеличивался. При предъявлении животным «опасной» камеры А и CS+ без болевого раздражения (реализация УРС), также наблюдался рост уровня серотонина в мПК. У животных контрольной группы (выработка УРС в первый день проводилась в камере А с CS+ , но без болевого раздражения) таких изменений не наблюдалось. Тестирование крыс на третий день эксперимента на проявления страха (замирание) в «опасной» камере А, но уже без CS+ и в «безопасной» камере Б (также без CS-) показало, что все крысы характеризовались высоким уровнем замирания в камере А, но уровень замирания в камере Б значительно варьировал у отдельных животных, что свидетельствовало о разном уровне генерализации УРС на обстановочные стимулы. По этому критерию были выделены две группы животных: группа «Высокая генерализация» ( $n=8$ ), характеризующаяся высоким замиранием на камеру Б и высоким коэффициентом генерализации УРС на обстановочные стимулы, и группа «Низкая генерализация» ( $n=6$ ), демонстрирующая низкое замирание в камере Б и имеющая низкий коэффициент генерализации УРС на обстановочные стимулы. При этом группы не различались по замиранию в камере А. Анализ изменений уровня серотонина во время выработки УРС у животных выделенных групп показал, что выработка УРС сопровождалась подъемом уровня внеклеточного серотонина в мПК относительно фона как у животных группы «высокая генерализация» ( $F_{(10, 70)}=12.4, p<0.001$ ), так и у крыс группы «низкая генерализация» ( $F_{(10, 50)}=2.2, p=0.03$ ). Но выраженность такого подъема у животных этих групп была разной. А именно, животные группы «высокая генерализация» характеризовались более значительным ростом уровня внеклеточного серотонина в мПК во время выработки УРС по сравнению с крысами группы «низкая генерализация» ( $F_{(10, 132)}=2.9, p=0.003$ ). Иными словами, чем выше серотонинергическая активация мПК при выработке УРС, тем выше последующая генерализация обстановочного компонента УРС.

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

Марчук Ольга Эдуардовна  
E-mail: marolgaed@yandex.ru

## **Коррекция последствий нормобарической гипоксии в период новорожденности на адаптивное поведение взрослых крыс**

В.А. Михайленко, И.П. Буткевич, В.А. Отеллин

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

Гипоксия у новорожденных является опасным стрессом, ведущим к долговременным нарушениям в развитии головного мозга, в двига-

тельной, когнитивной и психоэмоциональной функциях (Logitharajah et al., 2009). Ранее нами было установлено, что нормобарическая гипоксия в период новорожденности изменяет болевую чувствительность и уровень депрессивноподобного поведения у взрослых крыс (Михайленко и др., 2015). Принимая во внимание, что серотонинергическая система участвует в процессах адаптации к гипоксии, мы использовали в целях коррекции нарушений, вызванных гипоксией, хроническую инъекцию агониста серотониновых рецепторов типа 1A (5-HT<sub>1A</sub>) буспирона у крыс в препубертатный период развития. Однодневные крысята были подвергнуты действию нормобарической гипоксии (8% кислорода в дыхательной смеси) в течение одного часа. В препубертатный период развития (25–39 дней жизни) животные были подвергнуты хронической инъекции буспирона «Sigma» (внутрибрюшинная инъекция 3.5 мг/кг). При достижении животными взрослого возраста у подопытных и контрольных крыс регистрировали уровень болевой чувствительности в формалиновом тесте и уровень депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания. Обнаружено, что гипоксия увеличила воспалительный болевой ответ и уровень депрессивноподобного поведения у взрослых животных. Инъекция буспирона в течение 14 дней в препубертатном периоде улучшила показатели адаптивного поведения у взрослых крыс. Полученные данные указывают на возможность коррекции нарушений, вызванных гипоксией в раннем возрасте, в критический препубертатный период развития крысы с использованием буспирона. Протективный эффект буспирона может быть связан с влиянием препарата на процесс нейрогенеза, что продемонстрировано на примере гиппокампа. Кроме того, буспирон, обладая противовоспалительным свойством, способствует нормализации воспалительных цитокинов, функция которых изменяется под влиянием гипоксического стресса, что облегчает восстановление афферентно-эфферентных связей ядра шва с префронтальной корой и спинным мозгом, определяющих интеграцию антиноцицептивной и психоэмоциональной систем.

#### *Литература:*

1. Михайленко В. А., Буткевич И. П. Участие 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов в долговременной адаптации к эффектам гипоксии новорожденных крысят. Бюлл. эксп. биол. и мед. 161 : 479–482. 2016.
2. Logitharajah P., Rutherford M. A., Cowan F. M. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. *Pediatr. Res.* 66 : 222–229. 2009.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-04-00214).

*Михайленко Виктор Анатольевич*  
E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

## **Пренатальное влияние флуоксетина на стрессорные ответы и болевую чувствительность у самцов крыс в препубертатный период развития**

В.А. Михайленко, И.П. Буткевич, А.В. Протасова

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

Флуоксетин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ), широко применяется в клинике как антидепрессант для снижения уровня депрессии у женщин в период беременности. Однако в настоящее время появляется все больше данных о неблагоприятном влиянии флуоксетина на развитие плода, что проявляется в последующем онтогенезе в снижении массы тела, замедлении развития моторики у детей, нарушении психоэмоционального поведения (Olivier, 2013; Vitale et al., 2016). До сих пор остается без определенного ответа вопрос о том, что больше причиняет вред развивающемуся организму – ингибиторы обратного захвата 5-НТ или депрессия матери? Исследование влияния флуоксетина на развивающийся организм в отсутствие депрессии у матери предполагает использование адекватной модели изучения влияния этого препарата на грызунов. Однако полученные в экспериментальных условиях результаты часто противоречивы.

*Цель настоящего исследования:* изучить влияние хронической инъекции флуоксетина самкам крыс во время беременности на массу тела, показатели адаптивного поведения и когнитивные способности у мужского потомства в препубертатный период развития. Крысам с 9-х по 20-е сутки беременности вводили флуоксетин или физиологический раствор. У потомства в препубертатный период развития исследовали уровень болевой чувствительности, тревожное и депрессивноподобное поведение в тестах приподнятого крестообразного лабиринта и вынужденного плавания и способность к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса.

Обнаружено снижение массы тела у новорожденных и 25-дневных самцов, что указывает на абнормальное развитие организма. В водном лабиринте Морриса выявлено улучшение способности к пространственному обучению, но не обнаружено изменений в показателях уровня тревожности и депрессивноподобного поведения. Важными являются данные о том, что хроническая инъекция физиологического раствора, но не флуоксетина, самкам крыс во время беременности вызывает у потомства усиление болевой чувствительности по сравнению с таковой у крыс контрольной группы. Этот факт указывает на способность флуоксетина дифференцировать влияние антидепрессанта от влияния самой инвазивной процедуры, вероятно, через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Таким образом, хроническая инъекция флуоксетина беременной самке вызывает у мужского потомства долговременное снижение массы тела, улучшение когнитивных способностей, но не влияет на

показатели психоэмоционального поведения и не вызывает усиление болевой чувствительности.

*Литература:*

1. Olivier J.D.A., Akerud H., Kaihola H., Pawluski J.L., Skalkidou A., Högberg U., Sundström-Poromaa I. The effects of maternal depression and maternal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on offspring. *Front. Cell. Neurosci.* 7 : 73. 2013.
2. Vitale S.G., Laganà A.S., Muscatello M.R., La Rosa V.L., Currò V., Pandolfo G., Zoccali R.A., Bruno A. Psychopharmacotherapy in pregnancy and breastfeeding. *Obstet. Gynecol. Surv.* 71(12) : 721–733. 2016.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-04-00214).

*Михайленко Виктор Анатольевич*  
E-mail: viktormikhailenko@yandex.ru

## **Развитие орексинергической системы гипоталамуса крысы на фоне пренатального стресса**

И.Ю. Морина, Е.П. Станкова

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

В конце XX века L. De Lecea и T. Sakurai (1998) открыли новое семейство нейропептидов – орексины/гипокретины. К нему относятся два пептида орексин-А и орексин-В, которые образуются в ходе посттрансляционных процессов из общего прекурсора – пре-проорексина. Орексинергические нейроны локализованы в периферической области мозга, их проекции выявлены в коре больших полушарий, гиппокампе, амигдале, таламусе, переднем и заднем гипоталамусе, среднем мозге, стволе мозга, что свидетельствует о влиянии орексинов на различные нейромедиаторные системы мозга. В настоящее время общепризнанно, что орексинергическая система является одной из активирующих систем мозга, принимает участие в регуляции процессов пищевого поведения, цикла бодрствование-сон, в контроле двигательной активности, эмоционального возбуждения и системы вознаграждения, что свидетельствует о ее связи с катехоламинергическими системами мозга, в частности, с дофаминергической, которая участвует в реакции организма на стрессорные воздействия.

Известно, что у крысы в ходе пренатального развития орексинергические нейроны идентифицируются на 19-й день (E19), однако их активация наблюдается с 15-го по 20-й дни постнатального развития (P15 – P20). В известной нам литературе мало данных о формировании орексинергической системы и ее взаимодействии с другими нейромедиаторными системами после стрессорных воздействий в пренатальный период онтогенеза.

*Цель.* Оценить влияние стрессорного воздействия у беременной самки

крысы на морфофункциональное состояние орексинергической системы гипоталамуса у ее потомства.

*Материал и методы.* С 14-го по 20-й дни беременности самки крысы линии Вистар подвергались 6-часовой депривации сна (ДС) методом малых площадок. Потомство делили на 2 возрастные группы (P14 и P30), у которых фиксировали мозг для иммуногистохимических исследований. Контролем служили крысята P14 и P30, рожденные от интактных самок. На срезах гипоталамуса с помощью антител кролика к орексину-А («Sigma», США, 1:1000) выявляли орексинергические нейроны (АВС – ДАБ-метод), в которых определяли оптическую плотность иммунопозитивного материала.

*Результаты.* У крысят контрольной группы P14 в перифорникальной области выявлены клетки, содержащие орексин-А. К P30 отмечается увеличение оптической плотности орексина-А в нейронах на 50% ( $p < 0,05$ ), что согласуется с данными литературы о формировании этой системы.

У крысят P14, перенесших пренатальное воздействие, оптическая плотность орексина в нейронах увеличивалась в 2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными крысятами P14. При этом у крысят экспериментальной группы в перифорникальной области выявляется большое количество длинных иммунопозитивных отростков. У крысят P30 не выявлено достоверных отличий оптической плотности орексина в нейронах и в отростках между контрольной и экспериментальной группами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у потомства самок, перенесших стрессорное воздействие на 14–20-й дни беременности, которые являются критическими периодами онтогенеза, наблюдается активация орексинергических нейронов в раннем постнатальном онтогенезе (P14), что, возможно, оказывает компенсаторное влияние на другие нейромедиаторные системы, развитие которых было нарушено в ходе стрессорного воздействия во время пренатального развития.

Морина Ирина Юрьевна  
E-mail: irinamorina@mail.ru

## **Влияние стрессорного и дистанционного ишемического посткондиционирования на индометацин-индуцированные эрозии в желудке и кишечнике у крыс**

О.Ю. Морозова, О.П. Комкова, Л.П. Филаретова

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

В наших предыдущих исследованиях были продемонстрированы гастропротективные эффекты стрессорного и ишемического преко́ндиционирования и вклад глюкокортикоидных гормонов в их реализацию.

В частности, был показан защитный эффект дистанционного ишемического preconditionирования на слизистую оболочку желудка в условиях ультцерогенного действия ишемии–реперфузии.

*Цель настоящей работы* заключалась в исследовании эффектов стрессорного и ишемического посткондиционирования на заживление эрозий в желудке и образование повреждений в кишечнике. Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Дуули (масса тела в начале экспериментов 270–300 г). Образование эрозий в желудке крыс индуцировали подкожным введением индометацина (35 мг/кг) после их 24-часового голодания. Через 4 часа после введения индометацина (когда в желудке образовывались эрозии), бодрствующие или наркотизированные животные подвергались стрессорному посткондиционированию (30 минут иммобилизации в пеналах) или дистанционному ишемическому посткондиционированию (10-минутное пережатие правой задней лапы крысы – ишемия, с последующей 30-минутной реперфузией). После посткондиционирования возобновлялось кормление крыс. Контрольные крысы не подвергались стрессорному или дистанционному ишемическому посткондиционированию, через 4 часа после введения индометацина они оставались в своих обычных клетках, для них также возобновлялось кормление. Для оценки образования эрозий в желудке животных декапировали через 4 часа после введения индометацина. Влияние посткондиционирования на состояние слизистой оболочки желудка и кишечника оценивали спустя 24 и 48 часов после введения индометацина. Во всех экспериментах оценивали массу тимуса, надпочечников, селезенки и измеряли массу тела крыс.

Через 4 часа после введения индометацина в желудке образовывались геморрагические эрозии, которые постепенно заживали через 24 и 48 часов после введения индометацина у контрольных крыс. Стрессорное посткондиционирование ускоряло процесс заживления эрозий в желудке в обеих временных точках. Процесс заживления в желудке сопровождался образованием повреждений в тонком кишечнике. При этом иммобилизация (стрессорное посткондиционирование) не влияла на образование повреждений в кишечнике ни через 24 часа, ни через 48 часов после введения индометацина. Дистанционное ишемическое посткондиционирование спустя 24 часа после индометацина у бодрствующих крыс не оказывало влияния на процессы заживления эрозий в слизистой оболочке желудка и их формирование в кишечнике, а через 48 часов – ускоряло заживление эрозий в желудке, но усугубляло образование повреждений в тонком кишечнике. Дистанционное посткондиционирование у наркотизированных животных не влияло на процесс заживления в слизистой оболочке желудка ни в одной из временных точек, но приводило к уменьшению площади эрозий в тонком кишечнике (через 24 часа и 48 часов) по сравнению с контрольными животными.



Таким образом, стрессорное и дистанционное ишемическое посткондиционирование у бодрствующих крыс может способствовать заживлению индометацин-индуцированных эрозий в слизистой оболочки желудка.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-15-00790.

Морозова Ольга Юрьевна  
E-mail: [olga\\_morozova\\_68@mail.ru](mailto:olga_morozova_68@mail.ru)

## **Лабораторные животные в постгеномной физиологии и трансляционной медицине**

М.П. Мошкин

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

Полное прочтение геномов человека и лабораторных животных предопределили переход на новый уровень всех видов работ, направленных на расшифровку механизмов функционирования организмов при различных состояниях и к поиску на этой основе новых путей к достижению высоких показателей умственной и физической работоспособности, а также к созданию эффективных средств диагностики, профилактики и лечения болезней. Главным инструментом этих исследований являются животные с целевыми мутациями, которые обеспечивают:

- изучение функциональной значимости отдельных генов путем постоянного (нокаут) или временного (например, tet-on/tet-off) подавления/усиления их экспрессии;
- визуализацию морфофункциональных процессов путем внедрения генов флуоресцирующих белков в геном лабораторного животного;
- создание генетических моделей патологий, которые воспроизводят генетические полиморфизмы, ассоциированные с заболеваниями людей.

Стремительно растущее генетическое разнообразие, которое только для мышей исчисляется более чем 200 тыс. генотипов, послужило стимулом к созданию специализированных Центров генетических ресурсов лабораторных животных. В России первый такой центр создан на базе SPF (specific pathogen free) вивария Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Центр обладает технологическими компетенциями, которые позволяют криоархивировать генетические линии мышей и крыс, проводить их освобождение от патогенов, контролировать здоровье и фенотипическое соответствие линий, создавать новые генотипы методами селекции, точечного мутагенеза и геномного редактирования (CRISPR/Cas9), выполнять прижизненные исследования поведенческих, иммунофизиологических и морфологических характеристик животных, в том числе, методами компьютерной

и магнитно-резонансной томографии, а также флуоресцентного имиджинга.

Мошкин Михаил Павлович  
E-mail: mmp@bionet.nsc.ru

### **Оценка эффективности спелеоклиматотерапии в профилактике хронического стресса с помощью микроядерного теста буккального эпителия**

М.С. Нечаева, Е.В. Дорохов, А.А. Кудрявцева, Д.О. Галицина

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Кафедра нормальной физиологии), Воронеж*

Зачастую студенты медицинских вузов находятся в состоянии психоэмоционального стресса, что можно связать с необходимостью в усвоении большого объема информации за относительно короткий срок и высоким уровнем ответственности, обусловленной особенностями медицинской специальности. В качестве адаптогенного метода коррекции подобных состояний может служить спелеоклиматотерапия. Так, было обнаружено снижение показателей реактивной тревожности и индекса депрессии у студентов после посещения спелеокамеры (Дорохов и др., 2012). В свою очередь, психоэмоциональное состояние человека может оказывать влияние на его физическое состояние, в том числе и на стабильность генетического аппарата (Калаев и др., 2017).

*Целью исследования* явилась оценка влияния спелеоклиматотерапии на стабильность генетического аппарата студентов.

В качестве испытуемых были выбраны студенты Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Курс спелеоклиматотерапии составил 11 дней. Сбор материала проводили в 1-й, 4-й, 7-й и 11-й день посещения спелеокамеры. Для оценки влияния спелеоклиматотерапии на генетический аппарат испытуемых использован микроядерный тест буккального эпителия человека (Калаев и др., 2016). Сравнение частоты клеток с патологиями ядра в разные дни спелеоклиматотерапии осуществляли с использованием непараметрического критерия Ван-дер-Вардена, так как их распределение не подчиняется нормальному закону.

В результате проведенных исследований было показано влияние спелеоклиматотерапии на генетическую стабильность человека. Так, отмечено снижение числа клеток с микроядрами на 11-й день посещения спелеокамеры. Максимальное число клеток с микроядрами наблюдалось в первый день посещения спелеокамеры ( $5,06 \pm 0,73\%$ ), т.е. когда испытуемые еще не подверглись влиянию спелеоклимата, после чего уровень клеток буккального эпителия с микроядрами постепенно снижался

и к 11-му дню достиг минимального значения ( $2,82 \pm 0,45\%$ ) ( $P < 0,01$ ). Отмечено также снижение числа клеток с протрузиями ядра на 11-й день посещения спелеокамеры ( $0,41 \pm 0,15\%$ ), по сравнению с исходными показателями генетической стабильности испытуемых ( $1,00 \pm 0,22\%$ ) ( $P < 0,05$ ). Динамика изменения частоты других нарушений ядра клеток буккального эпителия имела сходные тенденции, но достоверных различий выявить не удалось. При этом отмечено, что сумма всех нарушений спустя 11 дней после посещения спелеокамеры снизилась ( $10,71 \pm 0,83\%$ ) по сравнению с кариологическими показателями испытуемых до воздействия ( $13,71 \pm 1,01\%$ ) ( $P < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном воздействии спелеоклимата на генетический аппарат человека, что характеризовалось снижением частоты встречаемости буккальных эпителиоцитов с аберрациями ядра.

#### *Литература:*

1. Дорохов Е.В. Влияние спелеоклиматотерапии на показатели качества жизни студентов / Е.В. Дорохов, Н.П. Горбатенко, В.Н. Яковлев, О.А. Япрынцева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 70–74.
2. Калаев В.Н. Влияние агрессивности и связанных с ней психологических характеристик на частоту ядерных нарушений буккальных эпителиоцитов спортсменов / В.Н. Калаев, В.Г. Артюхов, М.С. Нечаева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 3. – С. 327–347.
3. Калаев В.Н. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: монография / В.Н. Калаев, М.С. Нечаева, Е.А. Калаева. – Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2016. – 136 с.

Нечаева Марина Сергеевна  
E-mail: mar-y-ana@yandex.ru

### **Стресс: влияние на когнитивные и локомоторные процессы у *Drosophila melanogaster***

Е.А. Никитина<sup>1,2</sup>, Г.А. Захаров<sup>1</sup>, А.В. Журавлев<sup>1</sup>, А.В. Медведева<sup>1</sup>, С.А. Горохова<sup>1</sup>, П.Н. Иванова<sup>2</sup>, М.С. Герасименко<sup>2</sup>, Б.Ф. Щёголев<sup>1</sup>, Е.В. Савватеева-Попова<sup>1</sup>

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

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – результат сложного взаимодействия неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, предрасполагающих к развитию болезни. Животные модели, особенно с коротким жизненным циклом, позволяют изучать механизмы функциональных нарушений, лежащих в основе НДЗ человека, большинство из которых являются болезнями старения, и помогают в раз-

работке терапевтических подходов. К таким модельным объектам относится дрозофила. Важнейшую роль в обеспечении пластичности нервной системы играет реорганизация актинового цитоскелета. Ключевым ферментом этого процесса является LIMK1. Кроме того, LIMK1 представляет собой центральный узел взаимодействия между различными генными сетями, участвующими в регуляции функциональных процессов мозга в норме и при патологии. Среди факторов возникновения НДЗ большое значение имеют различные стрессорные воздействия. В исследованиях с привлечением дрозофилы в качестве модели для создания стрессорной ситуации широко применяется тепловой шок (ТШ). В то же время, одним из наименее изученных стрессорных факторов, которые способны оказывать заметное воздействие на живые организмы, в том числе и человека, является магнитное поле низкой интенсивности. Экранирование живых объектов от естественного геомагнитного поля (нахождение в слабом статическом магнитном поле, ССМП) оказывает губительное и крайне плохо изученное воздействие на нервную систему.

В рамках данного исследования была предпринята попытка сравнить эффекты применения различных стрессорных факторов (ТШ и ССМП) на когнитивные и локомоторные процессы у дрозофилы. В качестве материала исследования были использованы следующие линии *Drosophila melanogaster*. *Canton-S* (CS) – контрольная линия дикого типа. *agn<sup>ts3</sup>* – линия, несущая температурно-чувствительную (ts) мутацию по гену *limk1*, кодирующему ключевой фермент ремоделирования актина LIMK1. Не выявлено нарушений обучения и формирования среднесрочной памяти у линии *Canton-S* при действии ТШ. Однако воздействие ССМП приводило к значительному ухудшению среднесрочной памяти, что позволяет говорить о тормозящем эффекте ССМП на функционирование нервной системы. Напротив, у мутанта *agn<sup>ts3</sup>* оба стрессорных воздействия приводили к восстановлению способности к обучению и формированию памяти. Также мы проанализировали влияние стресса на локомоторное поведение дрозофилы. Линия дикого типа CS оказалась устойчивой к действию ТШ, которое незначительно сказывалось на ее локомоторном поведении. Но воздействие ССМП увеличивало двигательную активность CS, что сопровождалось увеличением уровня LIMK1. В интактном контроле мутант *agn<sup>ts3</sup>* обладал относительно низкими значениями индекса активности. ТШ не приводил к достоверным изменениям этого параметра. Однако ССМП нормализовало двигательную активность и пространственное ориентирование этого мутанта, вызывая падение изначально высокого уровня LIMK1.

Таким образом, ТШ слабо воздействует на локомоторное поведение *agn<sup>ts3</sup>*, так же, как и на CS. ССМП же оказывает на локомоторную активность личинок *agn<sup>ts3</sup>* очень существенное влияние. Итак, нами выявлен разнонаправленный характер воздействия ТШ и ССМП на когнитивные и локомоторные процессы у дрозофилы. Это свидетельствует о необхо-

димости применения комплексного подхода к изучению диагностических признаков НДЗ, сочетающего методы анализа формирования памяти, а также локомоторной активности в совокупности с микроскопическими и молекулярно-биологическими методами.

Никитина Екатерина Александровна  
E-mail: 21074@mail.ru

### **Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной аденокортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной по сравнению с крысами линии Вистар**

Л.С. Никитина<sup>1,2</sup>, Е.Л. Горбачёва<sup>1</sup>

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

Многочисленные исследования отмечают взаимное влияние эпилепсии на гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальную систему и самой системы на развитие эпилепсии. У больных эпилепсией и у крыс с генетической предрасположенностью к судорогам отмечены отличия в базальных концентрациях кортикостерона и кортиколиберина, нарушение циркадианного ритма АКГ и повышенная стресс-реактивность. В то же время отмечено проконвульсивное действие кортиколиберина и кортикостерона. АКГ, напротив, обладает антиконвульсивным действием и используется при лечении инфантильных судорог.

Несмотря на то, что история исследования физиологических особенностей крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) насчитывает уже более 65 лет, интерес к этой модели аудиогенной эпилепсии не ослабевает и по настоящий день. Ранее было показано (Ракицкая и др., 1990) и подтверждено также в наших исследованиях, что у крыс линии КМ стресс-реактивность гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной системы повышена, причем в отсутствие различий в базальной концентрации АКГ и кортикостерона по сравнению с крысами линии Вистар.

При этом мы показали, что у крыс линии Крушинского-Молодкиной содержание кортиколиберина в нейронах паравентрикулярного ядра и в наружной зоне срединного возвышения снижено, что свидетельствует о снижении активности кортиколиберинергических нейронов гипоталамуса. Снижение секреторной активности гипоталамических нейросекреторных центров, по-видимому, является ERK1/2 независимым процессом и связано с установленным нами повышением GAD67 и тирозингидроксилаза-иммунопозитивного вещества в иннервирующих их волокнах.

При этом количество ПОМК/АКГ-иммунопозитивных клеток в аденогипофизе крыс линии Крушинского-Молодкиной было повышено, по сравне-

нию с крысами линии Вистар. Причем с помощью вестерн блотт анализа обнаружено, что у крыс линии Крушинского-Молодкиной было повышено содержание ПОМК (31 кДа) и проАКТГ (23 кДа), а АКТГ (13 кДа) не отличался от такового у крыс линии Вистар. Подобное распределение продуктов расщепления ПОМК [накопление ПОМК и снижение АКТГ (13 кДа)] выявлено при повреждении гипоталамуса (Bell et al., 2005), что также указывает на снижение секреторной активности кортиколиберинергических нейронов гипоталамуса. Также нарушение процессинга ПОМК показано у мышей с мутацией по гену карбоксипептидазы *E* (фермента, реализующего сортировку ПОМК в везикулы на уровне аппарата Гольджи), демонстрирующих отсутствие экспрессии активного фермента (Shen and Loh, 1997), и характеризующихся нарушением регулируемого пути секреции пептидов. Изменение процессинга гормонов аденогипофиза (повышение содержания предшественников при неизменном содержании и секреции функционально-активных форм), происходит на фоне повышения активности CREB, снижения активности ERK1/2 каскада и накопления белка SNARE комплекса SNAP25.

Полученные данные указывают на разобщенность в работе звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренорекортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-04-00811). Спектрофотометрические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

Никитина Любовь Сергеевна  
E-mail: lubasun@gmail.com

## **Стресс-индуцированная инверсия межполушарной асимметрии содержания фосфолипидов мозга крыс как нейрохимический базис (и критерий) смены функционального доминирования полушарий при стрессе**

Н.Ю. Новоселова

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

Как известно, полушария головного мозга отличаются по своей функциональной специализации – каждое полушарие осуществляет доминантный контроль определенных функций. Согласно имеющимся в литературе сведениям правое полушарие играет ведущую роль в адаптации организма к стрессу. Так, сообщается о доминировании правого полушария в отношении контроля как основных стресс-реализующих систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой (Wittling, 1997), так и симпатической нервной системы (Meyer et al., 2004, Wittling et al., 1998), являющейся, согласно Г.И. Косицкому (1975), в целом инструментом, мобилизующим все резервы организма при чрезвычайных ситуациях. Кроме

того, данные нейрофизиологических исследований четко демонстрируют функциональную активацию правого полушария и подавление доминирующей в норме активности левого полушария при действии стресс-факторов (Фокин, Пономарева, 2003, Колышкин, 1983).

В то же время нейрохимические механизмы адаптации отдельных полушарий в настоящее время изучены слабо и остаются во многом не ясными.

Принимая во внимание вовлеченность фосфолипидов – одних из ключевых компонентов клеточных мембран, в процессы адаптации, *целью настоящей работы* было проведение сравнительного анализа их содержания в синапсосомах левого и правого полушарий мозга крыс при иммобилизационном стрессе. Проведенные исследования выявили инверсию предсуществующей в норме левополушарной асимметрии содержания фосфолипидов на правополушарную асимметрию этого показателя при стрессе. Формирование правополушарной асимметрии количества фосфолипидов в мозге крыс было показано автором и соавторами также при гипербарической оксигенации (Новоселова и др., 1999) и Н.А. Агаджаняном и соавторами при геомагнитной бури (Агаджанян и др., 2011).

Результаты представленной работы коррелируют также с данными других нейрохимических исследований, свидетельствующих об аналогичной по направленности инверсии межполушарной асимметрии в содержании нейrogормонов (люлиберина) в гипоталамусе мозга крыс при холодовом стрессе (Bakalkin et al., 1984), а также появлении правополушарной асимметрии содержания свободных жирных кислот в мозге крыс при электроконвульсивном шоке (Ginobili de Martinez et al., 1985).

На основании полученных данных и анализа литературы сделано заключение, что выявленная инверсия межполушарной асимметрии содержания фосфолипидов в синапсосомах мозга крыс в условиях иммобилизационного стресса относится к неспецифическим биохимическим изменениям мозга, лежащим, по-видимому, в основе смены функционального доминирования полушарий при стрессе.

Новоселова Нина Юрьевна  
E-mail: nina.novoselova@mail.ru

### **Особенности стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренорортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии**

Т.И. Нургалиев<sup>1</sup>, Е.Л. Горбачёва<sup>2</sup>, Л.С. Никитина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, <sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Ранее было показано, что генетическая предрасположенность к аудиогенным судорогам сопряжена с повышенной стресс-реактивностью ги-

гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. Так, у крыс линии Wistar Audiogenic Rat (WAR) наблюдается повышенная по сравнению с материнской линией Вистар базальная концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови, нарушение циркадианного ритма АКТГ, а также более выраженное повышение секреции кортикостерона в ответ на внутривенное введение АКТГ (Umeoka et al., 2011). Ранее нами было показано, что в базальном состоянии для крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) характерна разобщенность в работе звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы.

*Целью данного исследования* являлась оценка межлинейных различий в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс линии Вистар и крыс линии КМ при действии острого стресса, не связанного со звуковой стимуляцией припадка. В качестве острого стресса была использована такая модель, как иммобилизационный стресс, заключающийся в помещении животного на 30 минут в узкую клетку-цилиндр размером 5,2×15,5 см, ограничивающую способность к движению. В эксперименте были проанализированы по 3 группы крыс линий КМ и Вистар по 4 животных в каждой: интактная группа; группа после 30 минут иммобилизационного стресса; группа спустя 2 часа после 30 минут иммобилизационного стресса. Концентрации АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови определялись с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей («Phoenix Pharmaceuticals Inc.» и ООО «Хема» соответственно).

В результате исследования не было выявлено различий в повышении концентрации АКТГ в сыворотке крови у крыс линии КМ и линии Вистар в ходе 30-минутного иммобилизационного стресса и его возвращения к контрольным значениям через 2 часа после него. При этом уровень кортикостерона в сыворотке крови у крыс линии КМ в ходе иммобилизационного стресса был значительно выше, чем у крыс линии Вистар. Спустя 2 часа после иммобилизационного стресса у крыс линии Вистар концентрация кортикостерона в крови стала ниже, чем у крыс в контрольной группе. У крыс линии КМ спустя 2 часа после стресса уровень кортикостерона вернулся к контрольным значениям и был достоверно выше, чем у крыс линии Вистар.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышенной стресс-реактивности периферического звена гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, что выражается в более отчетливой и длительной реакции на острый стресс по сравнению с крысами линии Вистар.

Спектрофотометрические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

*Нургалеев Тимур Ильверович*  
E-mail: hmtimurhm@gmail.com



## **Непосредственные и отдаленные эффекты перинатального стресса: роль глюкокортикоидных гормонов**

Н.Э. Ордян, В.К. Акулова, С.Г. Пивина

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

Неблагоприятные воздействия в раннем онтогенезе, вызывающие значительное напряжение адаптационных возможностей организма, оказывают выраженное влияние на развивающийся головной мозг, приводя, в конечном итоге, к долговременным нарушениям процессов становления различных областей головного мозга и поведенческих реакций в последующем онтогенезе. К таким неблагоприятным воздействиям относится перинатальная гипоксия, реакция организма на которую проявляется в повышении глюкокортикоидных гормонов в крови. Огромная медицинская и социальная значимость последствий перинатальной гипоксии диктует необходимость проведения фундаментальных и клинических исследований, направленных на исследование патогенеза и мишеней гипоксических воздействий. В связи с этим на модели гипоксии недоношенных детей (однократная нормобарическая гипоксия – 8% кислорода – у новорожденных крысят на 2–3-е сутки после рождения) нами проведена оценка последствий перинатальной гипоксии на гормональные функции, поведение и способность к обучению крыс разного возраста, а также изучена возможность фармакологической коррекции выявленных нарушений путем введения после гипоксического воздействия производного ГАМК – салифена, обладающего эндотелиопротективными свойствами. Салифен вводили через 1 сутки после гипоксического воздействия в течение 14 суток в дозе 15 мг/кг.

Показано, что перинатальная гипоксия ухудшает соматическое развитие крыс, что проявляется в отставании прибавки веса тела вплоть до 10-го дня жизни. Животные, которым после гипоксического воздействия вводили салифен, отставали в весе в 5-й день жизни, но не отличались от контрольных животных к 10-му дню. В ювенильном возрасте самцы, подвергнутые перинатальной гипоксии, характеризовались повышенной двигательной активностью в тесте «открытое поле», а введение салифена после воздействия гипоксией достоверно снижало уровень локомоторной активности крыс этого возраста. В пубертатный период повышенная двигательная активность у крыс, перенесших гипоксию, сохранялась, тогда как у животных, которым вводили салифен, этот показатель был снижен даже по сравнению с контрольными крысами. Перинатальная гипоксия нарушала способность крыс к пространственному обучению, что было выявлено при обучении в Т-образном лабиринте и тесте Морриса.

Оценка онтогенетического паттерна секреции кортикостерона в кровь после воздействия гипоксией выявила, что базальный уровень кортикостерона был повышен у экспериментальных крыс до 20-го дня жизни по сравнению с контрольными крысами. Введение салифена снижало

уровень гормона до показателей контрольных крыс уже в 5-й день жизни, однако в последующие дни содержание кортикостерона в плазме у этих животных значительно повышалось, превосходя по значению соответствующий показатель даже у крыс с воздействием гипоксии.

Сделано заключение, что в раннем онтогенезе повышение продукции глюкокортикоидных гормонов в ответ на неблагоприятные воздействия может оказывать протективный эффект, повышая адаптивные возможности организма.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10272).

*Ордян Наталья Эдуардовна*  
E-mail: *neo@infran.ru*

### **Неульцерогенные стрессорные воздействия могут трансформироваться в ulcerогенные в условиях экспериментальной модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс**

Т.Т. Подвигина, Т.Р. Багаева

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

В предыдущих исследованиях нашей лаборатории (Лаборатория экспериментальной эндокринологии) было продемонстрировано, что неульцерогенные в норме стрессорные воздействия могут трансформироваться в ulcerогенные у крыс с недостаточной стрессорной продукцией глюкокортикоидных гормонов. Ранее нами было показано, что в условиях экспериментальной модели стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс увеличивается чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина. Задача настоящей работы состояла в изучении чувствительности слизистой оболочки желудка крыс с диабетом к слабым стрессорным воздействиям для выяснения вопроса о том, могут ли неульцерогенные в норме воздействия трансформироваться в ulcerогенные в условиях стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс.

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Спрейг-Дули массой около 270–290 г. За неделю до начала экспериментов крыс акклиматизировали к стандартным условиям лабораторного вивария: температура 20–22 °С, световой режим 12 ч : 12 ч, свободный доступ к воде и пище. Диабет индуцировали внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 70 мг/кг. Контрольным крысам вводили растворитель стрептозотоцина: цитратный буфер, pH 6.0. Исследования проводили через 2 недели после введения стрептозотоцина или его растворителя. Для оценки развития диабета определяли уровень глюкозы в крови (в капле крови, взятой через порез на хвосте), ежедневное потребление воды, а также массу тела животных. После 24-часового голодания крысы подвергались иммо-

билизации при холоде (температуре 6 °С или 10 °С), в течение 15 минут. Сразу по окончании стрессирования крыс декапитировали, из сосудов туловища собирали пробы крови для определения уровней кортикостерона и глюкозы, затем извлекали желудки, тимусы, селезенку и надпочечники. Площадь эрозий слизистой оболочки желудка оценивали с помощью компьютерной программы «Image J». Содержание глюкозы в крови до голода и после голода измеряли с помощью тест-полосок системы «One Touch Ultra», США. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли спектрофлуориметрическим методом.

Через 2 недели после введения стрептозотоцина у крыс (без предварительного голодания) наблюдалось значительное повышение уровня глюкозы в крови. Кроме того, у этих животных выявлялось увеличение базального уровня кортикостерона в крови и массы надпочечников, снижение массы тимуса и селезенки, а также уменьшение прироста массы тела по сравнению с таковыми у контрольных крыс, что указывает на признаки развития хронического стресса у крыс с диабетом. У контрольных животных иммобилизация при температуре 6 °С в течение 15 минут вызывала незначительные повреждения слизистой оболочки желудка, у крыс с диабетом площадь повреждений слизистой оболочки желудка при этом воздействии была значимо выше по сравнению с контрольными значениями, что указывает на увеличение чувствительности слизистой оболочки желудка к стрессорному воздействию. При повышении температуры в холодильной камере до 10 °С у контрольных животных 15-минутная иммобилизация не приводила к повреждениям слизистой оболочки желудка, в то время как у крыс с диабетом 15-минутная иммобилизация при температуре 10 °С вызывала образование эрозий в слизистой оболочке желудка. В обоих случаях стрессорный уровень кортикостерона у контрольных крыс был достоверно выше такового у крыс с диабетом.

Таким образом, неязвенные в норме стрессорные воздействия могут трансформироваться в язвенные в условиях стрептозотин-индуцированного диабета у крыс.

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

*Подвигина Татьяна Трофимовна*  
E-mail: *tpodvigina@yandex.ru*

## **Реакция кишечных пищеварительных ферментов и всасывания глюкозы на однократное введение различных доз кортикостерона**

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

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

Стресс может вызывать как адаптивные, так и дезадаптивные из-

менения в организме человека и животных. Проявление дезадаптации, как правило, связывают с чрезмерными или длительными стрессорными нагрузками. Глюкокортикоидные гормоны опосредуют действие стресса на различные системы организма, а их уровень в крови характеризует интенсивность стрессорной нагрузки. Несмотря на важную роль кишечной пищеварительной системы в общем метаболизме организма и в поддержании его гомеостаза, вопрос о реакции данной системы на острый стресс различной интенсивности, остаётся недостаточно изученным.

*Цель.* В опытах на крысах проанализировать реакцию мембранных пищеварительных ферментов и системы всасывания глюкозы в тонкой кишке на однократное введение различных доз кортикостерона, имитирующих состояние умеренного и сильного стресса.

*Материалы и методы.* Крысам (Вистар) двух опытных групп после предварительного голодания в течение 24 часов вводили внутрибрюшинно кортикостерон в дозах 4 и 12 мг/кг, которые соответствуют умеренному и сильному стрессу, соответственно. В контрольной группе животным вводили растворитель гормона (пропиленгликоль) в объёме 0.2 мл. Всасывание глюкозы в тонкой кишке оценивалась в интервале 1–5 часов после начала введения препаратов по скорости свободного потребления животными ее концентрированного (20%) раствора. После завершения опытов с глюкозой у животных брали пробы слизистой оболочки и химуса из различных отделов кишечника для определения в них активности кишечных пищеварительных ферментов: мальтазы, щелочной фосфатазы и аминопептидазы *М*. Ферментативные активности определяли биохимическими методами.

*Результаты.* Введение кортикостерона в дозах 4 и 12 мг/кг вызывало повышение (по сравнению с контролем) всасывания глюкозы в тонкой кишке, которое зависело от дозы гормона. После введения гормона в дозе 4 мг/кг повышались активности мальтазы и аминопептидазы *М* в слизистой оболочке тощей и подвздошной кишки (мкмоль/мин на участок кишки). Активность щелочной фосфатазы в слизистой оболочке была повышенной в подвздошной кишке после введения дозы 4 мг/кг и в двенадцатиперстной и тощей кишке после введения дозы 12 мг/кг. Активность щелочной фосфатазы в химусе увеличилась в толстой кишке после введения дозы 4 мг/кг и в тощей кишке после введения дозы 12 мг/кг.

*Выводы.* При однократном введении кортикостерона в дозах, имитирующих состояние умеренного и сильного стресса, наблюдается повышение всасывания глюкозы и активности исследованных пищеварительных ферментов в тонкой кишке. В отношении некоторых ферментов (мальтаза, аминопептидаза *М*) выявленное нами снижение их активности в ответ на повышение дозы гормона может рассматриваться как проявление дезадаптации.

Полозов Александр Сергеевич  
E-mail: polozovalexandr20@gmail.com

## **Влияние пренатального стресса на динамику окислительной модификации белков после иммобилизационного стресса**

А.В. Притворова<sup>1</sup>, А.В. Вьюшина<sup>2</sup>, О.Г. Семенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский институт прикладных проблем; Санкт-Петербург

Известно, что пренатальный стресс (ПС) изменяет динамику уровня кортикостерона у самцов крыс после иммобилизационного стресса. Также в многочисленных работах было показано, что глюкокортикоиды воздействуют на состояние прооксидантной системы организма и часто вызывают изменения в состоянии окислительно-восстановительного баланса организма, называемые окислительным стрессом (D. Costantini et al., 2011). Поэтому в нашей работе была изучена временная постстрессорная динамика окислительной модификации белков (ОМБ) после иммобилизационного стресса в структурах головного мозга крыс. В работе исследовались структуры головного мозга, связанные с гипоталамо-гипофизарно-адреноренальной системой – кора больших полушарий, гипоталамус (ГТ), гиппокамп (ГК). Исследовался уровень ОМБ в вышеперечисленных структурах головного мозга контрольных (К) крыс и крыс с ПС. Для сравнения определялся базальный уровень показателей ОМБ у К- и ПС-крыс (без стрессорного воздействия). В качестве временных точек было взято время после начала стрессирования – 20 минут, 1 час, 3 часа и сутки. Именно в этих временных точках демонстрировались отличия в уровне кортикостерона в крови у К- и ПС-крыс. В данных временных точках крысы были декапитированы и в коре больших полушарий, гиппокампе и гипоталамусе был определен уровень ОМБ спектрофотометрическим методом Levine et al.. (1990). Использовались показатели спонтанной ОМБ (СОМБ) и ОМБ, индуцированной реактивом Фентона (ФОМБ – показатель устойчивости системы к переоксислению) при длине волны 270 нм. Через 20 минут после начала стрессирования в коре больших полушарий уровень СОМБ у К-крыс возрастал в 4 раза и через 1 час и далее опускался до базального уровня. Показатель ФОМБ в коре возрастал в 5 раз через 1 час, а через 3 часа и далее возвращался к уровню базального окисления. В коре у ПС-крыс уровень СОМБ сначала не отличался от базального и только через сутки возрастал почти в 2 раза, а уровень ФОМБ возрастал через 3 часа в 1,5 раза и далее не снижался. В гипоталамусе К-крыс после стресса уровень СОМБ достоверно снижался через сутки до этого момента, не изменяясь, а у ПС-крыс достоверных сдвигов СОМБ не наблюдалось. Показатель ФОМБ увеличивался в 6 раз через 1 час и через 3 часа возвращался к базальному уровню у К-крыс и у ПС-крыс повышался в 2 раза через 20 минут после стресса и только через сутки снижался до базального значения. В гиппокампе уровень СОМБ у К-крыс повышался в 1,5 раза через 20 минут после начала стрессирования и через 1 час и далее опускался до базального, а у ПС-крыс этот показатель вырастал в

1,5 раза после 1 часа стрессирования и далее не снижался. Уровень ФОМБ у К-крыс снижался в 2 раза через 1 час и через 3 часа повышался до базального уровня и далее не изменялся, у ПС-крыс уровень ФОМБ не изменялся во всех временных точках. Таким образом, полученные результаты показали, что пренатальный сдвигает временную динамику окислительных процессов в исследованных структурах головного мозга крыс. При этом адаптивная реакция процессов ОМБ является слабой, запаздывает либо не происходит вообще.

Притворова Анастасия Вадимовна  
E-mail: sts@infran.ru

**Колокализация компонентов лептиновой, меланокортиновой, серотониновой и дофаминовой сигнальных систем в гипоталамусе, RN и VTA у крыс свидетельствует о функциональном взаимодействии между этими системами**

И.В. Романова, А.Л. Михрина, К.В. Деркач, Е.В. Михайлова, В.М. Бондарева, А.О. Шпаков

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

Интегративные взаимодействия между пептидергическими и моноаминергическими системами в гипоталамусе и среднем мозге (*Raphe nuclei, RN; Ventral tegmental area, VTA*) играют исключительно важную роль в контроле пищевого поведения и центральной регуляции энергетического обмена. В то же время природа этих взаимодействий и вовлеченные в них механизмы остаются мало изученными. Для реализации взаимодействия между сигнальными системами в нервных клетках необходима колокализация их основных компонентов в этих клетках. Одним из подходов для визуализации распределения и локализации этих компонентов в нейронах является их иммуномечение с помощью специфичных антител.

*Цель работы* состояла в изучении с помощью двойного иммуномечения локализации лептиновых рецепторов (OBRb), меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов (MC<sub>3</sub>R, MC<sub>4</sub>R), дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типов (D<sub>1</sub>R, D<sub>2</sub>R), а также серотониновых рецепторов 1B- и 2C-подтипов (5-HT<sub>1B</sub>R, 5-HT<sub>2C</sub>R) в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, экспрессирующих про-опиомеланокортин (POMC), и в серотонинергических нейронах RN и VTA у здоровых крыс Wistar, а также у животных с ожирением. Ожирение вызывали переводом 26-дневных самцов крыс Wistar на комбинированную высокожировую и высокоуглеводную диету, включавшую 30%-й раствор сахарозы (вместо питьевой воды) и насыщенные жиры (5 г маргарина/крыса/сут) в дополнение к стандартному сухому корму. Продолжительность диеты составила 4 месяца. У животных

отмечали повышение массы тела, уровня тощачковой глюкозы, а также нарушенную толерантность к глюкозе (по результатам глюкозотолерантного теста). Показано, что на телах POMC-нейронов аркуатного ядра гипоталамуса локализованы как лептиновые рецепторы OBRb, так и различные типы моноаминергических рецепторов, причем их число существенно менялось при ожирении. Так, у крыс с ожирением число D<sub>1</sub>R в значительной степени снижалось, что приводило к повышению соотношения D<sub>2</sub>R/D<sub>1</sub>R и преобладанию ингибирующих дофаминовых сигнальных каскадов. Обнаружена высокая степень совпадений локализации D<sub>1</sub>R и D<sub>2</sub>R на телах POMC-нейронов, что свидетельствует о формировании этими рецепторами гетеродимерных D<sub>1</sub>R/D<sub>2</sub>R-комплексов. Впервые выявлена локализация 5-HT<sub>1B</sub>R на телах POMC-нейронов и показано, что эти рецепторы вовлечены во взаимодействие между POMC-нейронами, локализованными в роstralной и каудальной частях аркуатного ядра. Обнаружено, что на телах серотонинергических нейронов, локализованных в RN и VTA, расположены MC<sub>3</sub>R, MC<sub>4</sub>R и лептиновые рецепторы OBRb. При этом рецепторы OBRb были локализованы как в плазматической мембране, так и во внутриклеточном пространстве. Выявление колокализации компонентов лептиновой, меланокортиновой, серотониновой и дофаминовой сигнальных систем в гипоталамусе и в структурах среднего мозга является веским аргументом в пользу высоко скоординированной регуляции нейропептидами и моноаминами пищевого поведения и энергетического обмена.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФ (№ проект 16-15-10388).

Романова Ирина Владимировна  
E-mail: irinaromanova@mail.ru

## **Роль эндогенного антагониста меланокортиновых рецепторов мозга в регуляции стрессорного ответа**

И.В. Романова, А.Л. Михрина, Е.В. Михайлова

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

В головном мозге млекопитающих и других позвоночных про-опио-меланокортин (ПОМК) и агутти-подобный пептид (AgRp – agouti gene related peptide) локализованы в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса (АРК) или гомологичных структурах и формируют центральную меланокортиновую систему мозга (Cone, et al., 2004). Показано, что продукты ПОМК ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -МСГ, АКТГ) и AgRp (фрагменты 25–51, 52–82, 83–132) образуются в различных нейронах АРК в результате сложных посттрансляционных изменений с помощью специфических проконвертаз. В мозге млекопи-

тающих продукты ПОМК действуют на нейроны-мишени через два типа G-белок-зависимых меланокортиновых рецептора (МК3/МК4) и, таким образом, контролируют различные функции мозга. При этом только один фрагмент AgRp 83–132 может взаимодействовать с МК3/МК4 и блокирует передачу меланокортинового сигнала. Однако функциональное значение фрагментов AgRp 25–51 и 52–82 не известно. Известно, что при стрессе кортикостероиды оказывают активирующее влияние на различные нейротрансмиттерные/нейромодуляторные системы мозга, в частности на экспрессию промолекулы AgRp, что приводит к увеличению синтеза всех его фрагментов.

В экспериментах в условиях *in vivo* и *in vitro* на мышах C57Bl/6J нами показано, что фрагменты AgRp 83–132 и 25–51 оказывают тормозный эффект на фосфорилирование тирозингидроксилазы – ключевого фермента биосинтеза катехоламинов, что свидетельствует об участии AgRp в регуляции биосинтеза катехоламинов через различные внутриклеточные сигнальные пути. В экспериментах на крысах после 30-минутной жесткой иммобилизации не выявлено изменений уровня AgRp в АРК и среднем мозге, однако в этих отделах мозга выявлено увеличение уровня тирозингидроксилазы, что, по-видимому, является ответом на действие кортикостероидов. При более продолжительном стрессорном воздействии (6 часов депривации сна) в АРК и среднем мозге увеличение уровня AgRp сопровождалось уменьшением уровня тирозингидроксилазы. Представленные нами данные свидетельствуют о дозозависимом характере влияния различных фрагментов AgRp на дофаминергические нейроны мозга.

Известно, что катехоламины мозга (дофамин, норадреналин) и серотонин вовлечены в регуляцию множества функций, в частности, стрессорных реакций. Проекции ПОМК- и AgRpергических нейронов выявлены в областях мозга, где локализованы дофамин- и норадренергические нейроны. В этих же областях, а также и в областях локализации серотонинергических нейронов выявлены МК3 и МК4, что свидетельствует о морфофункциональных взаимодействиях меланокортиновой системы с моноаминергическими. Кроме того, МК3/МК4 выявлены и на ГАМКергических нейронах, что свидетельствует о возможности не только прямого влияния продуктов ПОМК/AgRp на моноаминергические нейроны, но и опосредованного действия, через ГАМК.

Романова Ирина Владимировна  
E-mail: irinaromanova@mail.ru



## **Психологические предпосылки психосоматических заболеваний у студентов-медиков**

В.С. Рыбickaя, С.Л. Тымченко

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

В повседневной жизни мы постоянно подвергаемся воздействию множества различных факторов. Напряженная социальная, экономическая и экологическая обстановка, сложившаяся в обществе, обуславливает рост различных проблем в личностном развитии и поведении людей.

По данным Министерства Здравоохранения РФ наблюдается значительное падение показателей здоровья населения, причем существует тенденция ухудшения физического и психического состояния молодежи. Среди большого разнообразия основных нарушений немаловажная роль принадлежит психосоматическим заболеваниям, характеризующимся не только трудностью диагностирования, но и лечения, поэтому данную группу заболеваний легче предупредить, чем корректировать. Преимущественную роль в возникновении нарушений психогенной природы играют стресс, разнообразные негативные эмоциональные реакции, такие как агрессия, страх, тревога.

В связи с вышеизложенным, основной целью работы явилось изучение факторов, способствующих развитию психосоматической патологии, а также их физиологическое действие на функциональные показатели организма человека.

Были протестированы с помощью опросника качества жизни ВОЗ (ВОЗКЖ-100) 217 студентов 2-го курса медицинского факультета Медицинской академии. Для исследования общего качества жизни оценивали: физическую и психологическую сферы, уровень независимости, социальные взаимоотношения и духовную сферу.

Показатель общего качества жизни у большинства студентов превышал 70 баллов, а значения общей оценки восприятия жизни колебались от 11 до 20 баллов. Были выявлены высокие значения таких показателей как подвижность ( $16,72 \pm 0,32$ ), зависимость от лекарств в лечении ( $17,14 \pm 0,43$ ), способность к работе ( $16,45 \pm 0,21$ ), уровень независимости ( $16,16 \pm 0,33$ ). Данное явление сопровождалось одновременными низкими значениями по шкалам «медицинской и социальной помощи» ( $11,93 \pm 0,02$ ) и «психологической сферы» ( $11,34 \pm 0,14$ ).

Установленные особенности представляют интерес с точки зрения проявления возможного негативного влияния данного уровня качества жизни на состояние здоровья, в частности на состояние сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, так как они отвечают за адаптационные реакции организма и являются важными жизнеобеспечивающими системами.

Со стороны вегетативной нервной системы значения таких показателей

вариабельности сердечного ритма как SDNN, RMSSD, pNN50, %, индекс напряжения, вариационный размах и амплитуда моды свидетельствовали о преобладании активности парасимпатической нервной системы в группе студентов с большими значениями данных показателей, что свидетельствует об адаптации и более экономном режиме работы сердечно-сосудистой системы в данной группе. Полученные значения были статистически достоверны ( $p < 0.05$ ).

Таким образом, можно предположить, что психофизиологические механизмы возникновения и развития психосоматической патологии определяются индивидуальными особенностями, личностными психофизиологическими характеристиками и уровнем неспецифических адаптационных механизмов.

*Рыбцкая Валерия Сергеевна  
E-mail: mail.lerka18@gmail.com*

### **HIF-1 как фактор перекрестной адаптации к гипоксии и психоэмоциональному стрессу**

Е.А. Рыбникова, О.В. Ветровой, К.А. Баранова

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

Как известно, индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) представляет собой центральный компонент в организации клеточных и системных гомеостатических реакций на гипоксию, в частности за счет стимуляции процессов ангиогенеза, эритропоэза, поддержания транспорта глюкозы в мозг и стимуляции кислород-независимых путей энергетического метаболизма в условиях пониженного кислородного снабжения. Однако патогенез тяжелых форм гипоксии/ишемии в первую очередь реализуется в период реоксигенации, когда неконтролируемая активация данного фактора транскрипции способна оказывать дезадаптивный эффект.

Несмотря на то, что гипоксия является одним из наиболее распространенных повреждающих факторов, умеренная гипоксия оказывает не вредоносное, а благоприятное действие, способствуя мобилизации эндогенных протективных процессов. В наших многолетних исследованиях показано, что активация HIF-1 гипоксическим преко кондиционированием является ключевым событием, обеспечивающим последующую резистентность мозга к тяжелой гипобарической гипоксии. В то же время результаты последних исследований с применением ингибитора HIF-1 свидетельствуют, что кратковременная гиперактивация этого транскрипционного фактора имеет негативные последствия и лежит в основе нарушений метаболизма, вызванных тяжелой повреждающей гипоксией. При этом гипоксическое посткондиционирование, способствующее компенсации послед-

ствий тяжелой гипоксии, сопровождается стабилизацией уровня HIF-1, но в дальнейшем ведет к его ап-регуляции.

Помимо этого, нами впервые была выявлена активация фактора HIF-1 в ответ на неблагоприятные воздействия не гипоксической, а стрессорной природы. При этом психоэмоциональный стресс приводит к отсроченной, пролонгированной ап-регуляции HIF-1 $\alpha$  в гиппокампе и неокортексе, что сопровождает развитие тревожно-депрессивных патологий у крыс. Чрезмерная и длительная активация HIF-1 предположительно формирует патогенетический базис болезни Альцгеймера. Гипоксические пре- и посткондиционирование, оказывающие мощный стресс-протективный и анксиолитический эффект, индуцируют активацию HIF-1 в ранний постстрессорный период, полностью либо частично подавляя отсроченную сверхэкспрессию HIF-1 $\alpha$ .

Представленные в докладе собственные и литературные данные свидетельствуют, что HIF-1 вовлекается как в патологические эффекты неблагоприятных воздействий различной природы, так и в обеспечение адаптации к ним. В зависимости от модальности стрессора и его интенсивности могут быть целесообразны как стимуляция активности HIF-1 путем создания гипоксической нагрузки или с помощью фармакологических средств, так и подавление его чрезмерной индукции посредством применения фармакологических ингибиторов. Таким образом, HIF-1 может рассматриваться как перспективная мишень предотвращения и терапии постгипоксических, тревожно-депрессивных и нейродегенеративных расстройств.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-04-00987) и Программы РАН.

*Рыбникова Елена Александровна  
E-mail: rybnikova1@rambler.ru*

## **Стресс и лабильность генома: генетические модели на дрозофиле и крысе**

Е.В. Савватеева-Попова, Н.А. Дюжикова

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

Конвергенция структурной биологии ДНК и медицины за последние 35 лет привела к пониманию того, что и у про-, и у эукариот участки ДНК конформационно полиморфны и могут существовать в альтернативных формах, отклоняющихся от классической В-структуры (кресты, триплексы, левозакрученная Z-ДНК и другие). Изменения конформации в специфических локусах хромосом служат триггером около 20 неврологических заболеваний человека (например, шизофрении, алкогольной и наркотической зависимости, синдрома дефицита внимания и гиперактивности,

анорексии-булимии) и около 50 геномных болезней. Геномные болезни, синдромы с множественными проявлениями, возникают спорадически в результате неравной рекомбинации в районах хромосом со специфической архитектурой. Поэтому каждый пациент может иметь индивидуальный структурный вариант последовательности ДНК с небольшими инсерциями и делециями. Транспозоны (ТР) суперсемейства Tc1 / *mariner* находятся в горячих точках для гомологичной рекомбинации при генетических болезнях человека, таких как синдром Вильямса-Бойрена (ВБС) с зависимыми от LIM-киназы 1-когнитивными дефектами. Более того, экспрессия и транспозиция мобильных элементов, например, распространенного класса- LINE (L1) также варьируют в разных зонах мозга и изменяются при действии стресса. Предположительно, ТР выполняют ряд адаптивных функций в нервной системе. «Регулирование экспрессии ТР стероидными гормонами, эпигенетическими и другими механизмами в ответ на действие факторов окружающей среды открывает путь к пониманию функций мозга в норме и при патологии» (Lapp & Hunter, 2016). Потенциальным преимуществом в борьбе со стрессом являются генерируемые ТР перестройки генома мозга. Активность ТР регулируется метилированием ДНК и модификациями гистонов, включая H3K9me3 и H3K27me3, а эпигенетическая регуляция в ответ на стресс зависит от типа стресса. Эти результаты привели к новой парадигме в этиологии генетических болезней человека (Wells, 2007): хотя преимущественно ДНК существует в форме правозакрученной двойной спирали Уотсона-Крика (В-форма), такие стрессорные средовые воздействия как колебания температуры и резкие изменения концентрации определенных катионов, радиация и т.д., могут вызвать переход отдельных сегментов ДНК из линейной В-формы, по меньшей мере, в десять неканонических конформаций. Эти изменения могут быть временными, либо долгосрочными и обеспечивать «поведенческие адаптации в соответствии с новым опытом в быстро меняющейся окружающей среде» (Medrano-Fernández, Barco, 2016). Поэтому новая стратегия терапии нервно-психических заболеваний человека предполагает разработку способов контроля конформационных переходов ДНК. Это требует использования простых и адекватных модельных систем. Обсуждаются две уникальные генетические модели на дрозофиле и крысе, созданные в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Первая: мутантные линии дрозофилы для анализа зависимых от LIM-киназы 1 когнитивных фенотипов ВБС – инсерции-делеции, Тр суперсемейства Tc1 / *mariner* и микроРНК. Вторая: селектированные линии крыс с контрастной возбудимостью нервной системы (модель посттравматического стрессового расстройства) для исследования значения L1 ретротранспозонов и эпигенетической регуляции в геноме нейронов. Это позволит приблизиться к пониманию роли Тр в мозге в развитии психических расстройств, не объясняемых с позиций традиционных представлений.

Савватеева-Попова Елена Владимировна  
E-mail: esavvateeva@mail.ru

## **Влияние различных фрагментов агути-подобного пептида (25–51 и 83–132) на функциональное состояние норадренергических нейронов *locus coeruleus* у мышей C57BL/6J**

Л.О. Савельева, А.Л. Михрина, И.В. Романова

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

Известно, что в мозге млекопитающих промоллекула агути-подобного пептида (agouti gene related peptide, AgRp) экспрессируется в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса (АРК) и из нее в результате посттрансляционных изменений образуется три активных фрагмента: 25–51, 54–82, 83–132. В мозге фрагмент 83–132 является эндогенным антагонистом меланокортиновых рецепторов (МКР3 и МКР4) и вовлечен в регуляцию пищевого поведения. Функциональное значение другие фрагментов AgRp не изучено. Проекции AgРергических нейронов выявлены в различных областях мозга, в частности в *locus coeruleus* вокруг норадренергических (НА) нейронов, которые, как известно, участвуют в регуляции различных функций, в частности, в стрессорных реакциях.

*Цель настоящего исследования* – показать влияние различных фрагментов AgRp (25–51 и 83–132) на НА-нейроны.

*Методы.* Мышам C57BL/6J билатеральные вводили по 0,5 мкл AgRp 25–51 или AgRP 83–132 (0,6 нмоль), либо 0,9% NaCl (контроль) в *locus coeruleus* (AP=5.5 mm; L=1 mm, V=3.5 mm). Через 3 часа после инъекции мозг был фиксирован для анализа.

*Результаты.* Конфокальная микроскопия демонстрирует присутствие экзогенного белка в *locus coeruleus* вокруг НА-нейронов. Анализ иммуногистохимических реакций (АВС-ДАБ-метод), проведенных на фронтальных срезах мозга, показал, что после введения AgRp 83–132 в НА-нейронах *locus coeruleus* наблюдается уменьшение оптической плотности (ОП) активных форм тирозингидроксилазы (ТГ, ключевого фермента синтеза катехоламинов), фосфорилированной по серину-31 (фТГ31, на 33%,  $p<0,05$ ) и серину-40 (фТГ40, на 47%,  $p<0,05$ ), а также уменьшение ОП дофаминбета-гидроксилазы (ДБГ, на 44%,  $p<0,05$ ) – второго фермента биосинтеза НА. После введения AgRp 25–51 выявлено уменьшение ОП ТГф31 (на 47%,  $p<0,05$ ) и ДБГ (на 62%;  $p<0,05$ ). С помощью ПЦР в реальном времени выявлено уменьшение экспрессии гена транспортера НА после введения AgRp 83–132 и AgRP 25–51 в *locus coeruleus* (соответственно на 75 и 93%,  $p<0,05$ ), а также изменение экспрессии генов глутамат декарбоксилазы – скорость лимитирующих ферментов синтеза ГАМК. Результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии демонстрируют уменьшение уровня НА в стриатуме, который является основной мишенью НА-нейронов *locus coeruleus* на 54% ( $p<0,05$ ). Полученные данные демонстрируют тормозный эффект различных фрагментов AgRp на функциональную активность НА-нейронов *locus coeruleus*, который реализуется через различные механизмы внутриклеточной сигнализации, а также впервые демонстрируют функциональную активность AgRp 25–51 на НА- и ГАМК-нейроны, что свидетельствует как о возможности его пря-

мого влияния на НА-нейроны, а также опосредованного, через регуляцию взаимодействия НА и ГАМК в *locus coeruleus*.

Савельева Людмила Олеговна  
E-mail: lyudmilasavelevabiology@yandex.ru

## **Префронтальные механизмы контроля психоэмоционального стресса**

Н.Б. Саульская, О.Э. Марчук, П.В. Судоргина

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

Вредоносные события вызывают формирование травмирующих воспоминаний, воспринимаемых субъективно как состояние страха. Такой вторичный психоэмоциональный стресс может быть инициирован не только стимулами, ранее сочетавшимися с авersive событиями, но и нейтральными стимулами (генерализованный страх). Умеренная генерализация носит адаптивный характер, способствуя переносу негативного опыта на сходные ситуации. Однако чрезмерная генерализация страха сопутствует многим социально-значимым стрессовым расстройствам. Недавние исследования показали важную роль медиальной префронтальной коры (мПК) в контроле генерализации страха.

*Цель работы* заключалась в сравнительном изучении участия двух нейромодуляторных систем мПК – серотонинергической и нитрергической, в формировании генерализованного страха, вызываемого выработкой условно-рефлекторной реакции страха (УРС – модель страха). На крысах линии Спрег-Доули методом прижизненного внутримозгового микродиализа исследованы изменения внеклеточных уровней серотонина и цитруллина (сопродукта синтеза NO) в мПК в ходе выработки УРС (сочетание звукового условного сигнала (CS+) и неизбежного болевого раздражения), в ходе реализации УРС (предъявление CS+ без болевого раздражения), а также во время дифференцировочной сессии – при предъявлении звукового дифференцировочного сигнала (CS-), не ассоциируемого с болевым раздражением (тест на генерализацию страха). Степень формирования УРС и ее генерализацию оценивали по замиранию животного (показатель страха) при предъявлении CS+ и CS-, соответственно, во время реализации УРС и при дифференцировке. Было установлено, что выработка УРС сопровождается активацией серотонинергической и нитрергической систем мПК, о чем свидетельствует выброс серотонина и NO-синтаза-зависимый подъем уровня внеклеточного цитруллина в мПК в ходе выработки. Такая активация воспроизводится условно-рефлекторно при предъявлении CS+ во время реализации УРС и сопровождается замиранием животных (показатель страха). Предъявление в ходе дифференцировочной сессии CS- (не ассоциируемого с болевым раздра-

жением) тоже вызывает замирание животных, что свидетельствует о генерализации УРС на звуковые сигналы. Активация серотонинергической системы мПК во время выработки УРС введениями в мПК ингибитора захвата серотонина флуоксетина (1 мкМ, «Sigma», США), а также блокада нитрергической активации мПК во время выработки УРС локальным введением ингибитора нейронной NO-синтазы *N $\omega$ -пропил-L-аргинин* (NPLA, 1 мМ, «Tocris», США), приводят впоследствии к усилению генерализации УРС. А именно, такие введения усиливают замирание на безопасный дифференцировочный сигнал (CS-) во время дифференцировочной сессии, не влияя на замирание на опасный условный сигнал (CS+) во время реализации УРС.

Полученные данные впервые свидетельствуют, что серотонинергическая и нитрергическая системы мПК оказывают противоположное влияние на формирование генерализованного страха, соответственно, способствуя и препятствуя будущей генерализации УРС. Такие нейромодуляторные механизмы позволяют мПК двунаправленно влиять на процессы генерализации страха на этапе его формирования, тормозя или усиливая генерализацию в зависимости от обстоятельств, что обеспечивает гибкий баланс генерализации и специализации страха.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 13-04-00285 и № 16-04-00449).

Саульская Наталья Борисовна  
E-mail: nbsinfran@yandex.ru

### **Адаптивные эффекты прерывистой гипобарической гипоксии. Вероятные нейрональные механизмы от генома до познания**

Д.Г. Семенов, К.А. Баранова, А.В. Беляков, О.В. Ветровой, Т.С. Глущенко, М.Ю. Зенько, К.В. Сариева, Е.И. Тюлькова, А.В. Чурилова, Е.А. Рыбникова, М.О. Самойлов

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Лаборатория регуляции функций нейронов мозга, Санкт-Петербург*

Метод прекондиционирования с помощью повторяющейся умеренной гипобарической гипоксии, разработанный нами в начале 2000-х годов, подтвердил свою эффективность в дальнейших исследованиях. Прекондиционирование осуществляется в барокамере путем трехразовой (с интервалом в сутки) 2-часовой экспозиции животных пониженному атмосферному давлению (360 мм рт. ст., что соответствует высоте 5 000 м). Показано, что такой режим умеренной гипобарической гипоксии (ЗУГГ) является высокоэффективным протективным воздействием, которое повышает выживаемость крыс, подвергнутых затем тяжелой гипобарической гипоксии

(ТГГ) (180 мм рт. ст. – эквивалент высоте 11 000 м, экспозиция 3 часа, однократно), предотвращает вызываемые ТГГ повреждения чувствительных к гипоксии нейронов в гиппокампе и неокортексе и уменьшает функциональные нарушения, наблюдаемые на поведенческом уровне после ТГГ. Понимание комплексного механизма формирования толерантности мозга к повреждающей гипоксии/ишемии и другим вредоносным стресс-факторам среды, запускаемого ЗУГГ-прекондиционированием, представляет собой одну из актуальных задач нейробиологии, решение которой найдет широкое применение в медицине.

К настоящему времени в наших исследованиях в значительной мере выявлены внутриклеточные процессы, вовлеченные в механизмы инициации и экспрессии толерантности мозга, индуцированной ЗУГГ. Среди них важное место занимают: перестройка глутаматергического  $\text{Ca}^{2+}$ -опосредованного сигналинга; активация ряда внутриклеточных киназных каскадов «выживания»; экспрессия ранних генов; кооперативная активация транскрипционных факторов и синтез проадаптивных белков (нейротрофинов, антиоксидантов, антиапоптотических факторов); модификация баланса про- и антиоксидантных реакций; ремоделирование эпигенетического статуса; оптимизация экспрессии нейрональных рецепторов к глюко- и минералокортикоидным гормонам; улучшение когнитивных функций, в том числе стимуляция процессов обучения и памяти у крыс и обезьян.

Основываясь на знании этих элементов общей адаптивной перестройки и их динамики, инициируемой ЗУГГ, в своем докладе мы представим гипотетическую схему последовательности внутри- и внеклеточных событий, приводящих к развитию гипоксической толерантности мозга и организма в целом.

Поддержано грантами РФФИ № 16-04-00987, 14-04-00516.

Семенов Дмитрий Германович  
E-mail: dsem50@rambler.ru

## **Применение тестов *TL* и приподнятого крестообразного лабиринта для исследования последствий тяжелого гипобарического стресса крыс**

Д.Г. Семенов, А.В. Беляков

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

Поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), как считают, характеризует уровень их тревожности. Однако следует учесть, что в своей основной парадигме этот тест характеризует, кроме уровня тревожности, баланс нескольких поведенческих компонентов: склонность к активной или пассивной тактике избегания, исследовательская актив-



ность, двигательная активность и др. В экспериментальной патофизиологии этот тест может быть применен для оценки психоневрологических и когнитивных нарушений, вызываемых сильным стрессом. В одной из своих модификаций («transfer latency» – TL) он может характеризовать и уровень долговременной памяти. TL-тестирование состоит в том, что при первичной посадке в ПКЛ (в открытом рукаве, носом наружу) животное обучается обнаружению выхода из тревожной обстановки и через какое-то время (T0) находит его в закрытом рукаве. При повторной посадке животному, помнящему ситуацию, требуется меньшее время для ухода (T1). Разница T0 и T1 характеризует уровень долговременной памяти [2].

*Задачей настоящего исследования* было использовать парное тестирование в ПКЛ для оценки влияния тяжелой гипобарической гипоксии (ТГГ), создаваемой в барокамере и имитирующей подъем на высоту 11 000 м, на компоненты поведения и долговременную память крыс. Для тестирования применен модифицированный авторами инструмент ПКЛ [1]. Тест TL, совмещенный с регистрацией стандартных параметров поведения животного в ПКЛ, проводился перед ТГГ и через сутки после нее. Контрольной группе ТГГ не предъявлялась.

Результаты тестирования показали, что на основании двигательной активности в ПКЛ весь массив необходимо разделить на «активных» (А) и «пассивных» (П) особей. При первичном тестировании в ПКЛ у «А» установлены достоверно более высокие уровни стандартных пяти показателей активности, чем у «П». Повторное тестирование контрольной группы в ПКЛ снижало показатели у «А» и не влияло на них у «П». Повторный тест ПКЛ в экспериментальной группе показал, что ТГГ повышает локомоторную активность и активизирует исследовательскую деятельность «А» и не влияет на характеристики «П». Оценка долговременной (суточной) памяти в тесте TL при парном ПКЛ контрольной группы не выявила различий между «А» и «П» группами. ТГГ не повлияло на суточную память ни в одной, ни в другой группе.

Таким образом, результаты исследований позволяют утверждать, что (1) поведенческие эксперименты по изучению влияния стресса на крыс линии Wistar из биокolleкции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН требуют предварительного деления животных на фенотипические подгруппы путем тестирования в ПКЛ; (2) ретест ПКЛ снижает локомоторную активность и все связанные с ней параметры поведения только в группе «А» и не меняет в группе «П»; (3) ТГГ препятствует снижению локомоторной активности при ретесте, хотя и не ухудшает долговременную память, определяемую тестом TL, ни в одной, ни в другой группе, что предполагает наличие причин изменения поведения при ретесте ПКЛ, не связанных с хранением памяти о первичном тестировании.

#### *Литература:*

1. Семенов Д.Г., Беляков А.В. Патент на ПМ №159773. Регистр. 08.06.2015.

2. Miyazaki S, Imaizumi M, Machida H. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995. 17(2):121–127.

Поддержано Программой по развитию и сохранению биоресурсных коллекций (проект № 0134-2016-0001).

Семенов Дмитрий Германович  
E-mail: dsem50@rambler.ru

**Влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия на поведение в тесте «открытое поле», болевую чувствительность и биохимические показатели крови крыс линии Вистар**

Е.Б. Скоморохова<sup>1</sup>, В.А. Пучкова<sup>1</sup>, Т.А. Кострова<sup>2</sup>, А.С. Мелехова<sup>2</sup>, Н.А. Дюжикова<sup>1</sup>, В.А. Кашуро<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, <sup>2</sup>Институт токсикологии ФМБА России; Санкт-Петербург

Известно, что действие на организм чрезвычайных по интенсивности и длительности стресс-факторов ведет к нарушениям поведения и вегетативных функций, что проявляется и в изменении биохимических показателей крови. Однако вопросы о сроках сохранения нарушений и механизмах, лежащих в основе проявления долгосрочных эффектов стресса, являются недостаточно изученными. Длительное эмоционально-болевое стрессорное воздействие (ДЭБС) по схеме К. Гехта (1972) приводит к долговременным изменениям ряда параметров высшей нервной деятельности у крыс с различной возбудимостью нервной системы (Вайдо и др., 2009).

*Цель данной работы* – изучить влияние ДЭБС в разные сроки (24 часа, 2 недели и 2 месяца) после его окончания на поведение в тесте «открытое поле», болевую чувствительность и ряд биохимических показателей крови у крыс-самцов линии Вистар. Исследование поведенческих реакций животных в тесте «открытое поле» проведено с использованием автоматической системы «Open Field/Phenomaster/Activity» (TSE, Германия). Для оценки болевой чувствительности в ответ на тепловой раздражитель применяли тест отдергивания хвоста на анальгезиметре «Tail Flick Модель TF-2» (Columbus Instruments, США). Определение биохимических показателей в сыворотке крови производили на биохимическом анализаторе A-25 «BioSystems» (Испания) с использованием наборов фирм «BioSystems» и «Randox».

Анализ результатов установил следующее: через 24 часа после окончания ДЭБС у животных наблюдали снижение двигательной (по показателям средняя скорость, развиваемая животным, среднее расстояние, пройденное животным) и ориентировочно-исследовательской активности (вертикальные стойки), а также снижение количества актов груминга по срав-

нению с контрольной группой. Через две недели достоверных изменений по сравнению контрольной группой не выявили. Однако спустя два месяца после окончания стрессирования происходило отставленное по времени снижение двигательной активности (горизонтальные перемещения, средняя скорость, развиваемая животным, среднее расстояние, пройденное животным, общая двигательная активность) и ориентировочно-исследовательской активности (вертикальные стойки). Снижение показателей болевой чувствительности выявлено только через две недели после ДЭБС, несмотря на тенденцию к ее снижению уже через 24 часа после стрессирования. Выявленное снижение двигательной, ориентировочно-исследовательской активности и болевой чувствительности свидетельствует об угнетающем действии ДЭБС на поведенческие реакции крыс линии Вистар, а длительные сроки сохранения/проявления этих изменений указывают на их устойчивый характер. Биохимический анализ сыворотки крови показал, что через 24 часа после стрессирования происходит повышение уровня ферментов – аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, а также мочевины, снижение концентрации хлора, восстанавливаемое до контрольного уровня через 2 недели после воздействия. Снижение количества глюкозы выявлено спустя 24 часа и две недели после стрессирования. Стойкое повышение концентрации натрия сохранялось до двух месяцев после ДЭБС. Спустя два месяца после стрессирования установлены изменения в липидном (снижение концентрации триглицеридов) и белковом обмене (снижение количества общего белка), также снижение концентрации калия. Обсуждаются механизмы срочных и длительных изменений поведения и биохимических параметров крови у крыс линии Вистар.

*Скоморохова Екатерина Борисовна  
E-mail: ruhesommertag@gmail.com*

### **Стресс-индуцированные показатели гонадотропинов и половых гормонов**

Л.Н. Смелышева, А.П. Кузнецов, А.В. Кайгородцев, О.А. Архипова, Е.В. Захаров, Н.А. Артеня

*Курганский государственный университет, Курган*

Общие закономерности функционирования женской репродуктивной системы достаточно изучены, ее роль и развитие адаптивных реакций в условиях эмоционального напряжения имеют индивидуальный характер, в частности, зависящий и от массы жировой ткани. Известно, что периферическая конверсия эстрогенов осуществляется именно в жировой ткани и печени. Центральная регуляция гонадотропин-релизинг фактора-

ми, обеспечивающими ритмический выброс ФСГ и ЛГ, поддерживается, в свою очередь, чувствительностью гипоталамуса к уровню эстрогенов.

Помимо традиционных осей, участвующих в формировании ответных реакций организма на стресс, описаны новые энергетические субстраты этого процесса. Одним из них является лептин, гормон жировой ткани, который участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Лептин оказывает регулирующее влияние на центры гипоталамуса, при этом объем жировой ткани и, соответственно, содержание лептина, снижает чувствительность к нему центральных ядер. Лептин является метаболическим сигналом, регулирующим овариальный стероидогенез и синтез гонадотропинов, высказывается предположение о перmissive роли лептина в данном процессе.

Интерес представляли стресс-индуцированные показатели гонадотропинов и половых гормонов у здоровых девушек в зависимости от ИМТ и уровня лептина. Были сформированы три группы девушек, которые имели различный ИМТ. В первую группу включены девушки с ИМТ менее  $18.5 \text{ кг/м}^2$  – дефицит массы тела (ДМТ), во вторую – от  $18.5$  до  $24.9 \text{ кг/м}^2$  – нормальная масса тела (НМТ), в третью – с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ , что соответствует ожирению 1-й степени (ОЖ 1).

Уровень лептина коррелировал с массой жировой ткани и ИМТ и достоверно различался в трех группах обследованных: в первой группе –  $4.23 \pm 0.3 \text{ пг/мл}$ , во второй –  $13.16 \pm 1.05 \text{ пг/мл}$ , в третьей группе –  $21.93 \pm 1.38 \text{ пг/мл}$ . В условиях эмоционального стресса концентрация лептина изменялась разнонаправленно в зависимости от массы тела. У девушек с недостатком массы тела происходил достоверный рост концентрации лептина до  $6.3 \pm 0.95 \text{ пг/мл}$ , при средних значениях ИМТ – достоверное снижение до  $9.72 \pm 0.9 \text{ пг/мл}$ , при первой степени ожирения уровень лептина не изменялся. Концентрация эстрадиола достоверно снижалась у девушек второй группы с  $77.11 \pm 11.0$  до  $61.93 \pm 9.13 \text{ пг/мл}$ , не изменялась в группах с недостатком массы тела и с первой степенью ожирения. Абсолютные значения эстрадиола возрастали в ряду НМТ–ДМТ–ОЖ1, при этом у девушек с ожирением 1-й степени отмечалась стресс-индуцированная гиперэстрогения. Концентрация прогестерона в условиях стресса достоверно снижалась у девушек первой группы с недостатком массы тела с  $16.04 \pm 4.82$  до  $3.85 \pm 0.88 \text{ нмоль/л}$ , в третьей группе обследованных отмечалась тенденция снижения. Концентрация ФСГ не имела достоверных различий, зависящих от ИМТ как в условиях фоновой нагрузки, так и при действии стресса. Максимальные значения лютеинизирующего гормона в фоновых условиях ассоциированы с нормальной массой тела, а в условиях стресса индуцируются ее недостатком.

Таким образом, у девушек первой группы с дефицитом массы тела стресс индуцировал секрецию ЛГ и лептина, подавляя при этом выработку прогестерона и не влияя на концентрацию эстрогенов. При средних значениях массы тела выработка гонадотропинов не изменялась на фоне

снижения лептина и эстрадиола ( $p \leq 0.05$ ). Эта реакция направлена на восполнение энергетических ресурсов и экономизацию репродуктивного потенциала. При первой степени ожирения при неизменном уровне ФСГ, ЛГ и лептина происходит рост концентрации эстрадиола в крови и снижение прогестерона.

Смельшова Лада Николаевна  
E-mail: smelishova@yandex.ru

### **Гидролитическая функция желудка и поджелудочной железы при эмоциональном стрессе**

Л.Н. Смельшова, А.П. Кузнецов, М.А. Котенко

*Курганский государственный университет, Курган*

Открытие гидролитической активности крови состоялось в середине XIX столетия. Доказательство «пепсиной активности» было получено в 1912 г. Ван Калькаром, а амилазной – в 1846 г. Ф. Мажанди. Инкреция, или поступление ферментов пищеварительных желез в кровь и лимфу, – эволюционно закрепленный процесс (А.М. Уголев, 1978). Синтез и выделение ферментов пищеварительными железами является главным функциональным компонентом аппарата пищеварительной системы (Г.Ф. Коротко, 2007).

Теоретический и практический интерес представляло определение вклада вегетативной нервной системы в регуляцию работы и морфофизиологические особенности активности пищеварительных ферментов в условиях эмоционального напряжения.

При исследовании активности пищеварительных ферментов в крови в условиях стресса были также выявлены индивидуальные отличия, связанные с различным исходным тонусом вегетативной нервной системы. Активность амилазы во всех группах после экзаменационной сессии характеризовалась достоверным повышением относительно фоновых значений ( $p < 0.05$ ). Максимальный уровень активности фермента как одного из маркеров углеводного обмена при стрессе наблюдался в группе ваготоников. На фоне максимально высоких фоновых значений активности липазы группы симпатотоников при эмоциональном напряжении наблюдается значительное достоверное снижение уровня активности данного фермента ( $p < 0.05$ ). Полученные показатели могут быть следствием высокой лабильности параметров гомеостатирования липазы в данных условиях, что поддерживается симпатическим тонусом. При исследовании изменений активности ПГ 1 в группах было выявлено, что у лиц с парасимпатическим тонусом отмечается максимальный уровень данного фермента, но он имеет только тенденцию к повышению. Лица с преобладанием

нормо- и симпатотонуса характеризуются достоверно более низкими значениями ( $p < 0,05$ ). При этом максимальные фоновые значения активности ПГ 1 у симпатотоников достоверно снижались до уровня физиологической нормы. Механизм снижения активности ПГ 1 в сыворотке крови является звеном ферментного гомеостаза при действии эмоционального напряжения, что в первую очередь реализуется при участии симпатического отдела вегетативной нервной системы. Уровень ПГ 2 повысился во всех группах выше верхней границы нормы, при этом у лиц с преобладанием парасимпатического и нормотонуса эти данные достоверны относительно фона ( $p < 0,05$ ). Максимальный показатель ПГ 2 принадлежит группе ваготоников. Уровень ПГ 2 отражает весь ферментный потенциал активности пищеварительных желез желудка, такое повышение гидролаз сыворотки крови при стрессе может говорить, с одной стороны, об увеличении эндосекреции, с другой – о регуляции ферментного гомеостаза путем компенсаторного повышения инкреции пищеварительных ферментов в кровь. Это состояние также характеризует коэффициент ПГ 1 / ПГ 2, отражающий уровень функциональной активности желез желудка, который при действии эмоционального фактора достоверно снижался у представителей всех групп ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, инкреция пищеварительных ферментов крови повышается на фоне снижения функциональной активности ферментного потенциала желудка в условиях стресса. Максимальное снижение этого потенциала по показателю ПГ 1 / ПГ 2, выходящего за пределы физиологической нормы, представлено у лиц с преобладанием парасимпатического тонуса. При этом инкреция ПГ 2 возрастала на 172% от верхней границы нормы, что отражает нарушение вагального компонента ферментного гомеостаза и характеризует высокий риск развития воспалительных заболеваний желудка любой этиологии при действии эмоционального стресса у лиц данной группы.

*Смельшова Лада Николаевна  
E-mail: smelisheva@yandex.ru*

## **Влияние аппликации пробиотиков на автономную регуляцию сердечных сокращений**

К.В. Соболев, С.М. Коротков, С.В. Нестеров, В.П. Нестеров

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

С помощью неинвазивного пульсометрического метода [1] изучали характер вегетативной (автономной) регуляции сердечных сокращений при внешней аппликации ферментированного пищевого пробиотического продукта (ПП) в норме и при гипоксическом воздействии на сердечно-

сосудистую систему (ССС), создаваемом натужной задержкой дыхания (НЗД) на глубоком вдохе. Обследование проводилось на одном из авторов (К.В.С.) с помощью артериального пьезопульсометра, изготовленного в ООО «ВАСА-ПУЛЬС» (Санкт-Петербург). ПП прикладывали с левой стороны груди под пленку на 30–40 часов. Процедура НЗД в сочетании с воздействием ПП оказывала влияние на сократимость мышечных эффекторов сердечно-сосудистой системы. Усиление симпатoadреналового влияния на гладкомышечные клетки увеличивало тонус стенок периферических артерий (*a. radialis*) и тем самым ускоряло распространение по ним пульсовых волн АД крови. Скорость распространения волны пульсового АД крови при воздействии НЗД+ПП достоверно возрастала, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Частота сердечных сокращений в начальной фазе НЗД уменьшалась под влиянием стимуляции вагуса, а затем значительно возрастала ( $p < 0,05$ ), сокращая длительность кардиоцикла. Это приводило к тому, что у обследуемого (55 лет) исчезало наложение отраженной пульсовой волны (ОПВ) на первичную систолическую волну АД крови. Индекс аугментации значительно уменьшался, при этом ОПВ накладывалась только на диастолическую волну крови, тем самым снижая нагрузку на стенки левого желудочка сердца.

Недавно было обнаружено, что микробиота участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекция метаболической активности микробиоты может снижать кардиоваскулярные риски. Также было показано существование прямой связи между кишечными бактериями и нервной системой через блуждающий нерв. Прием пробиотических препаратов способствует снижению уровня физиологического и психологического стресса и улучшает состояние памяти. Не исключено, что внешняя аппликация ПП может влиять на вагусную регуляцию сердца и/или хеморецепторы аорты/каротидного синуса. Ранее нами было показано, что ПП стимулирует увеличение внутриклеточного кальция, обладает вазоконстрикторным (сосуды) и положительным инотропным действием на сердце [2, 3]. ПП обладает свойством мягкого разобщения окислительного фосфорилирования в митохондриях, характерным для кардиопротекторов [2].

Таким образом, в данном исследовании с помощью неинвазивного пульсометрического метода впервые показано положительное влияние внешней аппликации ферментированного пробиотического продукта на работу сердечно-сосудистой системы человека при гипоксии, стимулируемой задержкой дыхания.

#### Литература:

1. Нестеров В.П., Бурдыгин А.И., Нестеров С.В. Новые возможности пульсометрического анализа функционального состояния сердечно-сосудистой системы у человека. Физиология человека. 2017, Т. 43 (4), С. 1–9.
2. Соболев К.В., Коротков С.М., Белостоцкая Г.Б., Нестеров В.П. Влияние пробиотического продукта на энергетику митохондрий и динамику кальциевого

- сигнала в клетках сердечно-сосудистой системы. Биол. мембраны. 2013, Т. 30 (1), с. 21–29.
3. Sobol C.V. A New Class of Pharmabiotics With Unique Properties. In: Grumezescu A.M., Holban A.M. (Eds.), Soft Chemistry and Food Fermentation. Elsevier. 2017. Vol. 3. P. 79–112.

Соболь Константин Владимирович  
E-mail: peep9@yandex.ru

### **Звуковой стресс приводит к развитию синдрома повышенной вязкости крови у крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии**

И.А. Соколова<sup>1</sup>, А.Л. Крушинский<sup>2</sup>, В.С. Кузенков<sup>2</sup>, А.А. Шахназаров<sup>1</sup>, В.Б. Кошелев<sup>3</sup>

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова: <sup>1</sup>Институт механики, <sup>2</sup>Биологический факультет, <sup>3</sup>Факультет фундаментальной медицины, Москва

Эксперименты выполнены на 34 крысах линии Крушинского-Молодкиной (КМ, самцы массой  $280 \pm 21$  г), генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии [2]. Животные были разбиты на две равные группы: 1-ая группа служила интактным контролем, а крысы КМ 2-ой группы подвергались звуковому стрессу по ранее разработанной схеме. Звуковой стресс воспроизводили путем чередования сильных и слабых звуковых сигналов в течение 15 минут. Судорожную готовность оценивали по латентному периоду припадка – от момента включения звонка до начала двигательного возбуждения и по его интенсивности. О клинической картине судили, оценивая выраженность нарушений движений в течение 15-минутного звукового стресса и по выраженности внутричерепных кровоизлияний. Для этого после стресса крыс декапитировали, мозг фиксировали в 10%-м растворе формалина и определяли площадь субдуральных и субарахноидальных кровоизлияний. Деформируемость эритроцитов оценивали при прохождении цельной крови через нуклеопоровые фильтры с диаметром отверстий 3 мкм. Кессоновскую вязкость и предельное напряжение сдвига крови определяли путем вискозиметрических измерений, используя соосно-цилиндрический вискозиметр конструкции проф. В.Н. Захарченко с реологическим зазором 1,5 мм и скоростями сдвига от 1 до  $130 \text{ с}^{-1}$ . Кинетику агрегации и дезагрегации эритроцитов исследовали оптическим методом в соосно-цилиндрическом агрегометре конструкции проф. Н.Н. Фирсова с реологическим зазором 0,9 мм, измеряя интенсивность света, рассеянного образцом крови. Звуковой стресс с латентным периодом  $4,3 \pm 1,4$  секунд вызывал развитие эпилептиформного припадка у крыс линии КМ. Более чем у 60% животных припадок достигал макси-



мальной интенсивности, тяжелые нарушения локомоции наблюдались у 81,8% крыс линии КМ. После 15-минутного звукового стресса 54,5% животных погибали, средняя площадь субдуральных и видимых субарахноидальных кровоизлияний составляла у них  $88.8 \pm 7.7 \text{ мм}^2$ . Звуковой стресс сопровождался значительным увеличением вязкости и предельного напряжения сдвига крови, существенно возрастал гематокрит, увеличивалась гидродинамическая прочность малых агрегатов эритроцитов.

Таким образом, под влиянием звукового стресса у крыс линии КМ развивался гипервязкостный (гиперагрегационный) синдром [1]. Гемореологические изменения у крыс линии КМ возникали при типовом патологическом процессе – гипоксии нагрузки, когда увеличенный приток крови к мозгу не в состоянии обеспечить многократный кислородный запрос работающих ансамблей нейронов в очаге эпилептиформной активности. Гиперагрегационный синдром, в свою очередь, может усугублять тяжесть клинической симптоматики. Параллелизм в изменении клинических и гемореологических показателей позволяет говорить о включении гемореологических изменений в патологический процесс в качестве патокинетического фактора, очевидно, вследствие вызываемого ими изменениями микроциркуляции.

#### *Литература:*

1. Соколова И.А., Кошелев В.Б. Синдром повышенной вязкости крови // Технологии живых систем. – 2011. – Т. 8, № 6. – С.78–81.
2. Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Кошелев В.Б. Крысы Крушинского-Молодкиной – модель нарушений мозгового кровообращения: ишемическое прекондиционирование и устойчивость к звуковому стрессу // В сб.: «Формирование поведения животных в норме и патологии: к 100-летию со дня рождения Л.В.Крушинского» – М. : Из-во «Языки славянской культуры» – 2013. – С. 392–402.

*Соколова Ирина Анатольевна  
E-mail: sokol@imec.msu.ru*

### **Стресс: пептидные биорегуляторы в компенсации нарушенных при синдроме хронической усталости функций мозга у приматов**

Т.Н. Соллертинская, М.В. Шорохов

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

Борьба со стрессами различной этиологии, лежащими в основе патогенеза многих нервных и психических заболеваний, является одной из ключевых проблем современной нейрофизиологии и медицины. В настоящее время к одним из распространенных и прогрессирующих заболеваний как следствие стресса (острого и хронического) отечественные и зарубежные учёные относят синдром хронической усталости (СХУ).

характеризуется необъяснимым чувством усталости, общей слабости, когнитивными нарушениями. При его прогрессировании – нарушением психо-эмоционального состояния. Лечение СХУ неспециализированное, симптоматическое, малоэффективно в отношении чувства усталости и общей слабости. Известно, что в коррекции нарушенных функций мозга в неврологической клинике важную роль отводят пептидным биорегуляторам (ПБ). Экспериментальные данные по созданию модели СХУ на приматах в литературе отсутствуют. Изучение роли ПБ в коррекции нарушенных при СХУ функций мозга не проведено. Ранее нами на приматах была разработана модель СХУ с применением современных методов регистрации объективных показателей ВНД для идентификации нарушений функций мозга.

*Целью работы* является у приматов с помощью объективных методов исследования изучить сравнительную роль ПБ последнего поколения Семакса (Сем), Селанка (Сел) и АКТГ6-9 в купировании основных симптомов СХУ на различных стадиях его развития. Опыты выполнены на обезьянах в условиях свободного поведения и приматологическом кресле с одновременной мультипараметрической компьютерной регистрацией и анализом ЭЭГ, вегетативных показателей ВНД и видеомониторингом. ПБ вводили интраназально и внутримышечно в малых дозах. На основании электрографических и условно-рефлекторных показателей выделены 3 стадии развития СХУ у обезьян: 1-я ранняя стадия – транзиторная; 2-я стадия ярких нарушений – быстрая утомляемость, снижение работоспособности, когнитивная дисфункция; 3-я стадия нарастания тревожного состояния, сменяющегося депрессией. Показано, что наиболее выраженные изменения ЭЭГ при СХУ регистрируются в левой фронтальной коре. Установлено, что у обезьян Сем, Сел и АКТГ6-9 обладают выраженным церебропротективным спектром действия, который различен по выраженности и длительности антиамнестических и терапевтических эффектов. Влияние Сел на ЭЭГ показатели и различные виды когнитивных нарушений особенно значительно и длительно. Предварительное введение Сел повышает устойчивость животных к воздействию экстремальных стимулов по всем изученным показателям ВНД. Сел обладает антиэпилептическим спектром действия. Компенсаторные его эффекты развиваются постепенно, на 3-й день после введения Сел достигают максимума. Сем обладает кардиотропным, антиаритмическим и антигипоксическим спектром действия на нарушенные при СХУ функции мозга. Сел и АКТГ6-9 осуществляют противотревожное влияние у обезьян на 3-й стадии развития СХУ. Новый ПБ АКТГ6-9 оказывает антиагрессивное, антидепрессивное и антистрессорное действие при экстремальных воздействиях.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-08-06353).

*Соллертинская Татьяна Николаевна*  
E-mail: uu-peptidus@mail.ru

## **Личностные предпосылки формирования эмоционального выгорания у студентов-медиков**

Л.Е. Сорокина, А.М. Богданова, С.Л. Тымченко

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

Социализация, являясь важной стадией формирования личности, тесно связана с проблемами профессионального становления и успеваемости. Наиболее производительным и важным процесс самоопределения человека является в период обучения в университете и потому именно на этом этапе заслуживает особого внимания. Среди общего контингента учащихся, студенты медицинских ВУЗов занимают отдельную позицию ведь именно они – будущие врачи – будут отвечать за сохранность здоровья населения. Одним из необходимых условий результативного оказания медицинской помощи, кроме квалификации врача, является эффективное взаимодействие врача и пациента, которое в свою очередь определяется отдельными чертами личности как самого больного, так врача, а также умением правильно общаться с пациентом и коллективом.

Следовательно, учитывая, что формирование личности и профессионализма врача начинается со студенческой скамьи, одним из приоритетных направлений в сфере профилактической медицины является изучение психоэмоционального состояния и оценка рисков среди студентов-медиков, так как они испытывают значительную психоэмоциональную нагрузку в связи с постоянно меняющимися условиями обучения.

*Цель исследования* – оценить наличие синдрома выгорания у будущих врачей и изучить его структуру.

В исследовании приняли участие 76 студентов-медиков 2-го курса в возрасте 18–20 лет (30 девушек и 46 юношей). Для определения наличия и структуры синдрома выгорания использовали опросник выгорания Маслач (англ. Maslach Burnout Inventory, MBI) с последующим выделением 3 шкал: «Эмоциональное истощение», «Деперсонализация», «Редукция профессиональных достижений». Методы статистического анализа включали оценку распределения (критерий Колмогорова-Смирнова, Лиллифорс), анализ межгрупповых различий – тест Манна-Уитни с помощью пакета «STATISTICA 6.0».

В целом анализ полученных результатов выявил начало формирования синдрома эмоционального выгорания среди студентов, и согласно восьмифазовой модели развития синдрома выгорания Голембиевского и Мунзенридера, большинство студентов-медиков находятся на 7-й (предпоследней) фазе – следовательно, через небольшой промежуток времени можно ожидать, что синдром сформируется полностью. Данная фаза характеризуется дистанционированием от людей, учеба и труд не приносят психологического вознаграждения и морального удовлетворения, низкая оценка персональных достижений заставляет рассматривать свой род де-

тельности как непривлекательный. Также характерен дефицит эмоциональных ресурсов для преодоления новых стрессов.

Анализ шкал опросника показал, что по шкале «эмоциональное истощение» и «деперсонализация» – степень выгорания средняя у 75 % студентов, а вот «редукция личностных достижений» более чем у половины тестируемых имеет высокий уровень, что подтверждает почти окончательно сформированный синдром эмоционального выгорания.

Принимая во внимание, что студенты-медики подвергаются воздействию большого количества разнообразных стрессовых факторов, необходимо учитывать выявленные предпосылки формирования синдрома выгорания для нейтрализации возможных причин, способствующих дегуманизирующему влиянию медицинского образования и как следствие неспособности студентов-медиков сохранить способность сопереживать.

*Сорокина Лея Евгеньевна  
E-mail: leya.sorokina@mail.ru*

## **Стресс и токи аксоплазмы**

О.С. Сотников

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

Недавно многими нейроморфологами было обнаружено удивительное морфофизиологическое явление – обратимое исчезновение апикальных дендритов гиппокампа при стрессе (Eiland, Ramroop, Hill et al., 2012; Miller, Morrison, McEwen, 2012). Занимаясь исследованиями кинетики неэлектрических процессов живых нейронов, мы предположили, что причина этого явления состоит не в дегенерации или атрофии, а в ретракции нейроплазмы волокон как единого процесса (Sotnikov, Laktionova, 2016). На фиксированных препаратах, как известно, кинетика процессов не может быть изучена, поэтому было решено впервые провести эксперименты на специальных препаратах живой аксоплазмы.

Результаты проведенных нами исследований позволили сделать следующие заключения:

1. Цитоплазма нервных отростков является не жидкостью, а гелем, обладающим сократимостью, что опровергает все предыдущие представления Р. Weiss и Л. Lubinska.

2. «Нервный» гель всегда сокращается одновременно в обе противоположные стороны. Это, казалось бы, невероятное явление, возможно, сходно с сокращением миоплазмы, которая тоже одновременно сокращается в противоположные стороны.

3. Направлением суммарного движения нейроплазмы можно управлять, меняя ее точки адгезии или области прикрепления волокна. С помощью

одного и того же процесса ретракции может перемещаться не только терминаль нейроплазмы, впячиваясь в тело нейрона, но и сома способна передвигаться к концу волокна. Нервные отростки при видеосъемке в культуре ткани демонстрируют повторное, обратимое изменение нейроплазмы, которое сопровождается уменьшением диаметра отростка вплоть до предела видимости.

4. Впервые обнаружена ранее неизвестная функция нейрита – изометрическая ретракция аксоплазмы, то есть ретракция без изменения длины. Она объясняет механизм истончения или увеличения диаметра нервных волокон.

5. Доказано, что обратимое уменьшение диаметра проводника может достигать субмикроскопических величин и становиться невидимым под светооптическим микроскопом. При этом некоторые фрагменты сплетений временно кажутся изолированными от основного волокна.

Исследование свойств «волокон-невидимок» объясняет «исчезновение» апикальных дендритов и при стрессе. Проведенные опыты с использованием блокаторов движения цитоплазмы: цитохалазина В, колхицина или блеббистатина позволили на 90 процентов предотвратить реакцию сокращения нейроплазмы нервных отростков. Это дает основание предположить возможность предотвращения процесса «исчезновения» апикальных дендритов и у нейронов гиппокампа и попытки повлиять на механизм стресса.

#### *Литература:*

1. Eiland L., Ramroop J., Hill M.N. et al. Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2012. V. 37, N 1. P. 39–47.
2. Miller M.M., Morrison J.H., McEwen B.S. Basal anxiety-like behavior predicts differences in dendritic morphology in the medial prefrontal cortex in two strains of rats // *Behav. Brain Res*. 2012. V. 229, N 1. P. 280–288.
3. Sotnikov O.S., Laktionova A.A. Membrane fusion and syncytial neuronal cytoplasmic connection // *Trans Tech Publications Ltd, Switzerland*, 2016, P. 159.

*Сотников Олег Семенович  
E-mail: ossotnikov@mail.ru*

### **Особенности лейкоцитарной реакции на введение липополисахарида животным с различным уровнем общей неспецифической реактивности организма**

**Г.А. Срослова**

*Волгоградский государственный университет, Волгоград*

В последние годы в литературе представлено большое количество сведений о влиянии лейкоцитов в периферической крови. Данный по-

казатель, в целом, отражает общее состояние защитных сил организма, и может быть интегральной характеристикой иммунной или неспецифической резистентности организма [4]. В то же время хорошо известно, что у грызунов основную массу белых клеток крови составляют лимфоциты. Соответственно, циркадианная динамика этого показателя в большей степени отражает суточную миграцию лимфоцитов из органов иммунологического надзора к кишечнику и обратно, то есть во многом является отражением сопряжения метаболических и иммунных процессов в организме [3,4].

*Цель работы* – выявить зависимость циркадианных ритмов лейкоцитарной реакции на введение липополисахарида животных с различным уровнем общей неспецифической реактивности организма.

Исследование проводили на 60 животных. В качестве сильного стрессора животным вводили липополисахарид *S. typhimurium* («Sigma», USA) в дозе 0,5 мг/кг массы тела внутривенно, что по токсикологической характеристике производителя соответствует LD<sub>10</sub>. Определяли динамику количества лейкоцитов за первые 180 минут после введения липополисахарида ( $\Delta L_{180}$ ) [1, 2].

В результате эксперимента было выявлено, что у морских свинок с высоким УОНРО средняя величина  $\Delta L_{180}$  составила  $3,18 \times 10^9/\text{л}$ , со средним УОНРО –  $2,20 \times 10^9/\text{л}$ , с низким УОНРО – только  $0,81 \times 10^9/\text{л}$ . Для животных с высоким и средним УОНРО было характерно нарастание (по модулю) величины лейкоцитарной реакции с максимумом к 15.00 и постепенным повышением к 21.00. У морских свинок с низким УОНРО до 12.00 реакция практически отсутствовала и даже была инвертированной, а затем регистрировалось снижение количества лейкоцитов, но в значительно меньшей степени, чем у животных с высоким или средним УОНРО.

Поскольку преобладающими в лейкоцитарной формуле у морских свинок являются лимфоциты (до 80%), введение липополисахарида сопровождается у них стереотипной реакцией миграции лимфоцитов в ткани и развитием лейкопении. Таким образом, выявленные различия ярко свидетельствуют о зависимости циркадианных ритмов лейкоцитарной реакции на введение липополисахарида от реактивности организма.

#### *Литература:*

1. Новочадов В.В. Факторы индивидуализации циркадианной динамики метаболической активности печени у морских свинок в условиях острого токсического воздействия /В.В. Новочадов, Ю.А. Шатыр, Г.А. Срослова, А.Б. Мулик //Медлайн – 2014 – Т.15, СТ22 – С. 238–249.
2. Срослова Г.А. Циркадианные изменения метаболической активности печени в условиях хемотрессорного воздействия морских свинок /Г.А. Срослова // Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых: секция «Биология»; 11–15 апреля 2016 г.: Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, – 2016 – с.131–132.
3. Хетагурова, Л.Г. Стресс. Хрономедицинские аспекты / Под ред. Л.Г. Хетагуровой. – Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. – 192 с.
4. Черкасов, Д.В. Особенности циркадианной организации показателей varia-

бельности субпопуляции лимфоцитов у студентов - спортсменов в процессе обучения в ВУЗе / Д.В. Черкасов, Е.В. Малышева, А.В. Гулин // Вестник Тамбовского университета. – 2010. – Т. 15, вып. 1. – С. 91–93.

Срослова Галина Алексеевна  
E-mail: g.a.kudryavtseva@mail.ru

## **Влияние пренатального стресса на формирование поведения в раннем постнатальном периоде развития крысы**

Е.П. Станкова, И.Ю. Морина

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

Стресс, перенесенный во время беременности, может иметь серьезные последствия как для матери, так и для будущего ребенка. Эксперименты на животных позволяют оценить возможные последствия воздействия стрессогенных факторов во время пренатального онтогенеза на последующее развитие. *Цель настоящего исследования* – изучение влияния пренатального стресса на особенности поведения крыс первого месяца жизни. Эксперименты были проведены на крысах линии Вистар. Самки опытной группы ( $n=4$ ) с 14-го по 20-й день гестации были подвергнуты стрессу с помощью модели «малых площадок», разработанной Мишелем Жуве (1964). Беременную самку ежедневно на 6 часов помещали на платформу диаметром 6,5 см, возвышающуюся над бассейном с водой. Во время эпизодов быстрого сна, когда мышцы животного расслаблялись, оно падало с платформы в бассейн. Методика сочетает комплекс стрессорных воздействий: депривация быстрого сна, ограничение подвижности, эмоциональный стресс, вызванный страхом падения в воду. Контрольных беременных самок ( $n=4$ ) стрессу не подвергали. Поведение потомства крыс изучали с помощью теста «открытое поле». На 14-й день постнатального развития было обследовано 27 крысят опытной группы и 18 – контрольной. Оценивали количество пересеченных квадратов, вертикальную активность, количество грумингов, а также количество болюсов и уринаций. На 30-й день постнатального онтогенеза у 18 крысят опытной группы и 22 контрольной группы, кроме перечисленных выше поведенческих показателей, оценивали время нахождения в центре открытого поля и количество заглядываний в норку. Для сравнения показателей контрольной и опытной групп использовали критерий Манна-Уитни.

Выявлены различия в показателях горизонтальной и вертикальной двигательной активности крыс контрольной и экспериментальной групп на 14-е сутки постнатального онтогенеза ( $p<0,05$ ). Крысята, перенесшие пренатальный стресс, демонстрировали меньшую двигательную активность, медианное значение количества пересеченных квадратов в этой

группе составило 18 за 3 минуты опыта, в то время как контрольной 24,5. Характер двигательной активности у животных экспериментальной группы также заметно отличался от контрольных животных: движения передних и задних конечностей не были до конца скоординированными, животные часто совершали винтообразные движения, ползая на животе и используя при этом в основном передние конечности. У контрольных 14-дневных крысят характер двигательной активности мало чем отличался от взрослых животных, у них были зарегистрированы приподнимания на задние лапы, в то время как у крысят опытной группы практически отсутствовала вертикальная активность. К 30-м суткам постнатального развития у крысят опытной и контрольной групп различия в двигательной активности исчезали. Крысята, перенесшие пренатальный стресс, в целом демонстрировали более тревожное поведение: за 5 минут опыта у них отмечено снижение времени пребывания в центре открытого поля до 1,5 секунд по сравнению с 4 секундами у контрольных крысят ( $p=0,04$ ). У животных экспериментальной группы также увеличивалось количество грумингов ( $p=0,006$ ). Исследовательская активность у опытных животных заметно отличалась от контрольных: медианное значение количества заглядываний в норки у крысят, перенесших пренатальный стресс, за 5 минут опыта было 0,5 по сравнению с 5 у контрольных ( $p<0,001$ ). Таким образом, у крыс пренатальный стресс, вызванный пребыванием матери на малых площадках по 6 часов в день с 14-х по 20-е сутки гестации, влечет за собой замедление темпов двигательного развития ее потомства в первые недели постнатального развития. К 30-м суткам постнатального онтогенеза по показателям двигательной активности крысята, перенесшие пренатальный стресс, не отличаются от контрольных, однако демонстрируют больший уровень тревожности и меньшую исследовательскую активность.

*Станкова Екатерина Петровна  
E-mail: stankova-katia@yandex.ru*

## **Соматическая система питания как способ профилактики стресса**

**Ф.А. Струтинский**

*Институт физиологии и санокреатологии Академии наук Республики Молдова, Кишинев, Молдова*

С момента признания феномена стресса накоплено большое количество сведений как о его отрицательном влиянии на здоровье человека, так и методах его профилактики. Несмотря на это, проблема патологических последствий стресса и разработка способов их профилактики в современном обществе не только не потеряла свою актуальность, но с каждым днем заслуживает еще большего внимания.

Один из перспективных подходов решения данной проблемы принад-



лежит алиментарным факторам. Известно, что патологическое влияние стресса, прежде всего, проявляется такими физиологическими эффектами, как повышение метаболизма и сдвигов гомеостазных констант организма. Следует иметь в виду, что степень негативного влияния стресса определяется не только его источником и характеристикой, но и типом личности. Наиболее уязвимыми к стресс-факторам являются астеники, которые по своей природе симпатотоники, с естественным повышенным метаболизмом и возбудимостью.

Поскольку состояние метаболизма определяет состояние здоровья, мы поставили цель разработать систему питания для астеников, построенную на алгоритмах оптимизации метаболизма. Эту задачу призвана решать соматическая система питания, построенная с учетом следующих факторов:

- тип метаболизма;
- алгоритм оптимизации метаболизма и особенности регуляторных механизмов;
- функциональные особенности пищеварительной системы;
- оптимизация структуры калорийности рационов.

Раскрытие характера регуляторных механизмов, отвечающих за функционирование желудочно-кишечного тракта в зависимости от индивидуального метаболического статуса организма, играет роль в поддержании оптимального метаболизма, поскольку он отражает особенности пищеварительных процессов. Пищевые нутриенты, прежде чем вовлечься в обменные процессы, должны гидролизироваться в желудочно-кишечном тракте до молекулярной формы.

Проведенные нами исследования позволили выявить оптимальную структуру калорийности, которая не стимулирует метаболизм, от природы высокий у астеников, а только поддерживает его на высоком уровне, с мягким понижением, исключительно в саногенных лимитах.

Оптимальная структура калорийности рационов обеспечила лучшие условия для процессов пищеварения, протекания общего метаболизма, в том числе обмена аминокислот, благодаря высокой энергетической и протеиновой полноценности рациона и его адекватности астеническому типу конституции. При таком подходе психосоматика астеников с повышенным метаболизмом будет функционировать в оптимальном режиме, с крепким и стабильным здоровьем.

Таким образом, принципы и алгоритмы соматической системы питания дают возможность управлять особенностями метаболизма астеников в зависимости от его состояния.

*Струтинский Федор Алексеевич  
E-mail: [nutrivit@yandex.ru](mailto:nutrivit@yandex.ru)*

## **Зависимость влияния дексаметазона на экспрессию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в слизистой оболочке желудка от продолжительности его действия**

М.Н. Судалина

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

Действие глюкокортикоидных гормонов опосредуется минералокортикоидными (М) и глюкокортикоидными (Г) рецепторами. Дисбаланс между этими рецепторами в мозге, возникающий в результате продолжительной гормонотерапии синтетическими глюкокортикоидными гормонами, может приводить к развитию различной патологии (E. Ron de Kloet, 2014). В нашей лаборатории (Лаборатория экспериментальной эндокринологии) было установлено, что однократное введение крысам синтетического глюкокортикоидного гормона дексаметазона в одной и той же дозе (1 мг/кг) может оказывать гастропротективное или проульцерогенное действие в зависимости от продолжительности его действия до предъявления ulcerогенного стимула (Filaretova et al., 2014). При кратковременном действии дексаметазона (1–6 часов) наблюдалось его гастропротективное действие, которое трансформировалось в проульцерогенное при увеличении продолжительности действия гормона (24 часа).

*Цель настоящего исследования* состояла в проверке гипотезы о значении дисбаланса между Г- и М-рецепторами в слизистой оболочке желудка в трансформации гастропротективного действия дексаметазона в его проульцерогенный эффект. Для этого исследовали зависимость влияния дексаметазона на экспрессию М- и Г-рецепторов в слизистой оболочке желудка от продолжительности его действия (кратковременного или продолжительного – 1 час или 24 часа соответственно).

Работа выполнена на 4 группах крыс-самцов линии Спрейг-Дули массой 250–300 г. Предварительно голодавшим крысам вводили дексаметазон в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинно), после этого одну половину животных декапитировали через 1 час после введения гормона, другую – через 24 часа. Двум контрольным группам вводили растворитель дексаметазона 1,2-пропиленгликоль за 1 час или за 24 часа до декапитации. Выявление Г- и М-рецепторов в слизистой оболочке желудка проводили с помощью метода непрямого иммуногистохимического окрашивания антителами к α-глюкокортикоидным рецепторам (rabbit polyclonal ab3580; 1:500. Abscam) и минералокортикоидным рецепторам (mouse monoclonal ab41912; 1:500. Abscam) с докрасиванием ядер гематоксилином Майера. Результаты окрашивания оценивались морфометрическим методом с помощью программного обеспечения «ImageJ» при 400-кратном увеличении в 5 полях зрения для каждого препарата. Распределение Г- и М-рецепторов оценивалось через относительную площадь окрашивания (%) в области главных желез и мышечной пластинки желудка.

При оценке экспрессии глюкокортикоидных рецепторов было выявлено

но, что кратковременное (1 час) действие дексаметазона не влияет на их количество и распределение, тогда как продолжительное действие **дексаметазона** (24 часа) приводит к существенному повышению площади окрашивания. В случае минералокортикоидных рецепторов кратковременное воздействие дексаметазоном приводит к повышению их количества в железистых клетках желудка, но продолжительное (24 часа) действие дексаметазона уменьшает площадь иммунопозитивного окрашивания. Согласно полученным данным, при кратковременном действии дексаметазона происходит смещение баланса между М- и Г-рецепторами в пользу преобладания М-рецепторов, тогда как спустя сутки после введения дексаметазона преобладающими рецепторами главных желез желудка являются Г-рецепторы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о значении дисбаланса между глюкокортикоидными рецепторами и минералокортикоидными рецепторами в слизистой оболочке желудка в трансформации гастропротективного действия дексаметазона в его про-ульцерогенный эффект.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-15-00790.

*Судалина Мария Николаевна  
E-mail: rumpleteaze@list.ru*

### **Гастропротективный эффект дистанционного ишемического preconditionирования: участие глюкокортикоидных гормонов**

М.Н. Судалина, О.П. Комкова, Л.П. Филаретова

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

Ишемия–реперфузия (И–Р) – ключевой фактор, приводящий к развитию многих заболеваний. Эффективными профилактическими методами являются локальное и дистанционное ишемическое preconditionирование (ДИП), основанные на феномене повышения устойчивости ткани к длительному воздействию И–Р после коротких эпизодов умеренной ишемии–реперфузии. В случае ДИП кратковременная И–Р применяется к органам или частям тела, удаленным от органа, непосредственно подвергающегося продолжительной (повреждающей) И–Р. В нашей Лаборатории ранее был продемонстрирован вклад глюкокортикоидных гормонов в реализацию защитного эффекта локального ишемического preconditionирования на слизистую оболочку желудка, подвергающуюся действию ульцерогенной И–Р.

*Цель настоящего исследования* состояла в изучении вклада глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта дистан-

ционного ишемического preconditionирования.

Эксперименты проводились на крысах-самцах линии Спрейг-Доули массой 250–300 г. В качестве ulcerогенного стимула применялась продолжительная, 3.5 часа И–Р (30-минутное пережатие чревной артерии с последующей 3-часовой реперфузией). Дистанционное preconditionирование осуществлялось путем кратковременной И–Р задней лапы животного (10-минутное пережатие лапы с последующей 30-минутной реперфузией) непосредственно до предъявления ulcerогенного стимула. Вклад глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта оценивали с использованием трех методических подходов: подавления синтеза кортикостерона метирапоном (30 мг/кг, внутривентрально), блокады глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU-38486 (20 мг/кг, *per os*) и билатеральной адреналэктомии с последующим введением кортикостерона (4 мг/кг, подкожно). В конце эксперимента определяли уровень кортикостерона в периферической крови животного и состояние слизистой оболочки желудка, которое оценивали на основании площади эрозивных повреждений и воспаления с помощью программы «ImageJ». Статистический анализ данных проводился в программе «MedCalc 12.7.0.0» с применением «ANOVA» и критерия Краскелл-Уоллеса ( $P < 0,05$ ).

У контрольных крыс дистанционное ишемическое preconditionирование оказывало гастропротективное действие, о чем свидетельствовало уменьшение площади эрозий. Введение метирапона или RU-38486 само по себе не влияло на индуцированные И–Р повреждения слизистой оболочки желудка, но предотвращало гастропротективное действие ДИП и усиливало воспаление. Адреналэктомия приводила к значительному увеличению площади воспаления как в группе И–Р, так и в ДИП, однако влияние ДИП на эрозии при адреналэктомии сохранялось. Заместительное введение кортикостерона адреналэктомизированным животным группы И–Р значительно снижало как площадь эрозий, так и площадь воспаления в слизистой оболочке.

Таким образом, согласно полученным данным, устранение действия глюкокортикоидных гормонов или уменьшение их продукции предотвращает или уменьшает защитное действие ДИП на слизистую оболочку желудка. Результаты работы свидетельствуют о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия дистанционного ишемического preconditionирования.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-15-00790.

Судалина Мария Николаевна  
E-mail: rumpleteaze@list.ru

## **Влияние гормонов стресса на экспрессию генов раннего ответа в отделах неонатального мозга**

Е.В. Сухарева<sup>1,2</sup>, Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, Д.А. Ланшаков<sup>1</sup>, В.В. Булыгина<sup>1</sup>, Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет; Новосибирск

AP-1-комплекс – транскрипционный фактор, образуемый белками семейств Jun и Fos, является одним из важных регуляторов экспрессии генов. Белки комплекса в виде гомодимеров Jun/Jun или гетеродимеров Jun/Fos взаимодействуют с конкретной последовательностью ДНК – TGACTCA, широко распространенной в промоторах генов, в том числе и генов нервной системы. При этом белки AP-1-комплекса способны непосредственно участвовать в белок-белковых взаимодействиях с различными транскрипционными факторами, одним из которых является глюкокортикоидный рецептор (GR). Такой неканонический механизм функционирует при регуляции глюкокортикоидами экспрессии генов, не содержащих гормон-зависимого элемента (GRE) в своем промоторе, но изменяющих экспрессию под действием гормонов. При этом экспрессия глюкокортикоид-зависимых генов будет расти при взаимодействии рецепторов гормона с AP-1-комплексом, образованным гомодимерами белков Jun/Jun, и снижаться при его образовании гетеродимерами Jun/Fos.

Известно, что уровень экспрессии гена *c-fos* является показателем активности нейронов и наблюдается при активации как пролиферации, так и апоптоза. Неонатальный мозг характеризуется высокой степенью этих процессов, интенсивность которых в задних и передних областях мозга различна. Развивающийся головной мозг уязвим для действия неблагоприятных факторов внешней среды, прежде всего стрессорных, повышающих уровень глюкокортикоидов в крови. Такие воздействия способны приводить к долговременным изменениям нейромедиаторных систем и регулируемых ими функций. Возможным компонентом этих процессов может быть активация экспрессии генов раннего ответа. Однако уровни экспрессии исследованных генов семейств Fos и Jun в перинатальном онтогенезе не являются постоянными и имеют характерные онтогенетические профили. При этом уровни экспрессии генов *c-jun* и *c-fos* в различных по скорости функционального созревания отделах мозга под действием глюкокортикоидов остаются неясными.

*Целью работы* явилось изучение уровней мРНК генов *c-jun*, *c-fos* и соотношения их экспрессии в отделах неонатального мозга крыс после введения избирательного лиганда глюкокортикоидных рецепторов – дексаметазона. Под влиянием гормона уровень экспрессии гена *c-fos* изменялся в головном мозге. В гиппокампе и префронтальной коре 3-дневных крысят уровень мРНК гена раннего ответа *c-fos* повышался на протяжении 30–60–120 минут после введения дексаметазона. В стволе головного мозга, имеющего более высокий уровень базальной экспрессии гена *c-fos*, чем в коре и гиппокампе, введение гормона приводило через 2 часа

к снижению количества транскрипта. Обнаруженные на уровне мРНК изменения гена *c-fos* согласовались с оценкой экспрессии его белка в гиппокампе и стволе головного мозга. В результате, соотношение уровней мРНК *c-jun* к *c-fos* в стволе мозга неонатальных крысят под действием дексаметазона двукратно увеличивалось. Впервые выявленное в работе смещение соотношения транскриптов *c-jun/c-fos* в сторону преобладания *c-jun* под действием дексаметазона в стволе головного мозга неонатальных крысят способно индуцировать экспрессию генов, содержащих AP-1-элемент в своем промоторе, за счет белок-белкового взаимодействия глюкокортикоидного рецептора с Jun/Jun гомодимером AP-1 комплекса.

Работа поддержана грантами МК-1058.2017.4, РФФИ № 16-04-01222.

*Сухарева Екатерина Викторовна*  
E-mail: [evsukhareva@mai.ru](mailto:evsukhareva@mai.ru)

## **Особенности профессионального стресса преподавателей высшей школы**

Р.К. Татаева<sup>1</sup>, М.Б. Бурумбаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Евразийский Национальный университет им. Л.Н. Гумилева, <sup>2</sup>АО «Медицинский университет Астана»; Астана, Казахстан

Согласно общему психофизиологическому подходу, профессионально-обусловленный стресс является многомерным феноменом, который детерминирован внутриорганизмическими факторами нескольких уровней: личностные характеристики персонала, организационная среда, групповые коммуникации. В настоящее время профессия преподавателя относится к группе «повышенного риска» по расстройствам невротического характера профессионального стресса, синдрому хронической усталости и «синдрому эмоционального выгорания».

Проведено комплексное исследование напряжённости труда, психологического статуса, уровней профессионального стресса и личностных особенностей преподавателей высшей школы, а также в сравнительном аспекте определена зависимость умственной работоспособности от профессионального стресса у преподавателей теоретических и клинических кафедр. Выборку исследования составили преподаватели АО «Медицинский университет Астана». В исследовании приняли участие 250 преподавателей, из них 76 мужчин и 174 женщины, в возрасте от 24 до 73 лет. Средний возраст обследованных – 38,5 лет, стаж работы по специальности – в среднем 13 лет (от 1 года до 48 лет).

Выявлено, что среди преподавателей 64,5% были экстравертами и 35,5% интровертами. Эмоциональная нестабильность (нейротизм) установлена в 52,6% случаев у преподавателей теоретических кафедр

и в 44% – у преподавателей клинических дисциплин. Для преподавателей теоретических кафедр достоверно ( $p < 0,05$ ) выше переживания эмоциональной нестабильности (нейротизм). У всех преподавателей выявлено развитие в статусе признаков утомления (снижение показателей самочувствия и активности), но при благоприятной эмоциональной окраске (показатель настроения). Состояние работоспособности у преподавателей теоретических кафедр характеризовалось выраженными степенями утомления, пресыщения и стресса, а у клинических – выраженными степенями стресса, утомления и высокими степенями утомления и психического пресыщения.

Монотония в трудовой деятельности достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у преподавателей теоретических кафедр, а по всем остальным индексам состояний сниженной работоспособности достоверных различий нет. Показатели умственной работоспособности у преподавателей клинических кафедр достоверно выше, чем у преподавателей теоретических кафедр, однако уровень точности внимания ниже, что позволяет сделать заключение о значительном напряжении и повышенной утомляемости. Зависимость умственной работоспособности от стресса имеет обратную сильную корреляционную связь в обеих группах и не имеет существенных различий.

#### *Литература:*

1. Роль физиологии труда в сохранении работоспособности и здоровья у работников различных видов трудовой деятельности. Достижения и перспективы развития/ В.В. Матюхин и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2013. – № 6. – С. 19–24.
2. Полякова О.Б. Категория и структура профессиональных деформаций// Национальный психологический журнал – 2014.– №1 – С.57–64.
3. Митина Л.И., Асмаковец Е.С. Эмоциональная гибкость учителя: психологическое содержание, диагностика, коррекция. М.: Изд-во «Флинта», 2001.

*Татаева Роза Кабдыгалеевна  
E-mail: rktastana@bk.ru*

### **Механизмы патологических последствий пренатального введения синтетического гормона дексаметазона**

Е.И. Тюлькова, Л.А. Ватаева, О.В. Ветровой, К.В. Сариева

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

Исследования последних лет показали, что лечение матерей дексаметазоном в период беременности может приводить к нарушениям в развитии новорожденных к возникновению нервно-психических заболеваний в дальнейшей жизни. Несмотря на это дексаметазон до сих пор применяется в клинической практике при лечении беременных женщин. Степень

и направленность нарушений при применении дексаметазона зависят от дозы и перинатального периода введения препарата.

В работе представлены данные исследования влияния введения дексаметазона в начале и конце третьей недели пренатального онтогенеза на соматическое развитие, проявление рефлекторных реакций в раннем постнатальном онтогенезе, поведение и способность к обучению взрослых крыс, в основе которых лежат нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси, активности фосфоинозитидной системы внутриклеточной регуляции, модификации эпигенетической регуляции.

Показано, что введение дексаметазона на третьей неделе пренатального онтогенеза приводит к отставанию соматического развития, нарушениям двигательного, эмоционального, исследовательского поведения и способности к обучению у взрослых крыс. Степень и направленность изменений зависят от срока введения препарата: на 14–16-е или 17–19-е сутки пренатального периода развития.

В формировании повреждающих эффектов дексаметазона в начале и конце третьей недели пренатального онтогенеза вовлекаются гормон-зависимые механизмы регуляции функций мозга. Изменения поведения и способности к обучению крыс, подвергавшихся воздействию дексаметазона в течение 3-ей недели пренатального онтогенеза, коррелируют с нарушениями функционирования ГАС, с устойчивыми модификациями экспрессии глюко- и минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе и неокортексе этих животных. Введение дексаметазона в пренатальном онтогенезе приводит к длительной активации фосфоинозитидной системы мозга крыс, вне зависимости от того, в начале или конце третьей недели применяли воздействие. В то же время такого рода воздействие приводит к снижению базального уровня HIF1 $\alpha$ , что свидетельствует об изменении адаптивных способностей этих животных. В основе обнаруженных нами изменений на поведенческом и молекулярно-клеточном уровне лежат модификации эпигенетической регуляции – снижение уровня ацетилирования гистонов H3 по лизину 24 в области CA1 гиппокампа и 5-м слое неокортекса.

Таким образом, длительные модификации эпигенетической регуляции, изменения функционирования гипоталамо-адренокортикальной системы, активности внутриклеточных сигнальных систем (кальциевой и фосфоинозитидной) в мозге крыс приводят к развитию патологических состояний центральной нервной системы.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-04-01118).

*Тюлькова Екатерина Иосифовна*  
E-mail: [etyulkova@yandex.ru](mailto:etyulkova@yandex.ru)



## **Влияние курса спелеоклиматотерапии на процессы свободно-радикального окисления ротовой жидкости студентов медицинского ВУЗа**

О.И. Тюнина, Е.В. Дорохов

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж*

Информационный стресс – психогенное напряжение, возникающее в условиях неблагоприятного сочетания трёх факторов (так называемой «информационной триады»): объема информации, подлежащей обработке с целью принятия решения; фактора времени, отведенного для такой работы мозга, и мотивации принятия решения. Особенно уязвимыми с точки зрения информационного стресса являются студенты ВУЗов, в частности студенты-медики. Это связано не только с тем, что им необходимо усвоить большой объем информации за относительно короткий срок, но и с высоким уровнем ответственности, что обусловлено особенностями медицинской специальности [1].

Спелеоклиматотерапия – один из современных методов воздействия на организм человека, заключающийся в использовании микроклимата пещер. Уникальность метода состоит в том, что в условиях специфической среды происходит не только местное воздействие на организм человека, но и общее, комплексное воздействие новых для организма условий [2].

Ротовая жидкость играет важнейшую роль в регуляции гомеостаза полости рта: обладает способностью нейтрализовать кислоту, снижает активность микроорганизмов, способствовать реминерализации тканей зуба [3]. Клетки слюны, обладающие фагоцитарной активностью, вырабатывают радикалы кислорода, которые обеспечивают ее микробицидность. Нарушение свободно-радикального окисления играет важную роль в развитии патологических процессов.

В настоящем исследовании участвовали студенты 1 курса ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Известно, что величины светосуммы ( $S_{\max}$ ) и максимальной интенсивности ( $I_{\max}$ ) хемилюминесценции отражают степень протекания свободно-радикального окисления и их повышение может свидетельствовать об увеличении образования АФК в клетке. Регистрацию параметров хемилюминесценции ротовой жидкости проводили в течение 60 секунд на биохемилуминометре «БХЛ-06М» (Россия). Сравнение показателей интенсивности свободно-радикальных процессов проводили с помощью критерия Стьюдента.

Анализ данных показал, что в ротовой жидкости студентов наблюдалось статистически значимое увеличение значений  $S_{\max}$  и  $I_{\max}$  хемилюминесценции после прохождения курса спелеоклиматотерапии в 4 и 8 раз соответственно по сравнению с исходными значениями ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, во время прохождения курса спелеоклиматотерапии отмечалась интенсификация процессов свободно-радикального окисления, что предположительно, может быть связано с процессом адаптации студентов к новым условиям и компенсаторной активацией механизмов антиоксидантной защиты. Возможными механизмами действия спелео-

климата на антиоксидантную защиту организма человека может являться развитие общего адаптационного синдрома.

*Литература:*

1. Влияние тревожности и депрессии на иммунный статус студентов в состоянии хронического информационного стресса и корригирующая роль спелеоклиматотерапии / О.А. Жоголева, Е.В. Дорохов, А.В. Карпова / Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XXVII, № 2. – С. 187–189.
2. Некоторые механизмы воздействия спелеоклиматических факторов на иммунный статус человека / О.А. Жоголева, Е.В. Дорохов, А.В. Карпова / Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – Т. 9, №8. – 2007. – С. 283–284.
3. Saliva stimulation and caries prevention / W.M. Edgar, S.M. Higham, R.H. Manning / ADV DENT RES. – 1994. – Vol. 8, № 2. – P. 239–245.

*Тюнина Ольга Ивановна  
E-mail: Olgaivanovnat@inbox.ru*

## **Научное наследие профессора А.А. Филаретова**

**Л.П. Филаретова**

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

Профессор Филаретов Анатолий Аркадьевич – выдающийся специалист в области нейроэндокринологии, автор большого количества статей и 4 монографий, посвященных механизмам регуляции и закономерностям функционирования ключевой гормональной оси стресса – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы.

Научная деятельность Анатолия Аркадьевича началась в студенческом научном обществе кафедры нормальной физиологии Ленинградского педиатрического медицинского института, в который он поступил 1956 г. Возглавлявший эту кафедру профессор Дмитрий Григорьевич Квасов обратил внимание на талантливого студента и рекомендовал его в аспирантуру. Но как молодой специалист сначала Анатолий Аркадьевич был направлен работать в Архангельскую область, в больницу села Конеево. В аспирантуру к профессору Д.Г. Квасову поступил после возвращения в Ленинград в 1964 г. В 1967 г. А.А. Филаретов защитил кандидатскую диссертацию на тему «Дыхательная активность мышц живота и проприорецепция», после защиты остался работать на кафедре в качестве ассистента. Д.Г. Квасов предрекал Анатолию Аркадьевичу «хорошее будущее в области физиологии». В последнем письме Д.Г. Квасов писал: «За последние годы Вы – лучший из моих учеников... У Вас правильный метод подхода к фактам, широкий ...свободный». Смерть Д.Г. Квасова была тяжелой утратой для Анатолия Аркадьевича, позднее он напишет: «Ближайший ученик А.А. Ухтомского... Дмитрий Григорьевич был самым ярким человеком, встретив-

шимся мне, он навсегда стал образцом Ученого».

В 1970 г. А.А. Филаретов начал работать в Институте физиологии им. И.П. Павлова, в лаборатории экспериментальной эндокринологии, в которой проработал последующие годы своей жизни, пройдя путь от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией, профессора. В рамках созданного им направления исследований в 1979 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Гипоталамическая регуляция гипофизарно-адренокортикальной системы».

Все, что было сделано А.А. Филаретовым, является итогом целного направления исследований, на каждом этапе которого Анатолий Аркадьевич видел новую перспективу. Он не отвлекался на «модные» научные темы, видел важные научные проблемы там, где другие их не замечали, что было бы невозможно без его огромной эрудиции и интуиции ученого. А.А. Филаретов обладал поразительной способностью обобщать факты до уровня серьезных концепций. Им были сформулированы представления о закономерностях функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, определяющих адаптационные возможности организма. А.А. Филаретовым выдвинуто положение о значении и преимуществах построения нейроэндокринных систем из трех эфферентных гормональных звеньев. Нетрадиционные подходы позволили Анатолию Аркадьевичу и его сотрудникам пересмотреть взгляды на некоторые общепризнанные представления о роли гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в регуляции функций организма. В частности, было выявлено, что адаптогены оказывают адаптационный эффект за счет повышения, а не снижения стрессорной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, как было общепринято. Имя А.А. Филаретова и его работы известны не только в России, но и за рубежом. Он являлся автором публикаций в известных международных журналах, участником и организатором международных научных форумов. В 1990 г. А.А. Филаретов был организатором международного симпозиума «Физиология гипофизарно-адренокортикальной системы», участниками которого были некоторые из участников настоящего симпозиума по стрессу.

*Филаретова Людмила Павловна  
E-mail: filaretovaalp@yandex.ru*

## **Стресс, глюкокортикоидные гормоны и гастропротекция**

**Л.П. Филаретова**

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

Несмотря на доминирование в обществе негативного отношения к стрессу, важно осознавать, что, изначально стресс – это адаптивная реак-

ция организма, позволяющая ему противостоять различным воздействиям. Нередко звучащему лозунгу «Стресс – убийца № 1 современного мира» уместно противопоставить слова основателя концепции о стрессе Ганса Селье: «Стресс – это соль жизни. Полное устранение стресса ... было бы равносильно смерти» (Selye, 1976). Мы не задумываемся о влиянии стресса на нас, пока не сталкиваемся с каким-либо из его негативных последствий. Вместе с тем, стресс является чрезвычайно важной физиологической реакцией, необходимой для поддержания здоровья. С помощью стрессорной реакции происходит скоординированная мобилизация защитных сил организма, благодаря которой он благополучно проходит через предъявляемое ему испытание и, более того, может выходить из него с повышенными адаптивными возможностями.

О значимости стресса для поддержания здоровья свидетельствует тот факт, что нарушение нормального протекания стрессорной реакции при искусственном исключении из функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГТАКС) приводит к пагубным последствиям для организма: развитию или усугублению болезней. Мы собираемся продемонстрировать это положение на примере результатов наших исследований, связанных с выяснением взаимоотношения между стрессорной активацией ГТАКС и язвенной болезнью желудка (Filaretova et al., 1998 -2017).

В течение нескольких десятилетий существовала догма об ulcerогенном действии глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе. Для проверки правомерности этой догмы мы провели экспериментальные исследования на крысах, в которых изучали эффекты недостаточной стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов, а также эффекты блокады глюкокортикоидных рецепторов на язвообразование в желудке при стрессе. Согласно полученным результатам в условиях дефицита глюкокортикоидных гормонов или предотвращения возможности их влияния во время стресса стрессорное язвообразование в желудке усугубляется. Это, в свою очередь, означает, что действие глюкокортикоидных гормонов, выделяющихся во время острого стресса, направлено на поддержание целостности слизистой оболочки желудка. Мы выяснили, что гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов может быть связано с их затушевывающим влиянием на локальные патогенетические факторы и благотворным влиянием на локальные защитные факторы слизистой оболочки желудка. Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при острой активации ГТАКС, могут вносить вклад в поддержание целостности слизистой оболочки желудка посредством их влияния на звенья общего гомеостаза в организме. Поддерживающее влияние глюкокортикоидов на артериальное давление, уровень глюкозы в крови, температуру тела может быть основой их благотворного действия на локальные факторы слизистой оболочки желудка. Из этого следует, что гастропротективное действие глюкокортикоидов – неотъемлемая составляющая их общего

адаптационного действия. Таким образом, результаты нашей работы не поддерживают правомерность существующей догмы, а наоборот, свидетельствуют о гастропротективной природе глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся во время острой стрессорной активации ГТАКС.

Работа поддержана грантом РНФ № 14-15-00790.

Филаретова Людмила Павловна  
E-mail: [filaretovalp@yandex.ru](mailto:filaretovalp@yandex.ru)

### **Психосанокреатология, психогенный стресс и эмоции**

Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, А.Г. Глижин, В.Ф. Фурдуй, В.Г. Врабие, З.Б. Георгиу  
*Институт физиологии и санокреатологии Академии наук Молдовы, Кишинэу, Молдова*

Фундаментальные труды профессора А.А. Филаретова в области физиологии гипофизарно-адренкортикальной системы явились важным вкладом в раскрытие принципов и механизмов ее регуляции, ее роли в развитии стресса и адаптации, их физиологических эффектов.

В процессе наших исследований проблемы стресса, адаптации и здоровья [Фурдуй, 1991 и др.] и разработки основ развития санокреатологии [Фурдуй и др., 1999; Фурдуй и др., 2016], в частности, психосанокреатологии, встал вопрос о роли и месте стресса и эмоций в системе научных и практических основ, методов и способов направленного формирования психического здоровья. Необходимость его решения была обусловлена тем, что как стресс, так и эмоции, возникшие в процессе эволюции, как биологически полезные реакции, обеспечивали при кратковременном действии угрожающих факторов, самосохранение организма за счет мобилизации всех физических и психических потенциалов организма, путем нападения или избегания опасных для жизни факторов, после чего физиологические и психические функции возвращались к исходному уровню, и организм продолжал свое существование, а, в случае невозможности их устранения при продолжении их действия, состояние перенапряжения соответствующих физиологических функций и психического статуса сохраняется на всем протяжении существующей опасности, вследствие чего оно приобретало диссаногенный характер, а психогенный стресс и эмоции становятся патогенетическими факторами развития психических нарушений.

Сказанное предопределило необходимость определиться относительно роли психогенного стресса и эмоций при направленном формировании и поддержании психического здоровья и в развитии онтогенетических психических расстройств.

Основой для этого послужили концепции о психосаногенном стрессе

се, саногенных эмоциях, о психодиссаногенном стрессе и диссаногенных эмоциях. Согласно этим концепциям и механизмам их развития, если психогенный стресс и эмоции обусловлены кратковременным действием психогенного фактора и их функция состоит в адекватной оценке его значимости для субъекта, его последствий для себя и других, в мобилизации физических, физиологических и психических потенциалов для осуществления соответствующих действий организма по их устранению или извлечению из них пользы, то их влияние является саногенным, в то время как психодиссаногенный стресс и диссаногенные эмоции, будучи следствием продолжительного влияния психогенных обстоятельств, обуславливающих биологически оправданную интенсификацию психических, физиологических и физических реакций, призванных обеспечить устранение действия соответствующих психогенных условий, при невозможности, по тем или иным причинам, их отстранения, продолжая при этом воздействовать, то психогенный стресс и эмоции с генерируемым ими перенапряжением психических и физиологических функций соответствующих органов и систем, приобретают патогенетическую роль в возникновении различного рода психогенных диссаногений и психических расстройств.

В докладе будут рассмотрены психогенные условия, при которых вызванные ими психогенный стресс и эмоции могут способствовать направленному формированию и поддержанию психического здоровья и/или развитию психогенных расстройств, а также доказательства необходимости дифференциации сомато-висцерального и психогенного стресса.

#### *Литература:*

1. Фурдуй Ф.И. Стресс и здоровье. Кишинев, 1990, 240 с.
2. Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология. Кишинэу, 1999, 207 с.
3. Фурдуй Ф.И., Чокінэ В.К., Фурдуй В.Ф., Глижин А.Г., Врабіе В.Г., Шептицкий В.А. Научные и практические основы санокреатологии. Т. 1. Проблема здоровья. Санокреатология. Потребность общества в ее развитии. Кишинэу, 2016, 227 с.

Фурдуй Федор Иванович  
E-mail: valentine.ciochina@gmail.com

### **Физиологически обоснованные подходы к предупреждению и коррекции нарушений пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки, вызванных стрессогенными факторами**

Ф.И. Фурдуй<sup>1</sup>, В.А. Шептицкий<sup>1,2</sup>, Л.Н. Чебан<sup>1</sup>, Л.А. Листопадова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев; <sup>2</sup>Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь; Молдова

Доказана исключительно важная роль чрезмерного и хронического стресса в возникновении преждевременной диминуции функций и мор-

фологической деградации организма (Фурдуй Ф.И. и др., 2005, 2011), в том числе и системы пищеварения (Филимонов Р.М., 2005, Шептицкий В.А., 2007 и др.), в связи с чем санокреатология уделяет особое внимание предупреждению функциональных нарушений, вызванных стрессогенными факторами.

В исследованиях, выполненных на белых крысах с изолированным сегментом тонкой кишки, установлено, что острый чрезмерный стресс приводит к существенным перестройкам деятельности пищеварительных и транспортных систем тонкой кишки, а хронический стресс способствует развитию нарушений мембранного гидролиза и всасывания углеводов и белков, что сопровождается редукцией поступления некоторых нутриентов во внутреннюю среду организма в 2 раза и более. Изменения переваривания и всасывания углеводов и белков при стрессе становятся причиной развития метаболических нарушений, приводят к изменению видового состава и количественного соотношения кишечных микроорганизмов, их биологических свойств.

При изучении путей реализации влияния стрессирования на пищеварительно-транспортные функции тонкой кишки обнаружено, в частности, что системы активного и пассивного транспорта нутриентов по-разному реагируют на действие стрессора. Установлено, что одной из причин редукции всасывания моносахаридов, аминокислот и дипептидов при остром чрезмерном стрессе и развития нарушений их всасывания при хроническом стрессе является изменение внутриэнтероцитарной концентрации ионов кальция. Полученные результаты свидетельствуют об участии в изменениях мембранного гидролиза и всасывания нутриентов различных подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов, дофаминовых, главным образом,  $D_2$ -рецепторов,  $\beta$ -адренорецепторов, а также  $M$ -холинорецепторов. Важный вклад в развитие нарушений всасывания углеводов при стрессе вносит интенсификация процессов перекисного окисления липидов. Показано, что повышение содержания в составе диеты нутриентов, стимулирующих синтез серотонина, увеличивает всасывание глюкозы, а потребление растворов сульфатно-хлоридно-гидрокарбонатных натриево-калиево-магниевых минеральных вод способствует частичной нормализации активности ферментов слизистой оболочки тонкой кишки, всасывания глюкозы, некоторых аминокислот, дипептидов и воды при стрессе. Полученные данные открывают перспективы для разработки подходов и методов целенаправленной профилактики и коррекции стрессогенных нарушений пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки с помощью как фармакологических, так и диетических средств.

Подходы к предупреждению стрессогенных нарушений пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки с использованием диетических средств предусматривают, в частности: 1) снижение в составе пищевого рациона относительного содержания активно транспортируемых углеводов и повышение – пассивно транспортируемых; 2) увеличение содержа-

ния в составе пищевого рациона нутриентов, способствующих оптимизации уровня свободного кальция в энтероците, в том числе, таурина и его производных, а в периоды с наибольшей нагрузкой – фитиновой и щавелевой кислот; 3) существенное увеличение потребления антиоксидантов; 4) увеличение содержания в диете пищевых волокон; 5) повышение содержания в составе пищевого рациона нутриентов, содействующих синтезу серотонина; 6) прием сульфатно-хлоридно гидрокарбонатных натриево-калиево-магниевых минеральных вод.

*Шептицкий Владимир Александрович  
E-mail: septitchi@mail.ru*

### **Поведенческие и электрофизиологические исследования функционального состояния макак-резусов**

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

Наиболее близкими животными к человеку в эволюционном плане, по анатомическому строению и физиологическим особенностям являются обезьяны, среди которых наиболее распространенный объект исследования – макака-резус. Информация о функциональном состоянии приматов и методах его контроля помогает моделировать различные ситуации, связанные с деятельностью человека, нарушениями его здоровья и адаптацией к изменениям окружающей среды.

Поведенческие исследования на макаках проводили с помощью экспериментального комплекса на основе компьютера с тактильным монитором. Обезьяны обучены нажимать на экран в области появления целевого изображения. В случае правильного ответа им автоматически выдается пищевое подкрепление. В пороговых условиях наблюдения нами была измерена контрастная чувствительность к изображениям особо низкой пространственной частоты, являющаяся важным показателем функционального состояния зрительной системы. В когнитивных экспериментах нами была изучена зависимость времени реакции и процента правильных ответов от сложности тестов на пространственное мышление.

В электрофизиологических экспериментах регистрировали электрокортикограмму (ЭКоГ) с поверхности мозга с помощью эпидуральных электродов, помещенных на фронтальные, центральные, теменные и затылочные области мозга, а также с помощью субдуральных электродов, помещенных на медиальную поверхность теменной коры (PGm). Регистрацию ЭКоГ у обезьян проводили в различных функциональных состояниях: в покое, во сне, под наркозом, в состоянии повышенного эмоционального возбуждения, во время ритмической световой стимуляции разной



частоты, а также во время выполнения когнитивных тестов. В состоянии покоя в спектре ЭКоГ доминировали две частоты: около 10 и около 20 Гц. Осцилляции с частотой 10 Гц доминировали в затылочных областях и на медиальной поверхности теменной коры, в то время как пик на частоте 20 Гц был наиболее выражен на электродах, помещенных на латеральные области теменной коры. Третий устойчивый, но низкоамплитудный пик наблюдали на частоте около 40 Гц в центральных лобных областях. Изменение функционального состояния в различных экспериментальных условиях приводило к изменению относительной мощности основных ритмов ЭКоГ. Чем в более возбужденном состоянии находилось животное, тем более выражены высокочастотные осцилляции. Таким образом, получаемые данные позволяют объективно оценивать функциональное состояние обезьян, что, в свою очередь, позволит моделировать реакцию организма человека на различные воздействия внешней среды.

*Хараузов Алексей Кольмарович  
E-mail: harauzov@gmail.com*

### **Механизмы развития нейродегенеративных повреждений гиппокампа в ходе эпилептогенеза**

Е.В. Черниговская, Е.В. Наслузова, А.А. Куликов, М.В. Глазова

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

Аудиогенная эпилепсия относится к типу рефлекторной эпилепсии, для которой стимулом к началу генерализованных судорог являются внешние звуковые раздражители. Лечение рефлекторных типов эпилепсии крайне затруднено, поскольку этот тип эпилепсии является в основном наследственным. Патологоанатомические исследования показали наличие аберрантного нейрогенеза и нейродегенеративных повреждений в гиппокампе людей, больных эпилепсией, и в мозгу эпилептизированных животных. Мы предполагаем, что в основе развития эпилептических состояний лежит нарушение баланса клеточной гибели и нейрогенеза, однако функциональное значение и молекулярные механизмы их регуляции в патогенезе эпилепсии в настоящее время изучены недостаточно. Объектом данного исследования выбраны крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ), демонстрирующие аудиогенную рефлекторную эпилепсию, судорожная готовность у которых развивается в ходе постнатального онтогенеза, что делает эту модель крайне привлекательной для изучения механизмов формирования рефлекторной эпилепсии человека. В работе проведено сравнение крыс линии Вистар и КМ в возрасте 14 дней (стадия формирования судорожной готовности) и трех месяцев (стадия сформир-

ровавшейся судорожной готовности) с разной степенью эпилептизированнойности мозга, перенесших однократный припадок, и крысы, перенесшие 7 припадков в течение 7 дней).

На 14-й день постнатального развития крыс линии КМ в сравнении с крысами Вистар методом TUNEL не обнаружено усиления апоптотической гибели нейронов, несмотря на активацию митохондриального пути запуска апоптоза. Уровень синтеза и активности проапоптозного белка p53 и антиапоптозного белка Bcl2 у крыс линии КМ ниже, чем у крыс Вистар этого возраста. Также в гиппокампе у 14-дневных крысят линии КМ на фоне относительно высокой, по сравнению с взрослыми животными пролиферативной активности, не было обнаружено усиления пролиферации нейронов зубчатой извилины по сравнению с крысами линии Вистар этого возраста.

В гиппокампе интактных взрослых крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар не наблюдается усиления гибели нейронов, на фоне повышенной пролиферативной активности. Многократные судорожные припадки сопровождаются усилением апоптоза, в зубчатой извилине и в СА3-поле гиппокампа за счет активации митохондриального и p53-зависимых путей запуска апоптоза. Активация апоптоза при многократных судорожных припадках сопровождается значительным снижением пролиферации в субгранулярном слое зубчатой извилины по сравнению с интактными крысами линии КМ, что может быть причиной возникновения нейродегенеративных повреждений в гиппокампе, возникающих в ходе эпилептогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 16-04-00681 и № 16-04-00777).

Черниговская Елена Валерьевна  
E-mail: [chern755@mail.ru](mailto:chern755@mail.ru)

## **Когнитивная нагрузка при быстром кодовом переключении (синхронный перевод): помогает ли стресс?**

Т. В. Черниговская<sup>1</sup>, С. Б. Парин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

Высокая стрессогенность и энергозатратность синхронного перевода обусловлена спецификой этого вида деятельности. К переводчику-синхронисту предъявляется целый ряд специальных требований: мало того, что он должен свободно владеть двумя (как минимум) языками, он должен уметь адаптироваться к темпу речи докладчика и, что особенно важ-

но, быстро переключаться между кодами различных языков. Очевидно, что сочетание этих задач может спровоцировать запуск стресс-реакции, так как несет в себе и угрозу самооценке и социальному статусу (проблема неполной профессиональной компетентности), и высокий уровень потенциального рассогласования между прогнозируемым и реально достигаемым результатом [1].

Для объективной оценки стрессогенности синхронного перевода нами использовалась новая технология событийно-связанной телеметрии (ССТ) ритма сердца [2], позволяющая надежно выявлять вегетативные проявления эпизодов имплицитного стресса. В работе приняли участие 16 профессиональных переводчиков-синхронистов (13 женщин и 3 мужчин, возраст – от 21 до 28 лет). Дизайн экспериментов был максимально приближен к обстановке реальной работы синхронного переводчика. Переводчики, последовательно сменяя друг друга, выполняли профессиональные задания: эхо-повтор текста на родном языке, синхронный перевод текста с родного на иностранный, эхо-повтор текста на иностранном языке, синхронный перевод текста с иностранного на родной. Родные языки: русский ( $n=15$ ), немецкий ( $n=1$ ); иностранные языки: немецкий ( $n=11$ ), английский ( $n=4$ ), русский ( $n=1$ ). Для статистического анализа применялись «ANOVA» (метод повторных измерений) и корреляционный анализ.

Высокий уровень стрессогенности синхронного перевода проявился и в характерном уменьшении нативных R-R-интервалов, и в соответствующих изменениях параметров вегетативной регуляции: падении общей мощности спектра вариабельности сердечного ритма (TP) на фоне резкого возрастания уровня доминирования симпатической активности над парасимпатической (LF/HF), что полностью соответствовало типичной для острого стресса динамике вариабельности сердечного ритма, выявленной ранее [3] в различных лабораторных и естественных стрессогенных контекстах. Суммарная продолжительность стресс-эпизодов при эхо-повторе на родном языке составила 25% от общей продолжительности задания, при эхо-повторе на иностранном языке – 50%, при синхронном переводе с родного языка – почти 69%, а с иностранного – 87,5%. Напряжение при синхронном переводе было статистически значимо выше ( $p<0,05$ ) по сравнению с эхо-повтором только в первые 100 секунд выполнения задания, а затем различия становились недостоверными. Выявлена сильная ( $>0,8$ ) положительная корреляция между успешностью синхронного перевода и уровнем стрессовой нагрузки.

#### *Литература:*

1. Parin S.B., Bakhchina A.V., Polevaia S.A. A neurochemical framework of the theory of stress. – International Journal of Psychophysiology. – 2014. – V. 94. – Iss. 2. – P. 230.
2. Полевая С.А., Еремин Е.В., Буланов Н.А., Шишалов И.С., Чернова М.А., Парин С.Б. Событийно-связанная телеметрия для детектирования имплицитного стресса в контекстах естественной деятельности // Процедуры и методы экспериментально-психологических исследований / Отв. ред. В.А. Барабанщиков. М.: Изд-во «Институт психологии РАН». 2016. С. 69–75.

3. Parin S.B., Polevaia S.A., Gromov K.N., Polevaia A.V., Kovalchuk A.V. Short-term variability of R–R intervals during acute stress in healthy adults: neuromorphic model, experiment data, monitoring of daily life activity // International Journal of Psychophysiology. 2016. V. 108. P. 88.

Работа выполнена при частичной поддержке РФНФ, грант № 15-06-10894\_a, и РФФИ, грант № 16-06-00501\_a.

Черниговская Татьяна Владимировна  
E-mail: [tatiana.chernigovskaya@gmail.com](mailto:tatiana.chernigovskaya@gmail.com)

### **Изменение содержания свободных аминокислот в плазме крови крыс в ответ на влияние щадящих и чрезмерных стресс-факторов**

В.К. Чокинэ, В.Г. Врабие, Н.В. Теренти, М.С. Чокинэ, Д.А. Толстенко

*Институт физиологии и санокреатологии Академии наук Молдовы, Кишинэу, Молдова*

Метаболическая стабильность организма нарушается под воздействием стресса, в результате чего организм включает компенсаторные механизмы для восстановления гомеостаза. Известно, что при стрессе увеличивается количество кортикостероидов, которые, в свою очередь, влияют на метаболизм аминокислот и белков: ускоряется катаболизм белка, что обеспечивает доступность аминокислот в качестве глюконеогенных субстратов для синтеза глюкозы (Sejian et al., 2009). В то же время аминокислоты участвуют в различных регуляторных процессах и служат сигнальными молекулами, регулирующими экспрессию генов и физиологические функции в нормальных и стрессогенных условиях (Palii et al., 2009).

Для определения специфики пула аминокислот при стрессе было исследовано влияние щадящего и чрезмерного стрессов на содержание свободных аминокислот в крови. Опыты проводились на лабораторных белых крысах линии Wistar. Щадящий стресс был смоделирован путем иммобилизации крыс в пластиковых тубах (8 × 15 см) на 6 часов, а чрезмерный стресс – их полной иммобилизацией на 6 часов. Анализ биологических образцов осуществлялся на аминокислотном анализаторе «ААА-339М» (Чехия) методом ионообменной хроматографии.

В соответствии с полученными данными было установлено, что щадящее и чрезмерное стрессирование животных способствовало увеличению содержания суммарных свободных аминокислот в крови, соответственно, в 1,8–1,5 раза. Также было выявлено изменение соотношения количества основных групп протеиногенных аминокислот к общему фонду свободных аминокислот: уменьшение доли заменимых (на 5–9%) и увеличение доли незаменимых (на 7–10%) аминокислот в крови животных, подвергнутых щадящему и чрезмерному стрессам (в условиях чрезмерного стресса эти различия более выражены). Процентное соотношение гликогенных аминок-

кислот увеличивалось в крови на 3% при щадящем стрессе, и снизилось на 6% – при чрезмерном стрессе, что указывает на их использование в глюконеогенических и энергетических процессах для поддержания жизненно важных функций в условиях стресса. Повысился уровень (на 6–8%) кетогенных аминокислот, особенно, в условиях чрезмерного стресса. Содержание иммуноактивных аминокислот практически не меняется при стрессировании крыс, что является признаком активации в организме механизмов поддержания стабильного уровня данных аминокислот, способствующих стрессоустойчивости. Также был выявлен высокий уровень аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в крови стрессированных крыс, которые, согласно литературным данным, необходимы для поддержания иммунитета. Было констатировано и изменение количества индивидуальных аминокислот в крови крыс: под действием щадящего стресса увеличивалось содержание Val, Leu, Thr, Lys, Ser, Gln, и Ala, а под действием чрезмерного стресса – Ile, Phe, Arg, Glu, Pro и Tyr.

Изменения в фонде свободных аминокислот в крови крыс при действии щадящего и чрезмерного стрессов могут служить первичными индикаторами расстройств, вызванных стрессом, что позволило бы их использование в качестве маркеров степени стрессогенного воздействия на организм.

#### *Литература:*

1. Sejian V., Srivastava R.S., Varshney V.P. (2009). Effect of short-term thermal stress on biochemical profile in Marwari goats. *Indiana Vet. J.* 87: 503–504.
2. Palii S. S., Kays C. E., Deval C., Bruhat A., Fafournoux P., Kilber M. S. (2009). Specificity of amino acid regulated gene expression: analysis of genes subjected to either complete or single amino acid deprivation. *Amino Acids* 37:79–88.

Чокинэ Валентина Кирилловна  
E-mail: valentine.ciochina@gmail.com

## **Зрительный стресс**

Ю.Е. Шелепин, Е.В. Логунова, С.В. Пронин

*Институт физиологии им. И.М. Павлова РАН, Санкт-Петербургский государственный университет, Университет ИТМО, Санкт-Петербург*

Окружающие натуральные и виртуальные сцены, ландшафты, лица, биотехносфера обладают определенными пространственными и временными свойствами. В процессе описания наблюдаемой сцены зрительная система человека анализирует как физические, так и семантические характеристики среды. Конструкция «зрительного мозга» такова, что для оптимальной работы в этой среде выбираются выработанные в ходе эволюции, наиболее значимые для наблюдателя свойства окружающей

среды. Имеются определенные пространственно-временные структуры изображений, оказывающие эмоционально-положительное и эмоционально-отрицательное воздействие на человека. Хорошо известно, что плохой дизайн осветительных систем (уровень освещенности, наличие мерцания газоразрядных ламп) приводит к возникновению зрительного дискомфорта. Известно и влияние архитектуры городских построек на психологическое здоровье жителей данного района (Филин, 1997). Вплоть до последнего времени не удавалось найти механизм, вызывающий дискомфорт и даже стресс при восприятии внешнего архитектурного образа зданий. По данным фМРТ восприятие разных архитектурных стилей изменяет метаболизм мозга, перестройку активности нейронных сетей. Возможное объяснение механизма этих явлений основано на анализе пространственно-частотных характеристик изображений природных сцен и архитектурных сооружений. Изображения различных естественных сцен имеют общее свойство: в их пространственно-частотном спектре низкочастотные компоненты имеют большую амплитуду, нежели высокочастотные. Амплитуда пространственно-частотного спектра изображений таких сцен уменьшается обратно пропорционально пространственной частоте (Field, 1987). Нейронные механизмы, участвующие в восприятии, хорошо адаптированы к этому свойству изображений окружающих сцен. Однако изображения некоторых архитектурных сооружений и ансамбли «спальных» районов имеют пространственно-частотные характеристики, сильно отличающиеся от таковых для естественных сцен. Подобные отклонения от спектра натуральных сцен могут вызывать зрительный стресс и аномальное поведение человека. Выявлено повышение энергии спектральных компонент в середине пространственно-частотного диапазона – это сигнал «опасности», который свидетельствует о наличии оптического, не всегда осознаваемого стрессора. Особый интерес представляет анализ других неосознаваемых, а именно семантических, факторов стресса. Например, малозаметные динамические изменения мимики собеседника, настроение толпы. Жизненные обстоятельства, военные действия или катастрофы могут оставлять «возрастной отпечаток» и давать возможность отследить влияние прошедших эмоциональных нагрузок и пережитого стресса нашим маркером «Незнакомое лицо» (Логунова и др. 2014, 2015). Новые методы позволяют выявить обычно неосознаваемые, анатомические изменения мимики, поиск которых много столетий вдохновлял художников. Баланс между положительным и отрицательным «стрессорным» воздействием одного и того же семантического фактора зависит от исходного состояния мозга.

#### *Литература:*

1. Логунова Е.В., Шелепин Ю.Е., Пронин С.В. Моделирование работы пространственно-частотных фильтров при восприятии сложных динамических сцен // Оптический журнал. 2014. Т. 81. № 11. С. 62–68.
2. Логунова Е.В., Шелепин Ю.Е. Исследование роли пространственно-частотной фильтрации при оценке возраста и восприятия эмоционального значения лица // Оптический журнал. 2015. Т. 82. № 10. С. 63–69.

3. Филин В. Видеозкология. Что для глаза хорошо, а что – плохо, М.: ТАСС, 1997.
4. Field, D.J. (1987). Relations between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells. *Journal of the Optical Society of America*, 12(4), 2379–2394.
5. Wilkins, A.J. (2016). A physiological basis for visual discomfort: application in lighting design. *Lighting Research and Technology*, 48: 44–54.

Шелепин Юрий Евгеньевич  
E-mail: yshelepin@yandex.ru

### **Особенности всасывания глюкозы и фруктозы в тонкой кишке в условиях стрессогенных воздействий различной силы и продолжительности**

В.А. Шептицкий<sup>1,2</sup>, Л.Н. Чебан<sup>1</sup>, Л.Г. Былич<sup>2</sup>, О.А. Воронцова<sup>2</sup>, Т.Н. Майка<sup>2</sup>, Т.Н. Силитрарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии и санокреатологии АНМ, Кишинев; <sup>2</sup>Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь; Молдова

*Целью работы* является сравнительный анализ всасывания глюкозы и фруктозы в тонкой кишке при стрессе, вызванном факторами разной силы и длительности.

Исследования выполнены в опытах *in vivo* на крысах-самцах с изолированным по методу Тири-Велла в модификации А.М. Уголева и Б.З. Зарипова (1979) сегментом тонкой кишки. В качестве модели кратковременного стресса различной силы использовали антиортостатическую нагрузку (-30, -60 или -90°) и жесткую иммобилизацию в течение 120 минут. Хронический стресс моделировали применением периодической жесткой иммобилизации (3 часа ежедневно) на протяжении 20 суток. Контролем служили животные, содержащиеся в тот же период времени в обычных условиях.

Обнаружены быстрые перестройки всасывания глюкозы и фруктозы в тонкой кишке в состоянии кратковременного стресса: при чрезмерном стрессе, вызванном жесткой иммобилизацией или антиортостатической нагрузкой (-60 или -90°) в течение 120 минут, происходит снижение скорости всасывания глюкозы, степень которого пропорциональна силе стрессогенного фактора и зависит от продолжительности его действия, в то время как при умеренном стрессе, вызванном антиортостатической нагрузкой с меньшим углом наклона (-30°), наблюдается противоположный эффект – скорость всасывания глюкозы увеличивается. Установлено, что снижение скорости всасывания глюкозы в тонкой кишке при кратковременном стрессе большой силы происходит за счет понижения активного компонента ее транспорта, опосредованного транспортером SGLT1, в то время как пассивный транспорт увеличивается. В условиях однократной антиортостатической нагрузки (-90°) константа Михаэлиса для активного

транспорта глюкозы ( $K_t$ ) не меняется, максимальная скорость активного транспорта ( $J_{\max}$ ) снижается примерно в 3 раза, а коэффициент пассивной диффузии ( $K_d$ ) увеличивается в 1,5 раза. В отличие от всасывания глюкозы, на протяжении антиортостатической нагрузки ( $-90^\circ$ ) или жесткой иммобилизации продолжительностью 120 минут скорость всасывания фруктозы в тонкой кишке увеличивается, что сходно с изменением пассивного компонента транспорта глюкозы в этих условиях.

Обнаружено, что, начиная с 5–6-х суток хронического иммобилизационного стрессирования, всасывание глюкозы поступательно снижается и стабилизируется на 14–20-е сутки на уровне, не превышающем 45% от уровня контроля; всасывание фруктозы сначала значительно увеличивается (максимально на 12-е сутки), а затем понижается (16–20-е сутки). Опыты с применением флоридзина и флоретина показали, что снижение скорости всасывания глюкозы в тонкой кишке в условиях хронического иммобилизационного стрессирования связано с редукцией активного компонента ее транспорта, опосредованного транспортером SGLT1, а на заключительном периоде стрессирования, кроме этого, – с редукцией пассивного компонента, опосредованного транспортером GLUT2. Обсуждаются механизмы, лежащие в основе изменений всасывания активно и пассивно транспортируемых нутриентов при стрессе.

Таким образом, стресс неоднозначно влияет на деятельность различных транспортных систем, что свидетельствует о возможности профилактики нарушений, связанных со стрессовыми изменениями всасывания в тонкой кишке, путем целенаправленного подбора нутриентов.

*Шептицкий Владимир Александрович  
E-mail: septitchi@mail.ru*

### **Адаптивные реакции человека и их нейрофизиологические корреляты при пространственных изменениях акустической среды**

Л.Б. Шестопалова, Е.А. Петропавловская, В.В. Семенова, Н.И. Никитин  
*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург*

Способность к быстрому автоматическому различению потенциально опасных изменений окружающей среды является жизненно важным адаптивным приспособлением человека и животных. Нейрофизиология слуха исследует адаптивное поведение человека, оценивая способность к обнаружению изменений по специфической реакции мозга, получившей название «негативность рассогласования» (mismatch negativity, MMN). MMN представляет собой компонент вызванного потенциала, генерируемый в ответ на редко встречающиеся отличия (девианты) среди последо-



вательности повторяющихся звуковых сигналов (стандартов). Считается, что психофизическое обнаружение различий может базироваться на тех же процессах, что и генерация потенциала MMN, который может служить «сигналом тревоги», инициирующим переключение внимания на девиантное событие и оказывающим влияние на осознанное восприятие.

В данном проекте исследовались акустические и контекстные эффекты при субъективном (осознанном) и автоматическом (неосознанном) обнаружении пространственных изменений звуковой среды. Контекстные эффекты изучались в условиях перестановки местами стандартных и девиантных стимулов в звуковой последовательности, при сохранении неизменными их физических параметров. При записи ЭЭГ использовались три вида низкочастотных шумовых стимулов, служивших либо стандартами, либо девиантами в разных сериях традиционной oddball-стимуляции. В ходе психофизических измерений испытуемых просили распознавать девиантные стимулы в таких же oddball-последовательностях, какие предъявлялись при получении MMN. Исследование состояло из двух экспериментов, направленных на изучение восприятия разных акустических признаков.

В Эксперименте 1 использовались неподвижные шумовые сигналы, расположенные по средней линии головы, и две скорости движения (медленное и быстрое). Уровень обнаружения девиантов и амплитуда MMN оказались выше, когда девиант двигался быстрее стандарта, по сравнению с противоположной ситуацией. Величина MMN была более чувствительна к скорости движения, чем процент обнаружения и уровень ложных тревог. Согласно психофизическим данным, медленное и быстрое движение стимула могли быть отнесены к одной перцептивной категории «движущихся звуков», тогда как неподвижный стимул принадлежал к другой категории.

В Эксперименте 2 исследовалась возможность обнаружения на уровне автоматического различения (по критерию MMN) перцептивного преимущества сигналов с нарастающей громкостью, установленного для осознанного восприятия. Использовались шумовые сигналы постоянной интенсивности, а также два вида нарастающих или затухающих сигналов с медленным или быстрым изменением интенсивности. Показано, что перцептивное преимущество роста интенсивности не обнаруживается на уровне формирования MMN. Обнаружено принципиальное расхождение между ранними и поздними стадиями слуховой обработки: потенциалы MMN зависели от общей структуры стимульной последовательности, тогда как уровень психофизического различения определялся ростом или спадом интенсивности распознаваемого сигнала. Это расхождение может быть связано с различием временных масштабов, на которых оперируют механизмы автоматического и осознанного различения, а также с большей биологической значимостью нарастающей интенсивности звука.

В целом, наши данные подтверждают представления о том, что ав-

томатическое различение сигналов может быть более эффективным, чем осознанное. Однако при переключении внимания в сторону потенциально опасных объектов информация о структуре звукового потока, отражающаяся в потенциале MMN, может считываться не полностью.

*Шестопалова Лидия Борисовна  
E-mail: shestolido@mail.ru*

## **Влияние пренатального стресса на содержание РНК в нейронах мозга взрослых крыс, контрастных по уровню возбудимости нервной системы**

Н.В. Ширяева, М.Б. Павлова, А.И. Вайдо

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

Современный концептуальный анализ механизмов длительного влияния пренатального стресса на поведение предполагает изменение программы развития организма под влиянием гормонов стресса, приводящее к модификации функционирования нейронов различных структур мозга на молекулярном уровне.

Согласно нашим данным, эмоционально-болевой стресс, примененный в последней трети эмбрионального развития, приводит к существенным изменениям в нейронах будущего гиппокампа: плотности расположения нейронов, росту митотического индекса, числа хромосомных аббераций и площади гетерохроматина. Отдаленные последствия влияния пренатального стресса в связи с различным функциональным состоянием нервной системы взрослого организма изучены крайне мало.

*Целью представленной работы* было постстрессорное цитохимическое изучение содержания гетерогенной ядерной РНК в нейронах сенсомоторной коры, гиппокампа (поле СА3) и ретикулярной формации среднего мозга у линий крыс селектированных по пороговому (ВП-высокий, НП-низкий) уровню возбудимости нервной системы. Работа выполнена на 3-месячных крысах, после применения однократного эмоционально-болевого стресса по К. Гехту матерям на 16-й эмбриональный день.

Установлено, что у крыс низковозбудимой линии ВП контрольный уровень содержания РНК выше такового у крыс высоковозбудимой линии НП.

Обнаружен значимый рост содержания гетерогенной ядерной РНК в двух структурах: гиппокампе и ретикулярной формации среднего мозга у крыс с генетически детерминированной высокой возбудимостью нервной системы. У животных противоположного направления селекции (линия НП) содержание РНК возрастало меньше и только в нейронах среднего мозга. В сенсомоторной коре не обнаружено: зависимости от материнского стресса и межлинейных различий по изученному показателю. Необходимо

отметить, что у высоковозбудимых крыс линии НП, подверженных эмбриональному стрессу, показатели содержания РНК сравнивались с контрольными значениями низковоозбудимой линии ВП. Влияние обнаруженных дифференциальных модификаций генной экспрессии в нейронах под действием пренатального стресса на функцию мозга и поведение подлежит дальнейшей экспериментальной разработке, равно как и эпигенетических механизмов, влияющих на постстрессорное функционирование генома нейронов.

*Ширяева Наталья Викторовна  
E-mail: nvvaido@mail.ru*

### **Регуляторы серотонинергической активности и нейропластичности в адаптивных и негативных ответах на стрессорные воздействия**

Г.Т. Шишкина<sup>1</sup>, Т.С. Калинина<sup>1,2</sup>, В.В. Булыгина<sup>1</sup>, А.В. Баннова<sup>1</sup>, Н.Н. Дыгало<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет; Новосибирск*

Нарушение адаптации к стрессорным событиям рассматривается среди ведущих причин индукции психосоциальных расстройств, таких как депрессия. Установление механизмов, обеспечивающих адаптивный, либо, напротив, негативный ответ на эти события, может быть важным в плане понимания ключевых мишеней воздействия для предотвращения и терапии обусловленных стрессорными жизненными обстоятельствами психопатологий. В представленной работе на взрослых самцах крыс использовали продолжительность поведенческой беспомощности в тесте принудительного плавания в качестве оценочного инструмента про- и антидепрессивных влияний стрессорных воздействий и антидепрессантных препаратов с целью выявления возможных изменений, сопровождающих эти эффекты, в экспрессии ключевых регуляторов серотонинергической (5-НТ) активности (5-НТ<sub>1A</sub> рецепторы; ключевой фермент синтеза серотонина триптофангидроксилаза-2, TPH2; транспортер серотонина, 5HTT), а также мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и антиапоптозного белка Bcl-xL в отделах мозга. Обнаружено, что хронический стресс, вызванный ежедневной в течение двух недель иммобилизацией животных и принудительным плаванием, сопровождавшийся увеличением поведенческой беспомощности и ангедонией, снижал экспрессию Bcl-xL в областях локализации 5-НТ-нейронов (ядрах шва). Напротив, антидепрессанты (блокатор обратного захвата серотонина флуоксетин и стабилизатор настроения хлорид лития), ослабляющие проявление депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания, повышали уровни мРНК и белка Bcl-xL как в самих ядрах шва, так и в гиппокампе и фронтальной

коре, получающих 5-HT-иннервацию из этих ядер. Экспрессия BDNF снижалась в ядрах шва в условиях стресса, но повышалась некоторыми антидепрессантами (флуоксетином) в гиппокампе. Хронический стресс снижал экспрессию 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов в среднем мозге, но повышал эту экспрессию в гиппокампе. Противоположные изменения экспрессии некоторых исследованных параметров (прежде всего, Bcl-xL в области локализации ядер шва) после стрессорных воздействий и введения антидепрессантов свидетельствуют об их участии как в про-, так и антидепрессантных ответах. Кроме того, негативные корреляции, обнаруженные между экспрессией BDNF в гиппокампе и экспрессией 5HTT в области локализации ядер шва в условиях антидепрессантных эффектов, а также гиппокампально-го BDNF и 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов ядер шва в условиях про-депрессантных эффектов указывают на взаимодействие BDNF гиппокампа с 5-HT нейротрансмиссией в обеспечении этих ответов.

Работа поддержана грантами РФФИ (N 15-04-07855) и РАН (N 0324-2016-0013).

*Шишкина Галина Трифоновна*  
E-mail: [gtshi@bionet.nsc.ru](mailto:gtshi@bionet.nsc.ru)

## **Интраназальный инсулин – мишени действия и перспективы применения в медицине**

А.О. Шпаков, К.В. Деркач

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

Инсулиновая сигнальная система, которая в периферических органах и тканях ответственна за регуляцию метаболизма и энергетического обмена, играет исключительно важную роль в функционировании ЦНС. Инсулин в мозге вовлечен в процессы нейрогенеза и нейропротекции, контролирует память, участвует в центральной регуляции эндокринной и других систем организма, а нарушения функциональной активности инсулиновой системы мозга приводят к нейродегенеративным заболеваниям, когнитивному дефициту, заболеваниям эндокринной системы и метаболическим расстройствам. Несмотря на сходство молекулярных механизмов действия инсулина на клетку, между инсулиновыми системами в мозге и на периферии имеются существенные различия, которые затрагивают как рецептор инсулина, так и некоторые нижележащие звенья инсулиновой сигнальной системы. Данные о продукции инсулина в мозге противоречивы. Несмотря на высокую концентрацию гормона в ЦНС, основным, если не единственным, механизмом поступления инсулина в мозг является его активный транспорт через гематоэнцефалический барьер путем рецептор-зависимого эндоцитоза. Острый дефицит инсулина при сахарном диабете (СД)

1-го типа и снижение чувствительности к нему при СД 2-го типа и метаболическом синдроме, ослабляющее транспорт инсулина в ЦНС, приводят к дефициту гормона в мозге, нарушая тем самым функциональную активность инсулиновой сигнальной системы. Поскольку инсулиновая система мозга тесно связана с большим числом пептидергических и моноаминергических сигнальных систем, вовлеченных в регуляцию пищевого поведения, энергетического обмена, функционирования нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем, то снижение ее активности вызывает множество дисфункций, вызванных нарушением интегративных взаимосвязей между инсулиновой и другими сигнальными системами мозга.

Одним из наиболее перспективных путей повышения уровня инсулина в ЦНС и восстановления активности инсулиновой системы мозга является интраназальный способ доставки гормона. В последние годы установлены пути и механизмы транспорта интраназально вводимого инсулина к различным отделам мозга, выяснены многие его мишени в ЦНС. Показана высокая эффективность интраназального инсулина при коррекции когнитивных дисфункций, в том числе при болезни Альцгеймера, вследствие чего интраназальный инсулин в настоящее время стали использовать для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний. В наших исследованиях показано, что интраназальный инсулин в различной степени восстанавливает метаболические показатели и нормализует функциональное состояние нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем у животных с экспериментальными моделями СД 1-го и 2-го типов, а также у животных с моделями метаболического синдрома. При этом длительное лечение интраназальным инсулином в значительной степени повышало чувствительность периферических тканей к инсулину в условиях СД 2-го типа и метаболического синдрома, для которых характерна инсулиновая резистентность, что улучшало гликемический контроль и предотвращало негативное влияние гипергликемии на физиологические и биохимические процессы. Все вышесказанное свидетельствует о перспективности применения интраназального инсулина для лечения заболеваний нервной системы и метаболических расстройств, включая СД 1-го и 2-го типа.

Работа проведена при финансовой поддержке РНФ (№ проект 14-15-00413).

*Шпаков Александр Олегович*  
E-mail: alex\_shpakov@list.ru

## **Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы студентов-медиков к учебному процессу по данным вариабельности сердечного ритма**

Э.Р. Эмирсанова, А.Н. Аметов, Р.К. Муртазаев, А.М. Богданова, С.Л. Тымченко

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

В условиях информационного прессинга особенно актуальным является поиск прогностических показателей адаптации студентов к учебному процессу. К таким интегральным характеристикам можно отнести оценку состояния системы нейрогуморальной регуляции, отражающего текущее функциональное состояние и адаптационный потенциал организма.

А наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции является определение вариабельности сердечного ритма (BCP).

Целью работы являлось установить особенности адаптационного процесса студентов Медицинской академии путем анализа вариабельности сердечного ритма.

После получения информированного согласия было обследовано 69 практически здоровых студентов Медицинской академии (43 юноши и 26 девушек) 18–19 лет.

Функциональное состояние автономной нервной системы (АНС) оценивали с помощью метода анализа BCP, зарегистрированной в течение 5 минут в состоянии физиологического покоя в межсессионный период с использованием программно-аппаратного комплекса «CARDIO».

Процент студентов, характеризующихся оптимальным взаимодействием между симпатическим и парасимпатическим отделами АНС и центральными структурами регуляции сердечного ритма, составил среди студентов-медиков 47%. В состоянии физиологического покоя средние значения ЧСС, АМо (амплитуды моды), ИН (индекса напряжения) составили:  $84,81 \pm 1,73$  уд/мин,  $39,92 \pm 1,92\%$  и  $125,19 \pm 12,61$  соответственно.

Достоверные половые различия были выявлены только для такого показателя, как триангулярный индекс. Его значения были достоверны ниже у девушек, указывая на умеренное снижение BCP. Анализ функционального состояния регуляторных систем организма студентов по данным BCP в зависимости от уровня физической активности достоверных различий не выявил.

Жалобы на состояние сердечно-сосудистой системы (лабильное артериальное давление) предъявляли 24% студентов. Оценка состояния автономной нервной системы на основании жалоб и объективного статуса (опросник Вейна) показала, что студенты-медики достоверно чаще предъявляют жалобы (на похолодание пальцев кистей) и чаще отмечают чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром. При этом достоверно

реже выявляли объективные симптомы, такие как бледность, гиперемия кожных покровов и генерализованная потливость.

Таким образом, нами было установлено, что регуляция ритма сердца и адаптивные реакции сердечно-сосудистой системы на учебный процесс характеризуются общей тенденцией к напряжению механизмов регуляции и повышению активности симпатической нервной системы, особенно выраженных у студенток Медицинской академии.

Выявленные нами особенности значений показателей ВСР свидетельствуют о сложном характере адаптационных реакций организма студентов к условиям учебной нагрузки.

*Эмирсанова Эльмаз Ренатовна  
E-mail: emirsanova.elmaz@mail.ru*

## **Стрессорная модуляция соматической болевой чувствительности у крыс**

Н.И. Ярушкина

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

Одним из проявлений стрессорной реакции, характеризующим ее как реакцию адаптации, является стресс-вызванная анальгезия (СВА) – кратковременное угнетение болевой чувствительности. Изменение СВА или ее отсутствие является признаком нарушения в системах, регулирующих болевую чувствительность. Механизмы, лежащие в основе изменения соматической болевой чувствительности при стрессе, остаются недостаточно ясными. Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система (ГГАКС) является ключевой системой, активирующейся при стрессе. Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) стимулирует секрецию АКТГ, который, в свою очередь, – продукцию глюкокортикоидных гормонов. КРФ вовлекается в реализацию СВА и вызывает анальгетический эффект у животных и человека. Действие КРФ опосредуется КРФ-рецепторами 1- и 2-го типа (КРФ-Р1 и КРФ-Р2 рецепторами). Наряду с КРФ в реализацию СВА вовлекаются глюкокортикоидные гормоны и опиоидные пептиды, действие которых опосредуется глюкокортикоидными и опиоидными рецепторами, соответственно. Присутствие КРФ-рецепторов и опиоидных рецепторов в центральном сером веществе среднего мозга (ЦСВСМ), вовлекающемся в реализацию СВА, позволяет предположить их участие в регуляции соматической болевой чувствительности.

*Цель работы* состояла в изучении влияния острого стресса на соматическую болевую чувствительность и роли гормонов ГГАКС в регуляции соматической болевой чувствительности. Для этого исследовали 1) влияние дефицита продукции гормонов ГГАКС, вызванного внутригипоталамической имплантацией дексаметазона на СВА; 2) влияние экзогенных

гормонов ГГАС на соматическую болевую чувствительность; 3) влияние предварительного введения антагонистов опиоидных рецепторов, глюкокортикоидных рецепторов, КРФ-Р1 или КРФ-Р2 рецепторов (налтрексона, RU 38486, NBI 271914 или астрессина<sub>2</sub> В, соответственно) на анальгезию, вызванную КРФ. Соматическую болевую чувствительность оценивали с помощью tail flick-теста.

Действие острого стресса (электрораздражение кожи задних конечностей, 3 минуты) вызывало увеличение продукции кортикостерона в плазме крови и развитие СВА. Дефицит продукции гормонов ГГАС приводил к устранению СВА, а восстановление стрессорного подъёма содержания кортикостерона в плазме крови сопровождалось ее восстановлением. Периферическое введение гормонов всех звеньев ГГАС (глюкокортикоидов, АКТГ и КРФ), «имитирующее» активацию ГГАС, вызывало анальгетический эффект. Введение налтрексона, RU 38486, NBI 271914 или астрессина<sub>2</sub> В уменьшало анальгезию, вызванную периферическим введением КРФ. Кроме того, введение RU 38486 или NBI 271914 само по себе приводило к угнетению соматической болевой чувствительности, тогда как астрессин<sub>2</sub> В не влиял на нее. Введение КРФ в ЦСВСМ вызывало анальгетический эффект, который уменьшался после предварительного введения в ЦСВСМ налтрексона или астрессина<sub>2</sub> В.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гормоны ГГАС вовлекаются в реализацию СВА. Один из механизмов угнетения соматической болевой чувствительности может опосредоваться опиоидными рецепторами, глюкокортикоидными рецепторами, КРФ-Р1 и КРФ-Р2 рецепторами, том числе и КРФ-Р2 рецепторами, локализованными в ЦСВСМ, при этом КРФ-Р1 рецепторы, возможно, вовлекаются в инициацию болевой реакции, а КРФ-Р2 рецепторы – ее угнетение.

Работа проведена при финансовой поддержке РНФ (№ проект 14-15-00790).

*Ярушкина Наталья Ильинична  
E-mail: yami60@mail.ru*

### **Чувствительность слизистой оболочки желудка мышей линии C57/BL6/J и мышей нокауты KO TRPV1 к ультракороткому действию стресса**

Н.И. Ярушкина, Ю.М. Пунин, М.Н. Судалина, О.П. Комкова

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

Ванилоидные рецепторы 1-го типа (TRPV1) относятся к семейству ионных каналов, вовлекающихся в регуляцию физиологических функций и поведения при стрессе. TRPV1-рецепторы активируются при действии капсаицина (или других ванилоидов), а также при действии провоспалительных медиаторов, термических стимулов (>43°C) или ацидозе (pH<5.9). Активация



ция TRPV1-рецепторов может приводить к локальному высвобождению провоспалительных нейропептидов, усугубляющих действие патологических факторов. Увеличение экспрессии TRPV1-рецепторов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при синдроме раздраженной кишки, сопровождающемся висцеральной гипералгезией, свидетельствует о вовлечении данных рецепторов в развитие патологического процесса в кишечнике. В то же время участие TRPV1-рецепторов в развитии патологического процесса в желудке ранее не исследовалось.

*Цель исследования* заключалась в изучении роли TRPV1-рецепторов в развитии патологического процесса в желудке, вызванного стрессорным воздействием. Для этого сравнивали чувствительность слизистой оболочки желудка к стрессорному воздействию у мышей линии C57/BL6/J и мышей нокауты (KO TRPV1). В качестве стрессорного воздействия использовали иммобилизацию в сочетании с холодом при температуре 6 или 10°C, которое предъявляли предварительно голодавшим (24 часа) животным. Площадь поражения слизистой оболочки ЖКТ измеряли с помощью программы Image. Патологические изменения в ЖКТ, вызванные стрессорным воздействием, оценивали с помощью гистологических методов. Содержание кортикостерона в плазме крови определяли спектрофлуориметрическим методом. Полученные данные были обработаны статистически с помощью программы «MedCalc Version 12.7.0.0». Анализ данных проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием *post hoc* критерия Тьюки-Крамера для парных сравнений. Достоверность отличий рассматривали при  $p < 0.05$ .

Стрессорное воздействие вызывало увеличение содержания кортикостерона в плазме крови и образование эрозий в желудке как у C57/BL6/J-мышей, так и у KO TRPV1-мышей нокауты. Величина площади поражения слизистой оболочки желудка зависела от линии мышей ( $p < 0.024$ ) и температуры ( $p < 0.0001$ ). Площадь эрозий у мышей KO TRPV1 была меньше по сравнению с таковой у мышей C57/BL6/J, при этом уровни кортикостерона у мышей данных линий достоверно не отличались. Усугубление действия стрессора, вызванное понижением температуры, приводило к увеличению площади поражения слизистой оболочки желудка у мышей обеих линий ( $p < 0.05$ ), но не влияло на вызванное стрессом содержание кортикостерона в плазме крови. Увеличение длительности стрессорного воздействия не влияло на площадь поражения слизистой оболочки желудка, однако приводило к росту содержания кортикостерона в плазме крови.

Полученные данные свидетельствуют о том, что TRPV1-рецепторы могут вносить вклад в развитие патологического процесса в желудке, вызванного ulcerогенным действием стресса.

Работа проведена при финансовой поддержке РФ (проект № 16-04-01196а).

Ярушкина Наталья Ильинична  
E-mail: yami60@mail.ru

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Abraham H.** 9, 55  
**Abrahám I.** 9, 46  
**Acs P.** 9, 55  
**Ádori C.** 9, 46  
**Amagase K.** 21, 28, 30, 44  
**Anupa G.** 11, 39
- Bakaidov I.** 31  
**Baklanov A.V.** 31  
**Balázsfi D.** 9, 67  
**Bannova A.V.** 35, 36, 116  
**Baranova K.A.** 56, 59  
**Bazhan N.M.** 31, 32, 79, 80  
**Bekhit A.A.** 23, 43  
**Belyakov A.V.** 59, 88  
**Bhat M.A.** 11, 39  
**Bölcsei K.** 9, 46  
**Bonaz B.** 8, 33  
**Borbély É.** 9, 46  
**Brezina I.** 10, 47  
**Bulygina V.V.** 35, 114  
**Busygina I.** 53
- Chen D.** 5, 12, 34  
**Cho C.H.** 52, 53  
**Churilova A.V.** 59  
**Csekő K.** 9, 46  
**Csernus V.** 9, 46
- Dygalo N.N.** 35, 36, 114, 116  
**Dyuzhikova N.A.** 58, 117
- El-Agroudy E.J.** 23, 43
- Ferdinandy P.** 10, 11, 26, 37  
**Filaretova L.P.** 37-39, 200, 209, 210  
**Fodor A.** 9, 67
- Gaszner B.** 9, 46  
**Ghosh D.** 10, 11, 39, 40, 60  
**Glushchenko T.S.** 59  
**Grinevich V.** 40, 41  
**Gudbrandsen O.A.** 12, 41  
**Gyires K.** 8, 42  
**Hahm K.B.** 8, 42, 43  
**Hajna Z.** 9, 46  
**Hamouda N.** 21, 23, 43, 44  
**Harauszov A.** 45, 215  
**Helyes Z.** 9, 46, 47
- Hlavacova N.** 9, 10, 47, 49, 50
- Iarushkina N.I.** 48, 49  
**Ivanova L.** 45  
**Izakova L.** 9, 49
- Jezova D.** 9, 10, 47, 49, 50
- Kalinina T.S.** 35, 36, 114, 116  
**Kano Y.** 28, 30  
**Kato S.** 21, 28, 30, 44  
**Kazantseva A.Y.** 31  
**Komoly S.** 9, 55  
**Korjanova Z.** 45  
**Kormos V.** 9, 46  
**Kosaka Y.** 28, 30  
**Kriszta G.** 9, 35  
**Krylov B.V.** 50, 51, 142, 143, 148  
**Kudryavtseva N.N.** 51, 52, 100, 144
- Lanshakov D.A.** 35, 36, 114, 116, 147  
**László K.** 9, 46  
**Li M.X.** 52  
**Lyubashina O.A.** 53, 54
- Makarova E.N.** 31  
**Matsumoto K.** 21, 28, 30, 44  
**Menshanov P.N.** 35, 36, 116  
**Moshkin M.** 55  
**Murovets V.O.** 69, 70, 130
- Nikitin N.I.** 61
- Panteleev S.S.** 53  
**Petropavlovskaya E.A.** 61  
**Pintér E.** 9, 46  
**Piskunova Y.V.** 31  
**Podvigina D.** 45  
**Prast H.** 16, 85
- Rybnikova E.A.** 56, 57, 59, 177
- Saavedra J.M.** 8, 57, 58  
**Saghy E.** 9, 55, 56  
**Samoilov M.O.** 59  
**Sarieva K.V.** 59  
**Savvateeva-Popova E.V.** 58, 59
- Scheich B.** 9, 46  
**Segeda V.** 9, 49  
**Semenov D.G.** 59, 60  
**Semenova V.V.** 61  
**Sengupta J.** 10, 11, 39, 60, 61  
**Shen J.** 52, 164  
**Shestopalova L.B.** 61, 62  
**Shishkina G.T.** 35, 114  
**Sikirc P.** 8, 62, 63  
**Sipos E.** 9, 55  
**Sivachenko I.** 53  
**Solarikova P.** 10, 47  
**Sukhareva E.V.** 35, 36, 114, 116, 204  
**Szabo S.** 3, 5, 7, 8, 63, 64  
**Szolcsányi J.** 9, 46
- Taché Y.** 3, 5, 7, 8, 33  
**Tékus V.** 9, 46  
**Tyulkova E.I.** 59, 206
- Varga J.** 9, 36, 67  
**Varovin I.** 45  
**Vetrovoy O.V.** 56, 59
- Wagner G.** 13, 65, 66  
**Wood J.** 66, 67  
**Wu X.** 52
- Xiao Z.G.** 52
- Zelena D.** 9, 67  
**Zenko M.Y.** 59  
**Zhang L.** 52  
**Zhao C.-M.** 12, 68  
**Zolotarev V.A.** 69, 70, 130
- Абриталин Е.Ю.** 70, 71  
**Абхаирова Э.Э.** 23, 24, 72, 73, 124  
**Айзман Р.И.** 16, 80, 81  
**Акулова В.К.** 28, 167  
**Алексеева А.С.** 15, 107  
**Алексеева Е.Б.** 16, 92  
**Аметов А.Н.** 23, 27, 73, 74, 228  
**Артенян Н.А.** 18, 185  
**Архипова О.А.** 16, 18, 75, 185  
**Асташенко А.П.** 23, 76, 77
- Багаева Т.Р.** 25, 168

Бажан Н.М. 12, 23, 77, 79, 80  
 Базарбаева С.М. 16, 80  
 Бакаидов И.А. 14, 82  
 Бакланов А.В. 12, 77  
 Баннова А.В. 13, 29, 115, 225  
 Баранова К.А. 10, 13, 21, 82, 84, 176, 181  
 Басова Н.Е. 17, 112  
 Бачу А.А. 16, 84, 85  
 Башкатова В.Г. 16, 85, 87, 92  
 Баюнова Л.В. 22, 130  
 Безгачева Е.А. 19, 90  
 Беляков А.В. 13, 21, 23, 26, 87, 88, 181–183  
 Березовская Е.С. 16, 88, 89  
 Бигдай Е.В. 19, 90, 91  
 Бирюкова Е.Г. 22, 91, 92  
 Богданова А.М. 23, 24, 26, 27, 73, 137, 193, 228  
 Богданова Н.Г. 16, 92, 93  
 Бондарева В.М. 18, 172  
 Булгакова О.С. 17, 93, 94  
 Булыгина В.В. 13, 24, 27–29, 95, 96, 113, 115, 134, 203, 225  
 Бурумбаева М.Б. 18, 204  
 Бусыгина И.И. 12, 150  
 Буткевич И.П. 17, 28, 96, 97, 153–155  
 Былич Л.Г. 15, 221

**Вайдо** А.И. 18, 29, 111, 116, 127, 184, 224  
 Варовин И.А. 13, 214  
 Ватаева Л.А. 28, 205  
 Вершинина Е.А. 28, 96  
 Ветровой О.В. 10, 13, 21, 23, 28, 98, 176, 181, 205  
 Виноградова Е.П. 17, 123  
 Воронцова О.А. 15, 221  
 Врабие В.Г. 18, 19, 211, 212, 218  
 Выюшина А.В. 18, 171

**Галицина** Д.О. 22, 160  
 Галямина А.Г. 17, 21, 98, 100, 140  
 Георгиу З.Б. 19, 211  
 Герасименко М.С. 19, 161  
 Гизатуллина Г.Р. 23, 72, 73, 100, 101  
 Глазова М.В. 10, 215  
 Глижин А.Г. 19, 211, 212  
 Глуценко Т.С. 13, 181

Голубева И.Ю. 20, 144  
 Гончарова Н.Д. 8, 102, 103  
 Горбачёва Е.Л. 21, 25, 105, 106, 163, 165  
 Горбачева М.В. 20, 144  
 Горбачевская А.И. 17, 103, 104  
 Горохова С.А. 19, 22, 106, 107, 161  
 Грефнер Н.М. 15, 107  
 Громова Л.В. 15, 16, 25, 107, 108, 169  
 Гросу В.В. 17, 108, 110  
 Гросу С.В. 17, 108  
 Груздков А.А. 15, 107

**Даев** Е.В. 19, 111, 112  
 Деркач К.В. 17, 18, 22, 24, 112, 113, 120, 130, 172, 226  
 Динмухамедова А.С. 16, 80, 82  
 Дмитриева Ю.В. 15, 25, 107, 169  
 Дорохов Е.В. 22, 27, 160, 161, 207, 208  
 Дрозд У.С. 24, 113  
 Дыгало Н.Н. 9, 13, 22, 24, 27–29, 95, 113–116, 134, 146, 203, 225  
 Дюжикова Н.А. 13, 26, 28, 29, 111, 116, 117, 127, 177, 184

**Евстафьева** Е.В. 15, 24, 118, 119, 137, 138  
 Ефимов А.Л. 24, 119, 120

**Жарова** О.А. 24, 120, 121  
 Жуков Д.А. 9, 17, 122–124  
 Жукова А.В. 24, 124, 125, 137  
 Жукова А.Д. 24, 125, 127  
 Журавлев А.В. 19, 161

**Залата** О.А. 23, 24, 100, 101, 136, 137  
 Захаров Г.А. 19, 161  
 Захаров Е.А. 24, 119  
 Захаров Е.В. 18, 185  
 Захарова И.О. 22, 130  
 Зачепило Т.Г. 16, 19, 127, 128  
 Зенько М.Ю. 13, 23, 98, 181  
 Золотарев В.А. 12, 128, 130  
 Зорина И.И. 22, 130, 131  
 Зубарева О.Е. 28, 131, 133

**Иванова** Л.Е. 13, 214  
 Иванова П.Н. 19, 22, 133, 134, 161

**Казанцева** А.Ю. 12, 23, 77, 79  
 Кайгородцев А.В. 18, 185  
 Калемениев С.В. 28, 131  
 Калинина Т.С. 13, 22–24, 27–29, 87, 95, 113, 115, 134, 135, 146, 203, 225  
 Кариофиллидис И.А. 24, 136, 137  
 Карпова Э.Б. 24, 125  
 Кашка Л.Р. 24, 124, 137, 139  
 Кашуро В.А. 26, 184  
 Ключева Н.З. 19, 139, 140  
 Коваленко И.Л. 17, 21, 140, 141  
 Комкова О.П. 21, 25, 157, 201, 230  
 Коржанова З.Н. 13, 214  
 Коротков С.М. 15, 188  
 Кострова Т.А. 26, 184  
 Котенко М.А. 15, 187  
 Кошелев В.Б. 15, 190, 191  
**Крушинский** А.Л. 15, 190, 191  
 Крылов Б.В. 14, 142, 143, 148  
 Кудрявцева А.А. 22, 160  
 Кудрявцева Н.Н. 9, 21, 98, 141, 143, 144  
 Кузнецов В.С. 15, 190, 191  
 Кузнецов А.П. 15, 16, 18, 75, 76, 185, 187  
 Кузнецова Т.Г. 17, 20, 93, 144, 146  
 Куликов А.А. 10, 215

**Ланшаков** Д.А. 13, 22, 24, 27, 28, 95, 113, 115, 134, 146, 147, 203  
 Левина А.С. 29, 116  
 Леончик А.О. 24, 125  
 Листопадова Л.А. 16, 18, 84, 212  
 Логунова Е.В. 7, 219, 220  
 Лопатина Е.В. 11, 147, 148  
 Лопатина Н.Г. 19, 127  
 Лупашко Ю.А. 16, 88, 89  
 Лычева Н.А. 25, 148, 149  
 Любашина О.А. 12, 150, 151

**Майка** Т.Н. 15, 221  
 Макарова Е.Н. 12, 23, 77, 79

Маркель А.Л. 7, 151, 152  
 Марчук О.Э. 21, 29, 152, 153, 180  
 Медведева А.В. 19, 22, 106, 161  
 Мелехова А.С. 26, 184  
 Меньшанов П.Н. 13, 115  
 Михайленко В.А. 17, 28, 96, 153-156  
 Михайлова Е.В. 18, 19, 172, 173  
 Михрина А.Л. 18, 19, 26, 172, 173, 179  
 Морина И.Ю. 25, 26, 156, 157, 197  
 Морозова О.Ю. 25, 157, 159  
 Московчук К.М. 15, 118  
 Московчук О.Б. 15, 118  
 Мошкин М.П. 5, 10, 11, 159, 160  
 Муровец В.О. 12, 128  
 Муртазаев Р.К. 23, 27, 73, 228

**Назарова** Г.А. 16, 92  
**Наслузова** Е.В. 10, 215  
**Нестеров** В.П. 15, 188, 189  
**Нестеров** С.В. 15, 188, 189  
**Нечаева** М.С. 22, 160, 161  
**Никитин** Н.И. 13, 222  
**Никитина** Е.А. 16, 19, 22, 106, 133, 161, 163  
**Никитина** Л.С. 21, 25, 105, 163-165  
**Новоселова** Н.Ю. 18, 164, 165  
**Нургалиев** Т.И. 25, 165, 166

**Овсянникова** Н.М. 15, 118  
**Огиенко** Н.А. 17, 123  
**Ордян** Н.Э. 28, 167, 168  
**Отеллин** В.А. 17, 153

**Павлова** М.Б. 18, 29, 116, 224  
**Пантелеев** С.С. 12, 150  
**Парин** С.Б. 7, 216, 217  
**Петропавловская** Е.А. 13, 222  
**Пивина** С.Г. 28, 167  
**Пискунова** Ю.В. 12, 77  
**Подвигина** Д.Н. 13, 214  
**Подвигина** Т.Т. 25, 168, 169  
**Полозов** А.С. 25, 169, 170  
**Притворова** А.В. 18, 171, 172  
**Пронин** С.В. 7, 219, 220

**Протасова** А.В. 17, 155  
**Пунин** Ю.М. 230  
**Пучкова** В.А. 26, 29, 116, 184

**Романова** И.В. 18, 19, 22, 23, 26, 79, 130, 172-174, 179  
**Руденко** Е.Д. 19, 139  
**Рыбичка** В.С. 26, 175, 176  
**Рыбникова** Е.А. 4, 5, 10, 11, 13, 88, 176, 177, 181  
**Рычкова** И.А. 70

**Савватеева-Попова** Е.В. 13, 19, 22, 106, 161, 177, 178  
**Савельева** Л.О. 26, 179, 180  
**Савин** Г.А. 22, 91, 92  
**Самойлов** В.О. 19, 90, 91  
**Самойлов** М.О. 13, 88, 181, 238  
**Сариева** К.В. 13, 23, 28, 98, 181, 205  
**Саульская** Н.Б. 21, 29, 152, 180, 181  
**Сахно** Д.С. 24, 119  
**Семенов** Д.Г. 13, 21, 26, 87, 181-184  
**Семенова** В.В. 13, 222  
**Семенова** О.Г. 18, 171  
**Сиваченко** И.Б. 12, 150  
**Сигуа** Б.В. 24, 119  
**Силитрарова** Т.Н. 15, 221  
**Скоморохова** Е.Б. 26, 111, 184, 185  
**Слюсаренко** А.А. 23, 72  
**Смагин** Д.А. 17, 21, 98, 140  
**Смелышева** Л.Н. 15, 16, 18, 185, 187, 188  
**Соболь** К.В. 15, 188, 190  
**Соколова** И.А. 15, 188, 190  
**Соллертинская** Т.Н. 29, 191, 192  
**Сорокина** Л.Е. 26, 193, 194  
**Сотников** О.С. 20, 194, 195  
**Срослова** Г.А. 26, 195-197  
**Станкова** Е.П. 25, 26, 156, 197, 198  
**Струтинский** Ф.А. 198, 199  
**Судоргина** П.В. 29, 180  
**Сухарева** Е.В. 13, 22, 24, 27, 28, 113, 115, 134, 146, 203, 204

**Татаева** Р.К. 18, 204, 205  
**Теренти** Н.В. 18, 218  
**Титов** А.Л. 24, 120  
**Толстенко** Д.А. 18, 218

**Трофимов** А.Н. 28, 131  
**Тюлькова** Е.И. 13, 23, 28, 181, 205, 206  
**Тюнина** О.И. 27, 207, 208  
**Тымченко** С.Л. 23, 26, 27, 73, 175, 193, 228

**Филаретов** А.А. 1-3, 5, 7, 208, 209, 211  
**Филаретова** Л.П. 4, 5, 7, 8, 21, 25, 120, 157, 201, 208, 209, 211  
**Фурдуй** В.Ф. 19, 211, 212  
**Фурдуй** Ф.И. 18, 19, 89, 211-213

**Хараузов** А.К. 13, 214, 215

**Чалисова** Н.И. 22, 133  
**Чебан** Л.Н. 15, 18, 212, 221  
**Черниговская** Е.В. 10, 215, 216  
**Черниговская** Т.В. 7, 216, 218  
**Чокинэ** В.К. 18, 19, 211, 212, 218, 219  
**Чокинэ** М.С. 18, 218  
**Чурилова** А.В. 13, 181

**Шахназаров** А.А. 15, 190  
**Шварц** А.П. 28, 131  
**Швецов** А.В. 19, 127  
**Шелепин** Ю.Е. 7, 219-221  
**Шептицкий** В.А. 15, 16, 18, 84, 212-214, 221, 222  
**Шестопалова** Л.Б. 13, 222, 224  
**Ширяева** Н.В. 18, 29, 111, 116, 224, 225  
**Шишкина** Г.Т. 13, 24, 28, 29, 113, 115, 134, 225, 226  
**Шорохов** М.В. 29, 191  
**Шпаков** А.О. 17, 18, 22, 24, 112, 120, 130, 172, 226, 227  
**Шпакова** Е.А. 24, 120

**Щёголев** Б.Ф. 19, 139, 161

**Эбубекирова** Л.Ш. 23, 24, 72, 124  
**Эмирсанова** Э.Р. 23, 27, 73, 228, 229  
**Ярушкина** Н.И. 4, 14, 229-231



## **ООО «Алгоритм»**

Компания «Алгоритм» уже более двадцати лет является разработчиком, изготовителем и поставщиком нестандартного оборудования для промышленных, медицинских и исследовательских целей.

Компания выполняет разработку и изготовление оборудования, как по техническому заданию заказчиков, так и изготавливая собственные аналоги высокотехнологичного импортного оборудования.

Многие разработки компании защищены отечественными и международными патентами.

Компания имеет свои собственные производственные мощности и широкий круг соисполнителей, что позволяет успешно решать практически все технологические задачи.

Наша команда состоит из инженеров, программистов, ученых и рабочих, обладающих обширным опытом практических инноваций и владеющих высокоэффективной методикой, которая основана на системном, функциональном, и алгоритмическом подходах.

Наши инновационные решения позволяют клиентам:

- Получить оборудование, максимально соответствующее поставленным задачам,
- Значительно снизить капиталовложения по сравнению с покупкой импортного оборудования,
- В ряде случаев, осуществить патентную защиту, как оборудования, так и технологии.

**Адрес ООО «Алгоритм»:** Рузовская улица, 16, лит. А  
190013, Санкт-Петербург, Россия

**Контактное лицо:** технический директор Бахрах Марк Нахимович  
+7 812 449 89 90  
+7 921 938 02 24  
Mark.Bakhrakh@algo-spb.com



## **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*

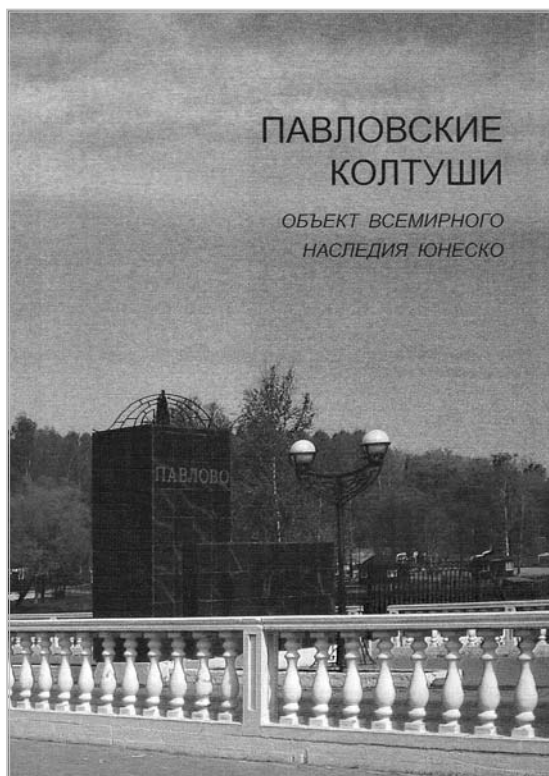
#### **Менеджеры:**

Вечер Софья Михайловна

*vsm@chimex.sp.ru*

Соколова Наталия Юрьевна

*sokolova@chimex.sp.ru*



Самойлов М.О., Болондинский В.К., Пастухов В.А., Цветкова В.А. **Павловские Колтуши. Объект Всемирного наследия ЮНЕСКО.** СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2013. – 120 с., ил. 103.

В книге представлены материалы создания и развития Объекта Всемирного наследия ЮНЕСКО, одного из крупных научных центров России, расположенного в живописном пригороде Санкт-Петербурга – Колтушах. Подробно описывается история организации первым российским лауреатом Нобелевской премии, великим учёным И.П. Павловым Биостанции в Колтушах, превратившейся впоследствии в Научный городок, являющийся значительной частью Института физиологии Российской академии наук, который носит его имя. Показано поступательное развитие городка и проводимых в нем физиологических исследований от И.П. Павлова до настоящего времени. Отражено сохранение культурно-исторического и научного наследия И.П. Павлова. Особый интерес представляют сведения о Павловском мемориальном комплексе, преемственности научных исследований и международных связей. Представлены краткие биографические данные ученых, возглавлявших Институт и внесших совместно с его сотрудниками существенный вклад в сохранение и развитие национального достояния нашего государства – Павловских Колтушей.

Книга рассчитана на широкий круг читателей, включая научных и педагогических работников, историков науки, студентов и аспирантов высших учебных заведений биологического и медицинского профиля.

*Библиогр. 69 назв. Ил. 103.*





Организация  
Объединенных Наций по  
вопросам образования,  
науки и культуры  
Organisation des Nations  
Unies pour l'éducation,  
la science et la culture  
United Nations  
Educational, Scientific and  
Cultural Organization

КОМИССИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ ЮНЕСКО  
COMMISSION DE LA FÉDÉRATION DE RUSSIE POUR L'UNESCO  
COMMISSION OF THE RUSSIAN FEDERATION FOR UNESCO



Секретариат Комиссии:  
119200, Москва, Г-200  
Смоленская-Сенная площадь,  
дом 32/34, корпус 1

Secrétariat de la Commission:  
32/34 Smolenskaya-Sennaya pl.,  
Bâtiment 1  
Moscou, 119200, G-200

Secretariat of the Commission:  
32/34 Smolenskaya-Sennaya Sq.,  
Building 1  
Moscow, 119200, G-200

тел./tel: +7 499 244 2456, факс/fax: +7 499 244 2475, e-mail: unescorussia@yandex.ru

№ 3151 / юн  
18.09.2014

**ДИРЕКТОРУ ИНСТИТУТА ФИЗИОЛОГИИ  
ИМ. И.П.ПАВЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

**Л.П.ФИЛАРЕТОВОЙ**

Уважаемая Людмила Павловна,

От имени Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО позвольте приветствовать проведение Всероссийского симпозиума «Стресс: физиологические эффекты, патологические последствия и способы их предотвращения».

В нашей стране анализу вопросов общечеловеческого измерения и исследованиям в области физиологии традиционно придается особое значение. Убеждены, что выработанные в результате ваших заинтересованных дискуссий рекомендации будут способствовать дальнейшему исследованию проблемы стресса в XXI веке, продвижению знаний и налаживанию международного интеллектуального сотрудничества.

Комиссия Российской Федерации по делам ЮНЕСКО с удовольствием предоставляет свою эгиду данному Симпозиуму. В практическом плане это означает возможность использования в информационных материалах и документах, касающихся форума, логотипа ЮНЕСКО с упоминанием Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО.

Пользуясь случаем, хотел бы пожелать Вам, уважаемая Людмила Павловна, а также Институту, дальнейших успехов в исключительно востребованной деятельности и выразить надежду на продолжение плодотворного сотрудничества.

*С. Горджоникидзе*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ  
КОМИССИИ

Г.ОРДЖОНИКИДЗЕ

*Научное издание*

**СТРЕСС: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ,  
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ  
И СПОСОБЫ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ**

(Посвящается памяти профессора А.А. Филаретова)

10–13 октября 2017 г.

Санкт-Петербург

*(Программа и Тезисы докладов)*

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

Подписано к печати 27.09.2017  
Усл.-печ. л. 14.0 Заказ № 4647  
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](mailto:izd_lemma@mail.ru)  
<http://www.lemaprint.ru>

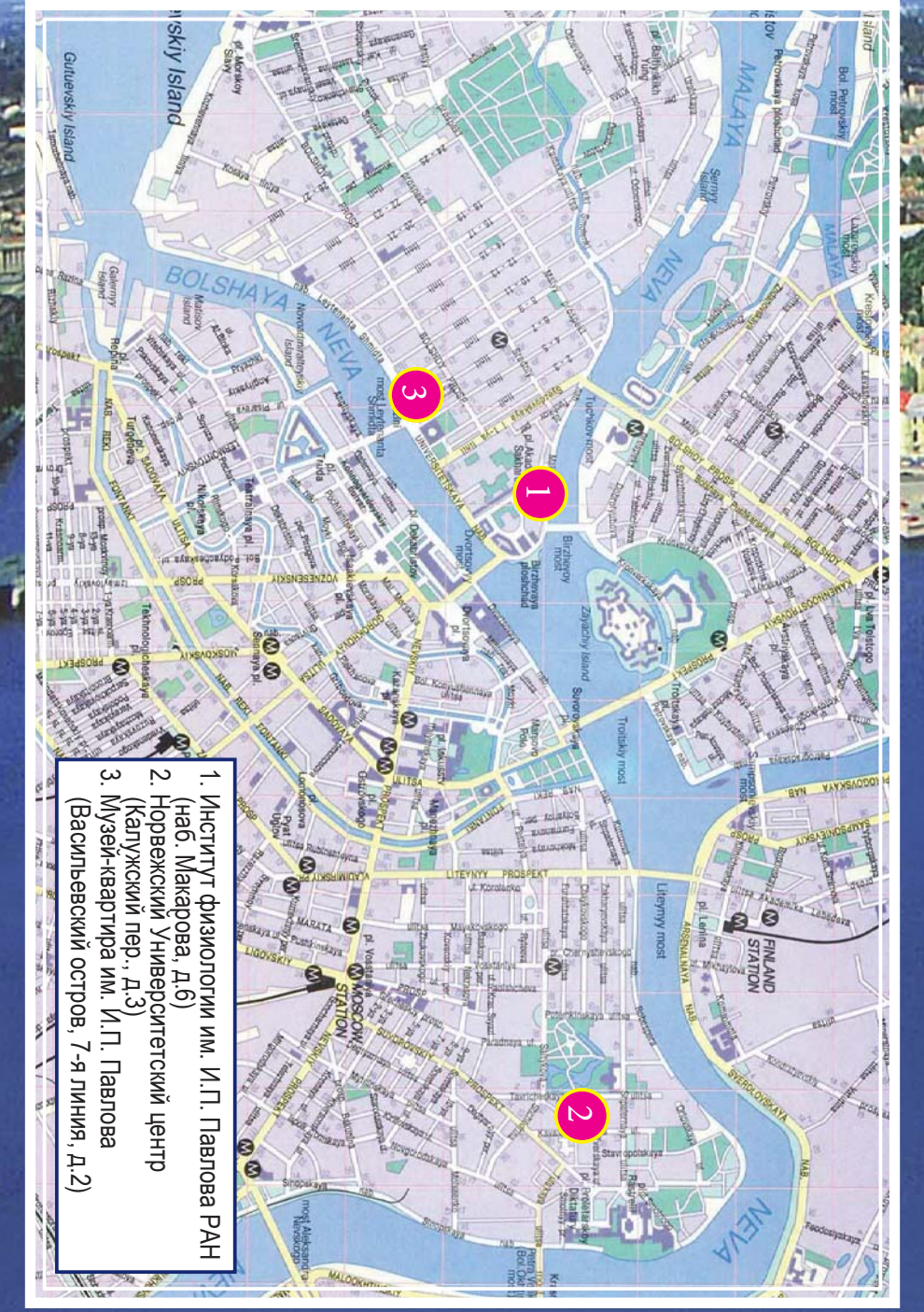


“Наблюдательность, наблюдательность и наблюдательность”



“Оригинальность вашего подхода и острота вашего наблюдения ”



- 
1. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН  
(наб. Макарова, д.6)
  2. Норвежский Университетский центр  
(Капужский пер., д.3)
  3. Музей-квартира им. И.П. Павлова  
(Васильевский остров, 7-я линия, д.2)