

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН

**МАТЕРИАЛЫ**  
**Всероссийской молодежной конференции**  
**с международным участием**  
**«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ**  
**ИНТЕГРАТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ»**

9–11 октября 2018 года

Санкт-Петербург  
2018

УДК 612  
ББК 28.9  
М34

М34      **Материалы Всероссийской молодежной конференции с международным участием «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ»**, 9–11 октября 2018 г. Санкт-Петербург. — СПб.: Изд-во ВВМ, 2018. — 124 с.

ISBN 978-5-9651-1185-5

Автор фото: Шелепин Евгений.

## **ОРГКОМИТЕТ**

**Председатель:**

Якимова Е. Г.

**Члены комитета:**

Балякова А. А., Васильев П. П., Ветровой О. В., Дроздов С. А.,  
Левина А. С. Моисеенко Г. А., Пунин Ю. М., Семенова В. В.

## **ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ:**

Якимова Е. Г., Ветровой О. В., Левина А. С.

ISBN 978-5-9651-1185-5

© Авторы, 2018

## **ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, УЧАСТНИКИ И ГОСТИ КОНФЕРЕНЦИИ!**

Мы рады приветствовать Вас на Всероссийской молодежной конференции с международным участием «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ» в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Интегративная физиология—наука, нацеленная на понимание функционирования организма как единого целого. В настоящее время стало очевидным, что для выяснения принципов регуляции функций организма абсолютно необходим комплексный подход, требующий тесного сотрудничества исследователей, специализирующихся, идейно и методологически, на разных уровнях организации жизни: от отдельных молекул до поведения. Всероссийская молодежная конференция с международным участием «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ» направлена на развитие тесного сотрудничества между молодыми учеными, занимающимися решением фундаментальных проблем современной биологии и медицины с вовлечением арсенала методов биофизики, биохимии и молекулярной биологии, гистологии и морфологии, электрофизиологии, биоинформатики.

Цель конференции—создание платформы для обмена результатами фундаментальных исследований в области интегративной физиологии и установления междисциплинарного сотрудничества, способствующего комплексному анализу исследуемых процессов и, как следствие, повышению полноты понимания их значимости для целостного организма.

Надеемся, что конференция поспособствует установлению контактов, обмену опытом, возможности обсуждения перспективы сотрудничества между молодыми учеными.

ОРГКОМИТЕТ

# ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

---

## Интегративная физиология и стресс

Филаретова Л. П.

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

Подобно тому, как мудрое отношение к жизни требует от нас взгляда на события «с высоты птичьего полета», так и грамотное отношение к физиологии требует взгляда на физиологические процессы «с высоты», позволяющей видеть организм как единое целое. Каким бы глубоким ни было наше проникновение в тончайшие механизмы функционирования отдельных составляющих организма, мы всегда должны стремиться к пониманию их значимости для функционирования организма как целого. Понимание такой роли обеспечивает физиология. Интегрируя результаты физиологических исследований, полученные с использованием классических физиологических подходов и современных методов молекулярной биологии, генетики, биофизики и биохимии, и достижения наук о живом, физиология раскрывает природу жизненных процессов организма.

Интегративная физиология — наука, изучающая функционирование организма как единого целого. «Независимо от того, сколь много мы узнаем об интимнейших механизмах биологических явлений, мы всегда будем пользоваться старомодным целостным подходом», позволяющим рассматривать «живой организм как сложную, высокоорганизованную систему, а не простую сумму составляющих ее элементов», — писал основатель концепции о стрессе Ганс Селье в книге с символическим названием «На уровне целого организма» («*In vivo*»).

Задача физиолога — выявить, как функционирует организм во всех его состояниях. Роль стресса, являющегося естественным функциональным состоянием организма, в решении этой задачи трудно переоценить. Изучение стресса — неотъемлемая составляющая физиологических исследований, позволяющая полноценно выявить механизмы функционирования организма как единого целого. Стресс позволяет оценить в высшей степени скоординированное взаимодействие систем организма и механизмы, лежащие в основе этого взаимодействия. Стресс позволяет выявить резервные возможности организма. Стресс позволяет приблизиться к пониманию механизмов трансформации нормальных физиологических процессов в патологические.

Несмотря на доминирование в обществе негативного отношения к стрессу, важно осознавать, что, изначально стресс — это адаптивная реакция организма, позволяющая ему противостоять различным воздействиям. Стресс, прежде всего, — источник здоровья. С помощью стрессорной реакции про-

исходит скоординированная мобилизация защитных сил организма, благодаря которой он благополучно проходит через предъявляемое ему испытание и, более того, часто выходит из него с повышенными адаптационными возможностями. О значимости стресса для поддержания здоровья свидетельствует тот факт, что нарушение нормального протекания стрессорной реакции при искусственном исключении из функционирования ключевой гормональной оси стресса, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС), 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 ГГАКС и «язвенной болезнью» желудка, которая рассматривается как «болезнь стресса»

Как это ни удивительно, но после нескольких десятилетий интенсивных исследований проблема стресса продолжает таить в себе возможности для новых открытий, для развенчания устоявшихся в научном обществе догм. Согласно одной из догм глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессорной активации ГГАКС, оказывают ulcerогенное влияние на слизистую оболочку желудка.

Полученные нами экспериментальные данные не поддерживают правоту догмы об ulcerогенной роли глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе, а наоборот, демонстрируют адаптационную гастропротективную природу глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся во время острой стрессорной активации ГГАКС. Полученные результаты позволяют заключить, что активация ГГАКС является гастропротективным, а не ulcerогенным компонентом стрессорной реакции. Приведенные данные укрепляют представления об изначально позитивной природе стрессорной реакции.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 14–15–00790.*

### **Физиологическая регуляция стабильности генома клеток костного мозга мыши в модели ольфакторных воздействий**

Глинин Т. С., Даев Е. В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург  
e-mail: t.glinin@gmail.com

Стабильность генома соматических клеток является важнейшим фактором для здоровья организма. Дестабилизация генома приводит ко многим формам рака, нейродегенеративным заболеваниям, а также является одним из механизмов старения. Особенно критическую роль дестабилизация генома играет в постоянно делящихся клетках, например, в костном мозге—

центральном органе иммунной и кроветворной систем. Более того, известно, что накопление повреждений ДНК и вызванный ими апоптоз являются причиной истощения пула гематопозитических стволовых клеток и старения костного мозга (Welch et al., 2012; Goodell, Rando 2015).

В нашей работе мы использовали модель воздействия различными хемосигналами, которые индуцируют или, наоборот, подавляют у мышей-реципиентов развитие стресс-реакции. В качестве стрессорного хемосигнала использовали 2,5-диметилпиразин (2,5-ДМП) — феромон, выделяемый самками мышей в условиях перенаселения, и вызывающий избегание и угнетение репродукции у мышей-реципиентов обоих полов (Novotny et al., 1986). В качестве анти-стрессорного воздействия использовали предъявление самцам хемосигналов самок-одиночек.

Было обнаружено, что уже однократное предъявление 2,5-ДМП, так же, как и другие стрессоры (иммобилизация, хемосигналы мочи кошек), дестабилизирует геном клеток костного мозга самцов мышей. Через 2 часа после начала воздействия в костном мозгу возрастает количество клеток с микроповреждениями ДНК, выявляемых методом щелочного кометного электрофореза. Уже после 4 часов воздействия 2,5- ДМП в делящихся клетках костного мозга повышается частота нарушений митоза, выявляемая ана-телофазным методом учета хромосомных aberrаций, при этом пик повреждений приходится на 24 часа. Были изучены организменные пути, через которые осуществляется дестабилизация генома при действии 2,5-ДМП и других стрессоров (иммобилизации). Показано, что дестабилизация генома клеток костного мозга при действии 2,5-ДМП ассоциирована с увеличением концентрации кортикостерона. Эффект дестабилизации генома клеток костного мозга при действии 2,5-ДМП, а также иммобилизации, может быть полностью или частично нейтрализован применением фармакологических блокаторов стресс-гормонов. Изменение стабильности генома клеток костного мозга при действии ольфакторных хемосигналов полностью опосредовано обонятельным эпителием носовой полости и ассоциировано с модуляцией активности нейронов главных обонятельных луковиц самцов мышей.

Также было обнаружено, что хемосигналы самок-одиночек могут подавлять развитие ольфакторно индуцированного стресса как на уровне ЦНС, так и на гормональном уровне и стабилизировать геном клеток костного мозга интактных, стрессированных, а также облученных в дозе 4 Гр самцов мышей.

Таким образом, социально-значимые хемосигналы, могут индуцировать у домовых мыши различные состояния нервной системы, приводящие как к дестабилизации, так и к стабилизации генома клеток костного мозга, тем самым осуществляя регуляцию этого важного параметра жизнеспособности животных.

*Исследование поддержано грантом РФФИ: № 16–04–00678.*

### **Литература:**

1. *Novotny M., Jemiolo B., Harvey S., Wiesler D., Marchlewska, Koj A.* Adrenalmediated endogenous metabolites inhibit puberty in female mice // *Science*. 1986. V.231. P. 722–725.
2. *Goodell M.A., Rando T.A.* Stem cells and healthy aging // *Science*. 2015. V.350(6265). P. 1199–1204.
3. *Welch J. S., Ley T.J., Link D. C., Miller C. A., et al.* The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia // *Cell*. 2012. V.150(2). P. 264–278.

### **Интегративный контроль позы и локомоции**

Мусяенко П. Е.

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

В проведенных нами экспериментальных исследованиях показана взаимосвязь сетей спинного и головного мозга при управлении различных двигательных задач—выборе направления локомоторной активности, сохранении позы и равновесия при стоянии и активном передвижении в пространстве. Выявлены нейрональные механизмы интеграции позы и локомоции, как одного из примеров общего принципа интегративного контроля сенсомоторных функций нервной системой. Благодаря глубокой интеграции и согласованной работе различных нейронных сетей, нервная система обладает высокой пластичностью, играющей важнейшую роль в обучении новым навыкам и восстановлении двигательного контроля при патологии. При поражении одного из ее отделов вследствие травмы или заболевания другие отделы могут компенсировать утраченную функцию через ремоделирование нейронных сетей. Установлено, что мультисистемная реабилитация является эффективным методом управления такой нейрональной пластичностью и искусственного воздействия на нейронные сети при патологии в ходе комплексных лечебных мероприятий. Это открывает новые пути изучения моторного поведения и лечения двигательных расстройств. Причем, управляемая нейропластичность касалась не только спинальных сетей, но и других отделов нервной системы, иными словами, приобретала системный многоуровневый характер. Различные отделы ЦНС от спинного мозга до сенсомоторной коры адаптировались к работе в условия спинального повреждения, приведшего к параплегии. Системная структурная и функциональная перестройки нейронных сетей при проведении комплексных нейрореабилитационных мероприятий вносили свой вклад в компенсацию передачи информации в обход повреждения по вновь сформированным путям с постепенным восстановлением поструральной и локомоторной функций и их произвольного двигательного контроля.

## Нейронный модуль — интегративная единица ЦНС?

Меркульева Н. С.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург  
e-mail: [mer-natalia@yandex.ru](mailto:mer-natalia@yandex.ru)

Зрительная кора ряда млекопитающих (отряды *Carnivora*, *Scandentia*, *Primates*) характеризуется не только горизонтально-упорядоченной, но и вертикально-упорядоченной организацией. Вертикальными единицами коры в этом случае являются так называемые колонки или модули, коих на сегодняшний день насчитывается около десятка. Началом эры изучения корковых модулей, вероятно, следует считать исследования *Ramon y Cajal* и *Lorente de No*. Несмотря на многолетнюю историю изучения структур и функции модулей, определения даже базовых понятий о них не столько однозначны. Если давать достаточно грубую классификацию колонок, то они подразделяются на микро- и макроколонки. Микроколонки (или миниколонки) — очень узкие столбики клеток, проходящие через все слои коры и являющиеся её структурной единицей. Долгое время полагали, что каждая миниколонка образуется на базе онтогенетической колонки — структурной единицы, сформированной во время кортикогенеза мигрирующими вдоль радиальной глии нейронами и происходящей от единой прогениторной клетки. Однако данный тезис сегодня вызывает сомнения. Следующий дискуссионный момент, связанный с миниколонкой — её роль как функциональной, а не только структурной единицы коры. Примером функциональных миниколонок полагали ориентационные колонки — узкие вертикальные полосы зрительной коры, нейроны которых предпочитают определённую ориентацию стимула. Однако, во-первых, позже было показано, что многие нейроны зрительной коры имеют широкие ориентационные настройки или способны к их динамической перенастройке, во-вторых, всё больше данных указывает на то, что функциональная колонка должна состоять из нескольких онтогенетических колонок, а не одной. Как итог, *Mountcastle* предложил рассматривать в качестве функциональной единицы коры макроколонки (или собственно модули) — периодически расположенные в тангенциальной плоскости коры группы из нескольких миниколонок, объединённых системами коротких горизонтальных связей. На сегодняшний день выделено несколько типов макроколонок: круговая совокупность ориентационных миниколонок, охватывающих полный набор ориентаций стимула от 0° до 180° — ориентационная гиперколонка или пинвил (от англ. *pinwheel* — вертушка), круговая совокупность дирекциональных колонок, сформированных на базе ориентационных колонок (нейроны в их составе объединены предпочтением определённого направления движения стимула). Один из наиболее изученных типов макро-

колонок — колонки глазодоминантности, сформированные упорядоченным ветвлением в слоях IV и VI афферентных волокон, приходящих из единого глазодоминантного слоя (A или A1) дорзального ядра наружного коленчатого тела. С колонками глазодоминантности тесно связаны локализующиеся в поверхностных слоях коры цитохромоксидазные (ЦО) блобы — локусы с высоким уровнем активности дыхательного митохондриального фермента цитохромоксидазы у нейропиля. Менее изученными типами макромодулей являются расположенные в поверхностных слоях коры пространственно-частотные домены и цветовые патчи (у приматов), нейроны в составе которых соответственно объединены или сходством пространственно-частотных настроек или цветооппонентностью. Макромодули объединены в единую систему горизонтальными связями, кластерная природа которых также отражает общий модульный принцип организации первичной зрительной коры.

### **Магно- и парво-системы человека, выборочные нарушения их работы и коррекция этих нарушений**

Муравьева С. В.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург  
e-mail: muravsvetlana@mail.ru

Информация в зрительной системе человека обрабатывается с помощью системы каналов с определенными пространственно-частотными характеристиками. Наиболее упорядоченными системами являются две системы: магно- и парво-системы, идущие от сетчатки через наружные коленчатые тела до затылочной коры. Магно-система представлена большими клетками с большими рецептивными полями, чувствительна к низким пространственным частотам и низким контрастам. Парво-система — малыми клетками с малыми рецептивными полями, чувствительна к высоким пространственным частотам и высоким контрастам. Работа этих систем выборочно нарушается при некоторых заболеваниях психоневрологического спектра. Среди них особое место занимают рассеянный склероз, шизофрения и депрессия. Были получены данные, что при рассеянном склерозе, у одной группы пациентов наблюдается доминирующее нарушение работы изолированно магно-системы, у другой — парво-системы. У пациентов с депрессией и шизофренией продолжительностью заболевания до 10 лет наблюдается доминирующее нарушение работы парво-системы. В лаборатории физиологии зрения была создана методика с использованием интерактивной виртуальной среды, позволяющая стимулировать работу каналов, нарушения работы которых наблюдаются у этих пациентов.

Таким образом, применение интерактивной виртуальной среды у па-

циентов может стать основой для разработки технологий для компенсации утраченных функций магно- и парво-каналов зрительной системы у пациентов с психоневрологической патологией и может быть использовано в комплексной реабилитации пациентов с нейрокогнитивными расстройствами.

## **Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию**

Ветровой О. В.

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

В основе патогенеза множества неврологических заболеваний, таких как ишемический инсульт, лежит нарушение кислородного снабжения мозга.

Целью настоящего исследования было изучение роли индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора-1 (HIF1) в реализации эффектов тяжелой повреждающей гипоксии и последующей реоксигенации. В фокусе внимания роль HIF1 в регуляции пентозофосфатного пути (ПФП) метаболизма глюкозы.

В работах на крысах показано, что индуцируемое тяжелой гипоксией нарушение функционирования ПФП в мозге вносит существенный вклад в развитие окислительного стресса и интенсификации процессов свободнорадикального окисления, что сопровождается нейрональной гибелью и, как следствие когнитивным дефицитом. Будут продемонстрированы свидетельства противоапоптотического эффекта ингибирования HIF1, способствующего нормализации содержания и активности ключевого фермента ПФП— глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в гиппокампе крыс, переживших тяжелую гипоксию, что сопровождается увеличением уровня НАДФН, нормализацией окислительно-восстановительного статуса и снижением свободнорадикального окисления. Кроме того, будут представлены доказательства негативной регуляции экспрессии генов ферментов ПФП транскрипционным фактором HIF1.

Полученные данные расширяют современные представления о механизмах постгипоксических патологий. Результаты исследования способствуют теоретическому обоснованию возможности использования ингибиторов HIF1 либо стимуляторов пентозофосфатного пути в ранний постинсультный период в качестве эффективной нейропротективной стратегии.

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

*Исследования поддержаны грантом РФФИ № 16–34–00027.*

## **Болезнь Альцгеймера: кальциевая гипотеза нейродегенерации и депо-управляемые кальциевые каналы**

Рязанцева М. А.

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия,  
Университет Хельсинки, Хельсинки, Финляндия

Болезнь Альцгеймера — одно из самых изученных заболеваний нервной системы, которое, тем не менее, остается неизлечимым. Несмотря на более 100 лет изучения, механизм патологии все еще остаётся загадкой. Существует ряд гипотез о том, как и почему развивается болезнь Альцгеймера. Большинство работ сконцентрированы на так называемой Амилоидной гипотезе, подразумевающей ключевую роль пептида Амилоида-бета. Тем не менее абсолютно все терапии, разработанные на основе этой гипотезы, не показали эффективность в клинических испытаниях. Это привело к резкому падению интереса фармакологических компаний к разработкам лекарства от болезни Альцгеймера. В тоже время исследователи начали пересматривать свои подходы к изучению этой патологии и предлагать новые гипотезы. Иногда что-то новое — это хорошо забытое старое. Еще в 80-е годы XX века профессором Хачатуряном была предложена Кальциевая гипотеза нейродегенерации. Данная гипотеза предполагает ключевую роль кальциевой сигнализации в патологических процессах при различных нейродегенеративных заболеваниях. Об этой гипотезе вспомнили сравнительно недавно в начале XXI века, когда одно за другим исследования демонстрировали изменения в клеточной кальциевой сигнализации, связанные как со старением нервной системы, так и с заболеваниями нервной системы, связанными с возрастом. Более того, единственным лекарством помимо холинэргических препаратов, достаточно эффективно снижающим прогрессию заболевания, оказался препарат Мемантин, который является антагонистом кальций-проводящего NMDA рецептора. Ряд работ последнего десятилетия продемонстрировали нарушения в регуляции депо-управляемых кальциевых каналов в развитии нейродегенерации, в том числе при болезни Альцгеймера. Эти исследования предлагают использовать депо-управляемые кальциевые каналы в качестве новых молекулярных мишеней для разработки потенциального лекарственного препарата. Наши исследования на животных моделях болезни Альцгеймера продемонстрировали эффективность ингибитора депо-управляемых каналов 2-Аминоэтоксидифенилбората для устранения потери кратковременной памяти. Дальнейшие исследования на клеточных моделях объяснили механизм нарушения регуляции депо-управляемых каналов и его устранения с помощью 2-Аминоэтоксидифенилбората.

## ДОКЛАДЫ

---

---

### Особенности обмена белков MARCKS и NAP-22 в почках крыс со спонтанной гипертензией

Альдекеева А. С., Плеханов А. Ю.

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

Спонтанная гипертензия у крыс линии SHR (самой распространенной модели артериальной гипертензии) сопровождается ярко выраженными нарушениями, которые являются генетически детерминированными и приводят к повышению уровня несвязанных ионов кальция в цитозоле [1]. Это влияет на функционирование кальций-зависимых каскадов передачи внутриклеточного сигнала, и в первую очередь связанных с протеинкиназой-С (ПКС) [2], при этом изменяется обмен регуляторных белков — мажорных субстратов ПКС в почках крыс линии SHR. Поэтому мы исследовали уровень экспрессии мРНК двух основных субстратов протеинкиназы-С — MARCKS и NAP-22 в корковом, мозговом слоях и сегменте почек. Для сравнения использовались образцы, взятые у крыс линии WKY (общепринятый нормотензивный контроль для крыс линии SHR). Уровень мРНК MARCKS и NAP-22 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Мы обнаружили неравномерное распределение уровня экспрессии мРНК этих белков в разных слоях почек. Уровень экспрессии мРНК белка MARCKS у крыс линии SHR в корковом слое был выше по сравнению с мозговым в 1,5 раза ( $P = 0,0001$ ), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ( $P = 0,002$ ). При этом обнаружили различия между корковым слоем и сегментом с достоверностью ( $P = 0,001$ ). У крыс линии WKY в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка MARCKS был выше по сравнению с мозговым ( $P = 0,0005$ ). Достоверные отличия между корковым слоем и сегментом отсутствовали ( $P = 0,011$ ), как и между мозговым слоем и сегментом ( $P = 0,716$ ).

Уровень экспрессии мРНК белка NAP-22 у крыс линии SHR в корковом слое был выше по сравнению с мозговым в 2 раза ( $P = 0,001$ ), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ( $P = 0,005$ ). При этом различий между корковым слоем и сегментом с достоверностью не было обнаружено ( $P = 0,011$ ). У крыс линии WKY в корковом слое уровень экспрессии мРНК белка NAP-22 был также выше по сравнению с мозговым, но в 1,5 раза ( $P = 0,001$ ), а в мозговом слое был ниже по сравнению с уровнем в сегменте ( $P = 0,002$ ). Различий между корковым слоем и сегментом также не было обнаружено с достоверностью ( $P = 0,011$ ).

Полученные результаты не позволили установить достоверных межлинейных различий между этими показателями у крыс со спонтанной гипертензией и с нормальным уровнем артериального давления. Таким образом, как у крыс линии SHR, так и у крыс линии WKY уровень экспрессии мРНК белков MARCKS и NAP-22 в корковом и мозговом слоях почек отличаются, при этом у крыс линии WKY эти различия менее выражены. Это может быть связано с особой ролью NAP-22 при развитии апоптоза в почках, локализованного в тубулярных клетках, и согласуется с данными о повышении общей экспрессии мРНК NAP-22 в почках при некоторых патологических состояниях [3], что может быть следствием того, что крысы линии SHR являются экспериментальной моделью эссенциальной гипертензии, а не симптоматической — почечной.

#### Литература:

1. Nieves-Cintrón M. et al. The control of Ca<sup>2+</sup> influx and NFATc3 signaling in arterial smooth muscle during hypertension //Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2008. — Т. 105. — № . 40. — С. 15623–15628.
2. Zicha J., Kuneš J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat //Physiological Reviews. — 1999. — Т. 79. — № . 4. — С. 1227–1282.
3. Sanchez-Nino M. D. et al. Albumin-induced apoptosis of tubular cells is modulated by BASP1 //Cell death & disease. — 2016. — Т. 6. — № . 2. — С. e1644.

### Исследование влияния локомоторной активности на работу мочевыделительной системы

Баженова Е.Ю<sup>1</sup>, Меркульева Н. С.<sup>1,2,3</sup>, Вещицкий А. А.<sup>1</sup>, Горский О. В.<sup>1,2,3</sup>, Павлова Н. С.<sup>1</sup>, Мусиенко П. Е.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет,

<sup>3</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург

Настоящая работа направлена на изучение механизмов интеграции локомоторной и мочевыделительной систем. Это исследование, кроме фундаментального, имеет большое клиническое значение, поскольку повреждение спинного мозга (СМ), нарушает помимо двигательных функций, работу нижних мочевыделительных путей (НМП) [1]. Ранее нами были проведены исследования пояснично-крестцового отдела СМ у кошек, показавшие одновременную активацию локомоторных и висцеральных нейронов при ходьбе вперед и назад. Выявлено большее число нейронов, иммунопозитивных к продукту раннего гена *c-fos* (FOS<sup>+</sup> нейроны) у кошек, ходивших назад, в зоне, совпадающей с висцеральными ядрами СМ и, в частности, с местоположением преганглионарных интернейронов мочевого пузыря (МП). Это косвенно подтверждает сделанное ранее предположение, что нейрональный

контроль локомоторной активности и функций НМП может осуществляться единой спинальной сетью [2]. В настоящей работе применялись нейрофизиологические подходы для изучения взаимосвязи локомоторной и мочевыделительной систем. Эпидуральная стимуляция СМ (сегменты L5-L7) использовалась для вызова ходьбы децеребрированных кошек (n=4). Проводилась запись кинематики и электромиографических сигналов (ЭМГ) мышц конечностей, детрузора МП и уретрального сфинктера, а также динамики внутрипузырного давления. Изучалось влияние двигательной активности на работу НМП при различных локомоторных тестах: активной и пассивной ходьбе в разных направлениях. В качестве контроля регистрировалась работа НМП без движения конечностей. У всех животных установлена зависимость между работой конечностей и мышц НМП. Как при активной, так и пассивной локомоции пачечная ЭМГ активность мышц НМП соответствовала ритму ходьбы конечностей. При этом локомоция в разных направлениях (вперед или назад) по-разному влияла на активность детрузора МП и уретрального сфинктера. При активном движении животного в направлении назад тормозилось мочевыделение, возникающее при активной ходьбе вперед. Пассивная локомоция в разных направлениях увеличивала активность уретрального сфинктера, при этом паттерн пачечной активности во время пассивного движения назад был более выражен. Полученные данные подтверждают, что при ходьбе в активность вовлекаются не только локомоторные нейронные сети, но и спинальные области, отвечающие за висцеральный контроль, причем степень их вовлечения зависит от особенностей локомоторного паттерна и, в частности, от направления ходьбы.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-01822*

#### **Литература:**

1. *de Groat W. C., Yoshimura N.* Changes in afferent activity after spinal cord injury // *Neurourol Urodyn.* — 2010. — 29(1):63–76.
2. *Horst M., Van den Brand R., Heutschi J., Musienko P., Gobet R., Sulser S., Courtine G., Eberli D.* Multi-systems neurorehabilitation improves bladder function after spinal cord injury // *J Urol.* 2011. — 185 (4): e171.

### **Гендерные морфофункциональные и психофизиологические показатели студентов 1 курса**

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

<sup>1</sup>Евразийский национальный университет им. Л. Н. Гумилёва, Астана, Казахстан,

<sup>2</sup>Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск

В работе изучены морфофункциональные и психофизиологические показатели 400 студентов казахской национальности Северо-Казахстанского государственного университета им. М. Козыбаева.

Оценка массо-ростового соотношения показала, что основное количество студентов обоего пола соответствовало возрастнo-половой норме ( $24,0 \pm 0,1$ ;  $21,6 \pm 0,2$ ). Индекс стени показал преобладание мезоморфного (нормостенического) типа телосложения у девушек и брахиморфного (гиперстенического) — у юношей. При этом по индексу Пинье у юношей крепкое телосложение, а у девушек — среднее по крепости ( $9,1 \pm 0,8$ ;  $22,5 \pm 1,0$ ). При оценке показателей мышечной силы кистей рук и кардиореспираторной системы юноши ( $0,66 \pm 0,01$ ) имели достоверно более высокие показатели, чем девушки ( $0,52 \pm 0,01$ ), что отражает их половую дифференциацию и соответствует литературным данным [1, 2].

Жизненный индекс у девушек ( $52,6 \pm 0,8$ ) и юношей ( $59,1 \pm 0,9$ ) был ниже нормы, что связано как с недостаточной ЖЕЛ, так и с избыточной массой тела у 19% студентов. По оценке вегетативного индекса Кердо ( $-4,8 \pm 1,7$ ,  $-2,1 \pm 1,8$ ) у студентов обоего пола преобладали парасимпатические влияния. Показатели адаптационного потенциала свидетельствуют об удовлетворительной адаптации организма студентов к условиям окружающей среды. Для большинства студентов по всем исследуемым критериям характерны показатели выше среднего уровня. Однако у юношей по сравнению со сверстницами достоверно более высокие параметры эмоциональной комфортности ( $66,6 \pm 1,02$ ), интернальности ( $68,02 \pm 0,9$ ) и общей адаптации ( $64,5 \pm 0,7$ ). В то же время по уровню стрессоустойчивости девушки ( $40,7 \pm 0,5$ ) имели достоверно более высокие показатели по сравнению с юношами ( $37,5 \pm 0,5$ ). Это свидетельствует о большей лабильности психоэмоциональной сферы девушек.

Интегральный показатель, характеризующий уровень физического здоровья, показал, что 25% студентов, независимо от пола, имеют уровень здоровья ниже среднего, а 17% юношей и 5% девушек имеют низкий уровень здоровья.

Таким образом, полученные результаты диктуют необходимость систематического морфофункционального и психофизиологического мониторинга студентов в процессе обучения, на основании чего можно осуществлять медико-педагогическую коррекцию учебного процесса, проводить работу по оздоровлению студентов и активизации их физической активности.

#### **Литература:**

1. 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, 2009. — 100 с.
2. Лебедев А. В., Рубанович В. Б., Айзман Н. И., Айзман Р. И. Морфофункциональные особенности студентов педагогического вуза // Вестник НГПУ. — 2014. — № 1. — С. 128–141.

## **Изучение психических и физиологических характеристик, изменения состояния регуляторных систем близнецов и друзей до и после воздействия «SANDART»терапии**

Бакутина Ю. Ю., Зарубайко А. Ю., Магеррамова С. Т.

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

В наше время все чаще рождаются близнецы. Они представляют две половины одного целого, имея при этом более глубокие связи между собой, нежели другие братья и сестры, но возникает вопрос: «Так ли схожи близнецы, как кажутся?». В ходе исследования все испытуемые были разбиты на группы близнецов и друзей, ведущих и ведомых, затем проведен анализ внутри каждой группы, в результате чего получены следующие результаты. При проведении опросника САН, теста на ситуативную тревожность Спилберга нами было выявлено, что Sand-art сеанс положительно влияет на изменяемые психологические характеристики следующим образом: произошли невязаносвязанные изменения в группе близнецов.

Оценивая общие показатели ритмограммы внутри выборки друзей и близнецов, наблюдалась тенденция незначительного снижения частоты пульса и нормированного показателя суммарного эффекта симпатической и парасимпатической нервной системы после исследования. Что касается стандартного отклонения полного массива кардиоинтервалов, или другими словами суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, то показатели снижались. При анализе показателей ритмограммы среди ведущих и ведомых близнецов, было выявлено снижение частоты сердечных сокращений, нормированного показателя суммарного эффекта симпатической и парасимпатической нервной системы. Однако суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения у ведущих повышался, а у ведомых — понижался. Подобные изменения наблюдались и при оценке показателей ведущих и ведомых друзей.

Если рассматривать показатели спектрограммы, то можно наблюдать понижение гуморально-метаболических регуляций сердечного ритма, повышение активности симпатических центров активности продолговатого мозга и понижение активности парасимпатического кардиоингибиторного центра. Если рассматривать конкретные группы, то можно заметить, что у ведущих близнецов после SAND-ART терапии наблюдались следующие изменения: повышение гуморального и метаболического факторов, у ведомых наоборот данный показатель снижен. Активность симпатической нервной системы понижается у группы ведущих близнецов, а у ведомых повышается. Степень воздействия блуждающего нерва на функционирование

миокарда повысилась у обеих групп испытуемых.

У ведущих друзей произошло повышение метаболической активности, у ведомых наблюдается ее незначительное понижение. Деятельность симпатической нервной системы понизилась у ведущих друзей, у ведомых повысилась.

Далее мы анализировали соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также вегетативный показатель ритма, отражающий вегетативный баланс с точки зрения оценки активности автономного контура регуляции. Так в группе ведущих близнецов наблюдалось снижение показателей, что свидетельствовало о смещении вегетативного равновесия в сторону преобладания регуляции парасимпатической нервной системы. Что же касается ведомых близнецов, то наблюдалось небольшое повышение показателей, что, в свою очередь, свидетельствует о смещении вегетативного равновесия в сторону преобладания регуляции со стороны симпатической нервной системы. Подобное наблюдалось и в группах ведомых и ведущих друзей.

Затем оценивали показатель адекватности процессов регуляции, т.е. соответствие между активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и ведущим уровнем функционирования синусового узла. В группах близнецов наблюдалось снижение показателей, в группах друзей — повышение.

Доминирующими причинами изменчивости для одних качеств личности является наследственность, для других — внешние факторы.

### **Влияние глиптинов на выведение ионов натрия почкой в условиях избыточного поступления NaCl**

Балботкина Е. В.

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

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — гормон кишечника, секретлируемый в ответ на поступление пищи и жидкости в желудочно-кишечный тракт и обладающий широким спектром физиологических функций в организме. Он не только участвует в регуляции углеводного обмена, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина, но и влияет на функции сердечно-сосудистой и нервной систем. Установлено, что ГПП-1 и его миметики стимулируют диурез и натрийурез, усиливают выведение натрия и воды почкой на фоне нагрузочных проб. Фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) инактивирует ГПП-1 в организме и сокращает период его полужизни до 1–2 мин. Глиптины — новый класс препаратов, использующихся в терапии

сахарного диабета 2 типа, продляют действие эндогенного ГПП-1, угнетая ДПП-4. Целью работы явилась оценка влияния глиптинов (вилдаглиптина) на функцию почек крыс в условиях избыточного поступления NaCl.

Опыты проведены на крысах линии Вистар массой тела (м.т.)  $212 \pm 3$  г. Вилдаглиптин в дозах 0,1, 0,3, 1 и 3 мг вводили внутривентриально (в/вр). Через 30 и 60 мин после экспериментального воздействия забирали пробы крови для определения активности ДПП-4 в плазме. В другой серии опытов вилдаглиптин вводили в дозе 1 мг в/вр за 30 мин до пероральной натриевой нагрузки в виде равных по содержанию натрия (770 мкмоль) гипертонического 2,5% раствора NaCl в объеме 1,8 мл или изотонического 0,9% раствора NaCl в объеме 5 мл. Пробы мочи собирали 4 ч. На 30 мин от введения натриевой нагрузки у отдельной группы животных забирали пробы крови для определения ионного состава сыворотки. Контрольным животным вместо вилдаглиптина вводили физиологический раствор в объеме 0,1 мл в/вр. Дозы препаратов, объем нагрузок и полученные данные рассчитаны на 100 г м.т., данные представлены как  $M \pm m$  за 1 ч. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Активность ДПП-4 снизилась через 30 минут от введения вилдаглиптина в дозах 0,3, 1 и 3 мг до  $1,3 \pm 0,1$  vs.  $2,0 \pm 0,1$  мЕд/мкл в контроле ( $p < 0,01$ ). Через 60 минут от введения препарата в дозах 0,3 и 1 мг также получено снижение активности ДПП-4 до  $1,2 \pm 0,1$  vs.  $2,1 \pm 0,1$  мЕд/мкл в контроле ( $p < 0,01$ ). Доза вилдаглиптина 1 мг оказалась максимально эффективной из изученных ( $p < 0,05$ ) и была выбрана для последующих экспериментов. Установлено повышение уровня ионов натрия в сыворотке крови до  $148,7 \pm 0,9$  vs.  $142,9 \pm 0,6$  мМ в контроле на фоне гипертонической нагрузки, в то время как после изотонической нагрузки его значения стали даже меньше, чем в контроле  $138,8 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ). Инъекция вилдаглиптина в дозе 1 мг на фоне гипертонической нагрузки раствором NaCl увеличила выведение ионов натрия до  $228 \pm 23$  мкмоль vs.  $146 \pm 15$  мкмоль в контроле ( $p < 0,05$ ). На фоне изотонической нагрузки вилдаглиптин в той же дозе вызвал сопоставимый рост экскреции натрия до  $201 \pm 16$  мкмоль vs.  $143 \pm 12$  мкмоль в контроле ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, вилдаглиптин способствует выведению натрия из организма и восстановлению гомеостаза в условиях перорального поступления избытка NaCl независимо от концентрации иона в крови. Глиптины, применяемые для терапии сахарного диабета, благодаря выявленному натрийуретическому эффекту могут усилить экскрецию избыточно поступающего с пищей NaCl и оптимизировать условия функционирования сердечно-сосудистой системы у данной группы пациентов.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 18–315–00291 мол\_а и программой Президиума РАН № 43 (№ АААА-А18–118013190199–1).*

## **Исследование и коррекция слухоречевой дисфункции при различных нарушениях развития**

Балякова А. А.

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

Известно, что процесс овладения ребенком речью сложен и зависит от целого ряда внешних и внутренних факторов, одним из которых являются характеристики слуха. Однако дети с практически идентичными показателями слуховой чувствительности, как при норме слуха, так и при его нарушениях, могут демонстрировать серьезные различия в результатах перцептивного анализа звуковых и речевых сигналов, а также в характеристиках экспрессивной речи и коммуникативного поведения в целом.

Еще одно направление исследования составили дети с расстройствами аутистического спектра. По данным статистики, в последнее десятилетие количество таких детей увеличилось в 10 раз, что объясняет актуальность и большое число работ, посвященных различным аспектам данной патологии.

Таким образом, в первой части работы проводилась комплексная оценка слухоречевого и когнитивного развития детей дошкольного возраста (5–6 лет) с нормальным ( $n=10$ ) и нарушенным (2-я и 3-я степень сенсоневральной тугоухости,  $n=7$ ) слухом.

Во второй части работы определяли особенности навыков слухового анализа у детей школьного возраста в 3 группах сравнения: норма слуха и речи (возраст 10 лет,  $n=10$ ); долингвальные нарушения слуха (возраст 7–14 лет,  $n=18$ ); нарушения речи (общее недоразвитие речи 3-го уровня, дисграфия на почве нарушения языкового анализа и синтеза, возраст 10 лет,  $n=10$ ). Среди взрослых испытуемых, участвовавших в курсе слухового тренинга, были выделены 3 группы: 1) норма слуха, но с проявлениями нарушений слухового анализа и речи (ОНР 2–3 уровня с дислексией/дисграфией),  $n=7$ ; 2) двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость 2–3-й степени, слуховые аппараты, проявления речевых нарушений;  $n=12$ , 3) контрольная — норма слуха и речи,  $n=10$ .

В третьей части работы обследование прошли 19 детей дошкольного и школьного возраста (5–13 лет), 10 из которых имели нарушения аутистического спектра, остальные представляли контрольную группу учащихся общеобразовательных дошкольных и школьных учреждений с нормой развития. Цель состояла в сравнении и выявлении особенностей основных характеристик речевой функции детей из экспериментальной группы.

Результаты первой части исследования. У детей с нарушенным слухом наблюдался большой разброс индивидуальных данных. При этом трудности

восприятия не соответствовали степени слуховых потерь. У них также проявилось ухудшение способности к распознаванию стимулов при расширении их спектра. Для детей этой группы было характерно выраженное отставание в освоении экспрессивной речи.

Результаты второй части исследования. Основным результатом в этой части работы стало выявление особенностей слухоречевой сегментации у разных групп испытуемых. Данные психофизического тестирования и анализа образцов письма со слуха позволили говорить о сформированности навыков сегментного анализа у детей с нормой слуха и речи, их недостаточной сформированности у пациентов с кохлеарными имплантами на начальной стадии реабилитации и о возможном нарушении функции слуховой сегментации в группе детей с нарушениями речи и письма.

Результаты третьей части исследования. При сопоставлении результатов в группах сравнения, было показано, что у большинства детей с расстройствами аутистического спектра наблюдается задержка речевого развития и несформированность навыков коммуникации.

Лонгитюдное наблюдение за речевым развитием этих детей показало, что в большинстве случаев получена положительная динамика в речи и коммуникации. Таким образом, помимо выявленных нарушений речевого развития, результаты исследования, как и в случае слухоречевых нарушений, позволяют говорить об эффективности целенаправленных развивающих занятий и с детьми, имеющими расстройства аутистического спектра.

### **Влияние нормобарической периодической гипоксии (НПГ) на резистентность организма крыс к острой гипоксии после длительной моделированной невесомости**

Баранова Е. В.

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

**Введение:** В настоящее время гипо- и нормобарическое гипоксическое воздействие применяется в практике авиакосмической медицины как метод для повышения специфической и неспецифической резистентности организма в предполетном и реабилитационном периоде после завершения полета. Однако для использования гипоксической тренировки в целях повышения устойчивости к острой кислородной недостаточности непосредственно во время длительных полетов необходима инвазивная верификация данного метода в модельных исследованиях на животных.

**Цель:** Изучение влияния предварительной нормобарической периодической гипоксии (НПГ) на резистентность организма к острой гипоксии

после длительного пребывания животных в условиях моделированной невесомости.

*Методика:* Эксперименты проведены на 24 крысах линии Wistar массой 250–280 г. (I – контрольная, II – экспериментальная группа). II группа содержалась 14 суток в лабораторном стенде в свободном двигательном режиме в условиях НПП по 5 часов ежедневно. Параметры гипоксической среды поддерживались автоматически:  $F_1O_2$   $12 \pm 0,3\%$ , температура —  $27 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , влажность —  $60 \pm 2\%$ ,  $F_1CO_2$  — не более  $0,3 \pm 0,01\%$ . Затем животных переводили в условия моделированной невесомости (антиортостатическое «вывешивание» с углом наклона  $-30^\circ$ , АОП- $30^\circ$ ) 14 суток. Группа I без НПП 14 суток находилась в АОП- $30^\circ$ . После этого I и II группы тестировали на устойчивость к острой гипоксии методом возвратного дыхания (от нормоксии до апноэ). Регистрировали: насыщение артериальной крови кислородом ( $SpO_2\%$ ), фракционное содержание  $O_2$  во вдыхаемой газовой смеси ( $F_1O_2$ ), время жизни (ВЖ), высотный порог ( $\% O_2$  во вдыхаемой газовой смеси при остановке дыхания), длительность апноэ в постгипоксический период, коэффициент индивидуальной устойчивости к гипоксии (КИУ) ВЖ/ $O_2\%$ .

*Результаты:* Установлено, что гипоксическое апноэ у группы с НПП после АОП наступало при  $F_1O_2 = 4\% O_2$ , при этом  $SpO_2\%$  составляло 65%, а в группе I при  $F_1O_2 = 10\% O_2$  и  $SpO_2\%$  57%. КИУ у крыс I группы без предварительной НПП соответствовал 1,1, а у II группы — 4,3. Спонтанное возобновление дыхания в постгипоксическом периоде у крыс после АОП с НПП наблюдалось через  $32 \pm 3$  с, а у контрольной группы через  $64 \pm 5$  с. При этом у крыс с предварительной НПП спонтанное восстановление дыхательной функции в постгипоксический период происходило в 100% случаев. У контрольных животных первоначальное появление слабой инспираторной активности не приводило к полному возобновлению дыхательной функции и в 65% случаев заканчивалось летальным исходом.

*Выводы:* Таким образом, проведенные исследования убедительно показывают, что предварительная экспозиция животных в условиях нормобарической периодической гипоксии способствует повышению резистентности к острой гипоксии после пребывания в условиях длительной моделированной невесомости. Полученные факты свидетельствуют о принципиальной возможности использования гипоксического воздействия в качестве профилактического мероприятия, однако для окончательного суждения о целесообразности применения нормобарической гипоксии непосредственно в условиях орбитального полета необходимо проведение углубленных физиологических исследований с участием испытуемых.

## **Вовлечение фактора HIF-1 в патогенез и коррекцию постстрессорных патологий**

Баранова К. А.

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

Мозгу человека всё труднее справляться с большим числом противоречий между личностью и социумом в современном мире, и, потому сегодня депрессии выходят на первое место по распространённости. Также в последние десятилетия всё больше жертв чрезвычайных ситуаций, терактов и других серьёзных конфликтов, связанных с угрозой жизни, приводящих к развитию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Изучение тревожных и депрессивных состояний и разработка новых технологий лечения невозможны без доклинических исследований, проводимых на животных. Для выработки у лабораторных крыс депрессивноподобного состояния использовали модель «выученная беспомощность», для формирования аналога ПТСР применяли угрожающий жизни травматический стресс и через неделю напоминающий рестресс. В последние годы было продемонстрировано, что для предотвращения и коррекции постстрессорных нарушений у крыс в данных моделях эффективно применение дистантного ишемического пре- и посткондиционирования. Ишемическое кондиционирование проводилось перед или после стрессирования трехкратным 5-минутным перетягиванием жгутом бедра задней конечности с 15-минутными реперфузионными перерывами. В обоих случаях дистантная ишемия оказывала мощный стресс-протективный эффект, предотвращая развитие тревожного и депрессивного расстройств.

В данной работе иммуногистохимическим методом проанализировано возможное вовлечение в корректирующий эффект дистантного кондиционирования фактора толерантности к гипоксии HIF-1. Изменения экспрессии его индуцибельной субъединицы были оценены в участвующих в ответе на стресс структурах мозга в ходе развития постстрессорных экспериментальных патологий и при применении интервальной ишемии конечности. Показано, что в ходе формирования модельного ПТСР в мозге животных обнаруживается устойчивая сверхэкспрессия HIF-1 $\alpha$  с 1-х по 10-е сутки. Такая длительная индукция не характерна для данной субъединицы, для которой, как и для других продуктов ранних генов свойственна быстрая и непродолжительная волна экспрессии в ответ на многие физиологические стимулы. Более специфическая отсроченная экспрессия, зачастую ассоциируется с развитием патологического процесса после повреждающих и стрессорных воздействий. Применение трёх сеансов дистантной ишемии конечности значительно снижало патологическую отсроченную сверхэкспрессию фактора

HIF-1 $\alpha$ , сохраняя ранний пик индукции, причем оказывалось эффективно как в пре- так и в пост- режимах.

В гиппокампе и неокортексе крыс, перенесших неизбегаемый стресс в парадигме «выученная беспомощность», вслед за первой волной экспрессии HIF-1 $\alpha$  следует вторая волна на 10-е сутки, в гипоталамусе пик интенсивности экспрессии HIF-1 $\alpha$  приходился на 5-е сутки. У кондиционированных дистантной ишемией до или после стрессирования животных происходит ранее увеличение HIF-1 $\alpha$ -иммунореактивности в исследованных областях мозга с последующим спадом до контрольного уровня, то есть восстанавливается нормальная волновая динамика.

Полученные факты свидетельствуют о том, что поддерживающаяся отсроченная сверхэкспрессия HIF-1 $\alpha$  носит дезадаптивный характер и связана с развитием постстрессовых патологий, т.е. о патогенетической роли фактора HIF-1 в определенные периоды формирования экспериментальных ПТСР и депрессии. Модификации ранней и поздней постстрессовой экспрессии HIF-1 $\alpha$ , вызываемые интервальной ишемией, вероятно, играют важную роль в повышении устойчивости мозга к тяжелым стрессам и защите от развития стресс-индуцированных депрессивных патологий, свидетельствуя о том, что гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 может рассматриваться, как фактор перекрестной адаптации к гипоксии/ишемии и психоэмоциональному стрессу.

### **Изучение влияния инсулина на уровень экспрессии генов SOD1 и SOD2 при двухсосудистой ишемии и реперфузии мозга крыс**

Бахтюков А. А., Рыжов Ю. Р., Зорина И. И.

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

Ишемическое и реперфузионное повреждения мозга сопровождаются развитием окислительного стресса, который может привести к гибели клеток и развитию неврологического дефицита. Известно, что инсулин проявляет нейропротекторный и нейромодулирующий эффекты, но механизм его действия в ЦНС пока далек от понимания. Целью нашей работы является изучение влияния инсулина, вводимого интраназально крысам, подвергнутым ишемии и реперфузии мозга (ИР), на уровень экспрессии генов *sod1* и *sod2*, кодирующих Cu, Zn-супероксиддисмутазу (Cu, Zn-СОД) и Mn-супероксиддисмутазу (Mn-СОД), соответственно.

Двухсосудистую ишемию переднего мозга вызывали у крыс линии Вистар (масса 250–300 г) путем окклюзии каротидных артерий на 20 мин в сочетании с гипотензией, которую контролировали путем отбора кро-

ви в гепаринизированный шприц. Далее проводили введение отобранной крови и осуществляли реперфузию мозга в течение 60 мин. По окончании реперфузии проводили забор тканей коры головного мозга крыс для дальнейшего выделения РНК. ИИ в количестве 0,5 IU вводили крысам за 1 ч до окклюзии. Оценку экспрессии генов методом количественной ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией осуществляли в смеси, содержащей 10 нг кДНК, по 0,4 мкМ прямого и обратного праймеров и qPCRmix-HS SYBR + LowROX («Евроген», Россия). Расчет уровня экспрессии целевых генов (*sod1*, *sod2*) проводили по методу  $\Delta\Delta CT$ , используя экспрессию гена 18S рРНК в качестве референсного.

ИР сопровождалась достоверным снижением экспрессии гена *sod2*, который кодирует митохондриальную форму супероксиддисмутазы, на 15%, в то время как экспрессия гена *sod1*, кодирующего цитозольную форму фермента, достоверно уменьшалась на 30% по сравнению с ложно-оперированными животными. Интраназальное введение 0,5 IU инсулина крысам, перенесшим ИР, повышало экспрессию генов, кодирующих Cu, Zn-СОД и Mn-СОД, до ее уровня в контроле. При этом введение инсулина ложно-оперированным животным достоверно не влияло на экспрессию изучаемых генов.

Ранее нами было обнаружено, что инсулин способен снижать развитие перекисного окисления липидов при двухсосудистой ишемии переднего мозга и реперфузии [Зорина и др., 2018]. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что активация интраназальным инсулином экспрессии генов ферментов антиоксидантной системы в коре головного мозга предотвращает процессы, ведущие к повреждению липидов, в условиях ИР мозга крыс.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 18–315–00285) и государственного задания ФАНО России (№ АААА-А18–118012290427–7).*

#### **Литература:**

1. Зорина И. И., Захарова И. О., Баюнова Л. В., Аврова Н. Ф. Введение инсулина крысам предотвращает накопление диеновых и триеновых конъюгатов и инактивацию  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФ-азы1 в коре мозга при двухсосудистой ишемии переднего мозга и реперфузии. // Журн. эвол. биохим. физиол. — 2018. — Т. 54. № 3. — С. 215–217.

## **Регуляторные эффекты лептина и адипонектина на функционирование различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси**

Бахтюков А. А., Рыжов Ю. Р., Деркач К. В., Шпаков А. О.

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

Жировая ткань производит большое число адипокинов, полипептидных регуляторов с гормоноподобной активностью, которые контролируют пищевое поведение, расход энергии, углеводный и липидный обмен. В последние годы значительный интерес представляют регуляторные эффекты адипокинов на функционирование эндокринной системы, в том числе на активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Установлено, что мишенями адипокинов являются все звенья этой оси — гипоталамические нейроны, секретирующие рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛГРФ), гонадотрофы передней доли гипофиза, продуцирующие в кровотоке лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, а также гонады — семенники у мужчин и яичники у женщин, в которых осуществляется синтез половых стероидных гормонов — тестостерона, эстрадиола, прогестерона. Ключевая роль в регуляции гонадной оси принадлежит лептину, который отвечает за снижение аппетита, и его функциональному антагонисту — адипонектину. В гипоталамус оба адипокина поступают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем рецептор-опосредуемого эндоцитоза. При развитии периферической лептиновой и адипонектиновой резистентности транспорт адипокинов через ГЭБ ослабляется, что приводит к дефициту лептина и адипонектина в тканях мозга и снижению их регуляторных эффектов на продукцию ЛГРФ. В последние годы появились доказательства того, что лептин и адипонектин могут синтезироваться в передней доле гипофиза и гонадах, что указывает на их функционирование в этих тканях, как ауто- и паракринных факторов. Влияние лептина и адипонектина на продукцию ЛГРФ гипоталамическими нейронами может осуществляться по двум механизмам — через регуляцию активности гипоталамических кисспептин-продуцирующих нейронов и через регуляцию продукции меланокортиновых пептидов, агути-подобного пептида (АПП) и нейропептида Y (НПУ) нейронами аркуатного ядра гипоталамуса. При этом лептин стимулирует продукцию кисспептина и  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона, активаторов гонадной оси, и подавляет продукцию АПП и НПУ, ингибиторов этой оси. Адипонектин, напротив, подавляет секрецию кисспептина и меланокортиновых пептидов. В гонадотрофах гипофиза лептин усиливает экспрессию рецепторов ЛГРФ и опосредует усиление продукции ими

гонадотропинов, а в гонадах стимулирует экспрессию генов стероидогенеза, что ведет к стимуляции продукции тестостерона семенниками и эстрадиола яичниками. Адипонектин снижает экспрессию гена для рецептора ЛГРФ в гонадотрофах, подавляя активность гонадной оси. Однако в гонадах адипонектин разнонаправлено влияет на синтез половых стероидных гормонов, что определяется как соотношением пула адипонектина, синтезируемого в гонадах, и пула адипонектина, поступающего из кровотока, так и гормональным и метаболическим статусом семенников и яичников. В условиях сахарного диабета, метаболического синдрома и патологического ожирения функционирование лептиновой и адипонектиновой систем в различных звеньях гонадной оси претерпевает существенные изменения, что является одной из первопричин репродуктивных дисфункций при этих метаболических расстройствах. Вследствие этого, установление механизмов действия лептина и адипонектина на гонадную ось в норме и выявление нарушений в этих механизмах при патологии открывает широкие возможности для создания новых препаратов для лечения заболеваний репродуктивной системы, в том числе ассоциированных с метаболическими расстройствами.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 16-04-00126).*

### **Оценка и коррекция объема кратковременной памяти у молодых и пожилых приматов**

Беляков А. В., Семенов Д. Г.

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

В настоящее время активно разрабатываются средства для стимуляции когнитивных процессов в молодой группе населения и коррекции неврологических и психических изменений у пожилых людей. Не только медикаментозные, но и физиотерапевтические подходы требуют пошаговой линии лабораторных экспериментов от биохимических исследований на грызунах до поведенческих на приматах.

Одним из перспективных физиотерапевтических методов является процедура умеренной гипобарической гипоксии (УГГ). Ранее было показано что УГГ, создаваемая в барокамере при разрежении воздуха, соответствующем высоте 5000 м (три 2-х часовых сеанса с интервалом в сутки) представляет собой умеренное стрессорное воздействие, мобилизующее механизмы резистентности мозга грызунов к последующему действию тяжелых форм гипоксии [1]. Кроме прочего иммунологические и биохимические исследования показали стимуляцию экспрессии BDNF в клетках коры и гиппокампа крыс, подверженных УГГ воздействию. В совокупности с литературными данными это дало основание для проверки эффективности этой модели

в коррекции и стимуляции когнитивных функций мозга пожилых и молодых нечеловекообразных приматов, соответственно.

Задачей исследования было оценить воздействие процедуры УГГ на пространственную и объектную кратковременную память (КП) макак-резусов. Несколько особей 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» [2], в которой определяли долю правильного выбора из двух изображений, демонстрация которых завершалась за 1–8 с до получения возможности ответить. Другая задача «отсроченного выбора изображения, отличающегося от образца» (DNMS) [3], позволяет судить об уровне объектной КП. Было сформировано две группы животных: 3 пожилых (18–20 лет), чьи когнитивные характеристики, и, в частности, пространственная КП, были прежде измерены в молодости, а также заново обученных 2 молодых обезьян.

Показано, что старение подопытных обезьян сопровождалось значительным снижением их мотивированности и возрастанием утомляемости при решении задач, ростом числа ошибок и времени принятия решения, а также ослаблением пространственной КП. Процедура УГГ достоверно улучшила указанные характеристики, хотя и по-разному у разных особей. Кроме того, выявлена зависимость этих изменений от типа предъявляемого стимула (наличие признаков формы, размера, взаиморасположения частей рисунка) требующего участия разных отделов мозга животного, что может говорить о неравномерном старении этих структур.

Тестом DNMS так же были обнаружены УГГ-индуцированные позитивные изменения. Они были зафиксированы как у молодых, так и у пожилых особей, причем в двух случаях из трех эффект проявлялся с ростом сложности задачи (увеличения времени задержки между предъявлениями изображений), что может говорить о усилении объектной КП.

В качестве перспектив развития данного физиотерапевтического метода планируется комбинирование гипоксических тренировок с процедурами обучения в условиях кислородного голодания, а также тестирование синтетических аналогов эндогенных ноотропов, экспрессирующихся в ходе УГГ-воздействий.

#### **Литература:**

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

## **Экспериментальная установка для проведения электрофизиологических экспериментов на обезьянах**

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

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

В целях проведения психофизиологических и электрофизиологических исследований на обезьянах создан аппаратно-программный комплекс, позволяющий анализировать электрическую активность мозга у обезьян макак-резусов в процессе выполнения ими когнитивных тестов различной сложности и одновременно осуществлять электрическую стимуляцию глубоких структур мозга.

Основу комплекса составляет компьютер с сенсорным монитором и колонками для предъявления зрительных и слуховых стимулов различной сложности, в любой последовательности. Обезьяны обучены касаться лапой экрана в области предъявления целевого изображения. В зависимости от условий эксперимента, на сенсорном экране формируются невидимые зоны, соответствующие положению целевого изображения, прикосновение к которым автоматически передаётся на систему пищевого подкрепления — дисковый раздатчик орехов, управляемый с помощью микроконтроллера Arduino.

Стимулирующий компьютер посредством СОМ-кабеля соединен с регистрирующим компьютером, получающим информацию от усилителя биопотенциалов мозга. Со стимулирующего компьютера передаются синхросигналы о времени и типе предъявляемых стимулов для последующего накопления и анализа вызванных изменений электрической активности мозга. Для минимизации временных отклонений, обычно возникающих при передаче синхросигналов, используются датчики изменения света и звука, прикрепленные к монитору и к звуковому выходу стимулирующего компьютера, соединенные напрямую с усилителем. Такая схема позволяет определять время предъявления стимулов с точностью до нескольких миллисекунд. Это особенно важно при анализе вызванной активности в высокочастотном диапазоне ЭЭГ.

Через USB-порт стимулирующий компьютер управляет двухканальным генератором электрических сигналов, который поддерживает постоянное напряжение или силу тока в процессе стимуляции. Специальная программа позволяет генерировать электрические сигналы практически любой формы и сложности. Информация о начале и завершении электрической стимуляции мозга передается с генератора на регистрирующий компьютер через СОМ-порт с помощью специально разработанной платы-преобразователя синхросигнала, которая интегрирована с программой записи ЭЭГ.

Созданный аппаратно-программный комплекс дает возможность оценивать скорость протекания нейронных процессов, от кодирования сенсорной информации до принятия решений и формирования ответной моторной реакции, а также анализировать изменения в электрической активности мозга, в поведении и работоспособности, вызываемые электрической стимуляцией.

### **Когнитивные нарушения у *Drosophila melanogaster*: влияние гена *limk1***

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

Генетические болезни и синдромы с множественными проявлениями возникают как результат протяженных делеций и дупликаций, генерируемых в процессе неравной рекомбинации в участках хромосом со специфической архитектурой. Одной из самых привлекательных моделей, позволяющих напрямую связать гены, головной мозг, поведение и когнитивные функции, считается синдром Уильямса. Этот синдром возникает в результате делеции протяженностью 1500 т.п.н в районе 7q11.23. LIMK1 отвечает за фосфорилирование кофилина — фактора деполимеризации актина. Актин связывается с белками транскрипционного аппарата и осуществляет активацию «молчащих» генов, участвуя в репрограммировании геномов. Блоки организованного хроматина формируют 3D архитектуру ядра, которой придается решающее значение в нейропсихиатрических заболеваниях. На развитие этих заболеваний, помимо индивидуальных особенностей генома, ключевое влияние оказывают стрессорные факторы внешней среды. Малоизученным стрессорным фактором являются магнитные поля низкой интенсивности. Магнитное поле Земли обладает огромной проникающей способностью во все биологические системы; именно в этом поле происходит генезис всех биологических объектов. Вот почему вопросы, связанные с обучением и памятью в слабом статическом магнитном поле (ССМП) особенно актуальны. Адекватной моделью для исследования воздействия ССМП на индивидуальные особенности генома, реализующихся в когнитивных нарушениях, является дрозофила. Отвечающие за когнитивные особенности гены дрозофилы на 75% гомологичны таковым генам человека. В последнее время особенное значение придается родительскому происхождению геномов, которое необходимо учитывать для построения прогностических моделей в предиктивной медицине. Нами предпринято изучение роли гена

*limk1* в родительском эффекте при обучении и формировании памяти. Оценку способности к обучению и формированию среднесрочной памяти проводили с использованием методики условно-рефлекторного подавления ухаживания. При исследовании влияния ССМП на обучение и память у *D. melanogaster* были использованы реципрокные гибриды Canton-S×*agn*<sup>ts3</sup>; *agn*<sup>ts3</sup>×Canton-S; Berlin×*agn*<sup>ts3</sup>; *agn*<sup>ts3</sup>×Berlin. Для получения реципрокных гибридов были использованы линии дикого типа Canton-S и Berlin, а также линия *agn*<sup>ts3</sup>, несущая температуро-чувствительную (*ts*) мутацию по гену *limk1*. Ранее нами выявлены нарушения среднесрочной памяти при действии ССМП у линии дикого типа *Canton-S* [1]. Напротив, у мутанта *agn*<sup>ts3</sup> данное стрессорное воздействие приводит к восстановлению способности к обучению и формированию памяти [2]. При изучении обучения и памяти у реципрокных гибридов оказалось, что формирование памятного следа, но не способность к обучению, демонстрирует патроклинное наследование. Полученные данные позволяют рассматривать локус *limk1* как один из факторов родительского эффекта формирования обучения и памяти.

#### Литература:

1. Никитина Е. А., Медведева А. В., Герасименко М. С., Проников В. С., Сурма С. В., Щеголев Б. Ф., Савватеева-Попова Е. В. Ослабленное магнитное поле Земли: влияние на транскрипционную активность генома, обучение и память у *D. melanogaster* // Ж. высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2017. Т. 67. № 2. С. 246–256.
2. Васильева С. А., Никитина Е. А., Медведева А. В., Савватеева-Попова Е. В. Слабое статическое магнитное поле как стрессорный фактор, вызывающий когнитивные нарушения у *Drosophila melanogaster*: роль гена *limk1* // Труды XIV международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак. 30 мая — 10 июня 2018. С. 131–132.

### Диаметр фовеолы и фовеолярной аваскулярной зоны определяет контрастную чувствительность в диапазоне высоких пространственных частот.

Вахрамеева О. А.<sup>1</sup>, Мальцев Д. С.<sup>2</sup>, Ковальская А. А.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. Кирова, Санкт-Петербург

Ранее было показано, что индивидуальные размеры фовеа и фовеолы играют определенную роль при восприятии изображений мелкого размера. Эти закономерности были показаны в задаче на распознавание ориентации разрыва в оптотипах Ландольта [Вахрамеева, 2013], и при распознавании текстов в заданиях на чтение [Ламминпя, 2016], а также в электрофизиологических исследованиях [Моисеенко, 2018].

Целью настоящего исследования было изучить роль анатомических особенностей сетчатки в области фовеа на восприятие отдельных составляющих пространственно-частотного диапазона зрительных сцен. Для этого в психофизической части исследования мы применили методику визоконтрастметрии, позволяющую определить контрастную чувствительность к разным пространственным частотам в диапазоне от 0,4 до 30 цикл/град. Во второй части работы провели морфологическое исследование сетчатки в области фовеа, методом оптической когерентной томографии и ангиографии (ОКТА). Данный метод позволяет не просто визуализировать отдельные слои сетчатки и таким образом измерять диаметры фовеа и фовеолы, которые мы измерили ранее, но еще и визуализировать васкулярную карту сетчатки на разной глубине залегания сосудов, что позволило нам определить диаметр фовеолярной аваскулярной зоны. Кроме того, в этом исследовании мы замерыли и использовали объем центрального утолщения в рецепторном слое.

Морфологическими методами удалось выявить закономерность в соотношении структур сетчатки в области фовеа. Основным результатом является тот факт, что анатомические характеристики играют роль при восприятии высокочастотного диапазона пространственно-частотного спектра. Причем характер зависимости позволяет судить о важной роли при восприятии мелких деталей не только макроскопического строения сетчатки, но и индивидуальных особенностей в характере упаковки рецепторов.

### **Спинальные нейроны, экспрессирующие парвальбумин: паттерн распределения и онтогенез**

Вещицкий А. А.<sup>1</sup>, Меркульева Н. С.<sup>1,2,3</sup>, Мусиенко П. Е.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет,

<sup>3</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им.

А. М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: [veshchitskiiaa@infran.ru](mailto:veshchitskiiaa@infran.ru)

Проприоцепция (способность распознавать положение суставов конечностей в пространстве), связывается с работой рецепторов, расположенных в глубоких тканях тела, таких как мышцы, связки и сухожильный орган [Bosco, Porrele, 2001]. Принято считать, что проприоцептивные сенсорные нейроны дифференцируются от прочих экспрессией кальций-связывающего белка парвальбумина [Ni et al., 2014]. Одним из путей поступления сенсорной проприоцептивной информации от нижних конечностей и нижней части туловища в мозжечок является дорзальной спиномозжечковый тракт,

основным источником которого исторически полагаются дорзальные ядра Кларка, расположенные в спинном мозге на уровне нижних грудных (Th8-Th12) и верхних поясничных (L1-L4) сегментов [Petras, Cummings, 1977]. Однако большое число нейронов, принадлежащих этому тракту, обнаруживается за пределами исторических границ этих ядер, в частности, в более каудальных сегментах. Полагаем, что эти элементы могут быть частью общей спинальной проприоцептивной системы, в связи с чем было проведено картирование распределения парвальбумин-иммунопозитивных (ПРВ+) нейронов в пояснично-крестцовом (сегменты L1-S1) отделе спинного мозга у взрослых кошек (n=5) и у новорождённых котят (n=2).

Были выявлены три основные области локализации ПРВ+ нейронов: 1) пластины II–III дорзального рога; 2) медиальная область промежуточного серого вещества на уровне пластин V–VII; 3) область на границе пластин IX и VII в вентральном роге. Вне зависимости от возраста, наибольшая выраженность ПРВ+ нейропиля наблюдается в пределах дорзомедиальной части промежуточного серого вещества, где он представлен в виде чётко оформленного округлого кластера. У взрослых животных, данный кластер занимает сегменты L1-L5 и пропадает в сегментах L6-S1. У котят, напротив, кластер ПРВ+ нейропиля равно выражен во всех исследуемых сегментах. Это различие между взрослыми и новорождёнными животными позволяет предположить, что проприоцептивные нейроны изначально закладываются в спинном мозге в виде единой системы, охватывающей весь пояснично-крестцовый отдел. В дальнейшем, по-видимому в силу значительного развития мотонейронального аппарата поясничного утолщения, она разбивается на подсистемы: 1) ядра Кларка, локализующиеся в сегментах L1-L4; 2) отдельные проприоцептивные нейроны сегментов L5-S1; 3) нейроны сегментов S2-S3, вероятно, входящие в состав ядер Стиллинга — структур, гомологичных ядрам Кларка, ранее выявляемых только у грызунов и приматов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 16-04-01791), Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 63) и РАН.*

#### **Литература:**

1. Bosco G., Poppele R. E. Proprioception from a spinocerebellar perspective // *Physiological reviews*. 2001. Vol. 81, № 2. P. 539–568.
2. Ni Y., Nawabi H., Liu X. et al. Characterization of long descending premotor propriospinal neurons in the spinal cord // *Journal of Neuroscience*. 2014. Vol. 34, № 28. P. 9404–9417.
3. Petras J. M., Cummings J. F. The origin of spinocerebellar pathways II. The nucleus centrobasis of the cervical enlargement and the nucleus dorsalis of the thoracolumbar spinal cord // *Journal of Comparative Neurology*. 1977. Vol. 173, № 4. P. 693–715.

## **Изменения синаптической пластичности в гиппокампе ювенильных крыс, вызванные неонатальным введением бактериального липополисахарида в различные сроки**

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

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

Негативные факторы, действующие на ранних стадиях развития, в частности, неонатальные бактериальные инфекции, могут привести к нарушению формирования долговременной синаптической потенциации (ДВП), которая является клеточным механизмом обучения и памяти. Однако механизмы, лежащие в основе этих нарушений, и особенности действия повреждающих факторов в различные возрастные окна изучены недостаточно. Одними из ключевых рецепторов, задействованных в процессе ДВП, являются NMDA-рецепторы, которые на ранних стадиях постнатального развития подвергаются функциональным изменениям вследствие модификаций субъединичного состава.

Целью данной работы являлось изучение особенностей формирования ДВП в поле СА1 гиппокампа ювенильных крыс после неонатальных введений бактериального липополисахарида (модель бактериальной инфекции).

Липополисахарид (ЛПС) вводили в течение 3-х дней внутрибрюшинно однократно (25 мкг/кг) в течение первой недели жизни либо третьей недели, когда непосредственно происходит созревание NMDA-рецепторов. В качестве контроля использовались интактные животные.

Переживающие горизонтальные срезы мозга (400 мкм) получали от животных в возрасте 21–23 дня. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя поля СА1 гиппокампа. Стимуляцию осуществляли посредством биполярного электрода, помещённого в коллатерали Шаффера на границе полей СА1 и СА2, парными импульсами каждые 20 секунд до и после индукции ДВП, которую вызывали тета-стимуляцией (пять пачек по пять импульсов частотой 100 Гц, с интервалом 200 мс между пачками, подававшиеся 5 раз каждые 10 секунд). У каждого пВПСП измеряли величину наклона восходящей фазы. В работе использовались блокатор NMDA-рецепторов AP-5 (50 мкМ) и селективный антагонист GluN2B субъединиц — ифенпродил (5 мкМ).

У контрольных животных тета-стимуляция приводила к выраженной ДВП, наклон восходящей фазы пВПСП увеличивался в  $1,49 \pm 0,08$  раза по сравнению с фоновым уровнем. AP-5 полностью блокировал выработку ДВП, а ифенпродил лишь частично ослаблял её у животных контрольной группы. У крыс обеих экспериментальных групп такой же протокол стиму-

ляции вызывал достоверное уменьшение наклона пВПСП. Однако наблюдались существенные различия в механизмах индукции ДВП, зависящие от сроков введения ЛПС. Так, у животных, которым ЛПС вводили в течение 1-й недели жизни, AP-5 полностью блокировал выработку ДВП. При этом вся пластичность была обусловлена GluN2B субъединицей NMDA рецепторов, т.к. в присутствии ифенпродила ДВП не вырабатывалась. При введении ЛПС в течение 3-й недели в присутствии AP-5 ДВП сохранялась, т.е. наблюдается NMDA-независимый характер её индукции.

Таким образом, полученные данные показывают, что индукция ДВП ослаблена у ювенильных крыс под влиянием бактериального липополисахарида, действующего в раннем постнатальном онтогенезе. В зависимости от сроков введения ЛПС наблюдаются различные механизмы индукции ДВП. Кроме того, ослабление ДВП у крыс при воздействии ЛПС до процесса созревания NMDA-рецепторов (в течение 1-й недели жизни) на фоне введения ифенпродила позволяет предполагать нарушение сроков созревания этих рецепторов.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-15-10202.

### **Особенности гипертрофии левого желудочка и варианты ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией**

Гросу В. В.

Кишиневский Государственный Университет Медицины и Фармации  
им. Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

В настоящее время остаются актуальными вопросы физиологических процессов, связанные с интегральной функцией сердца, которая изменяется при нагрузке объемом и давлением, а также зависит от соотношения механической работы и использованной энергии. В многочисленных исследованиях последних лет была определена роль гемодинамических факторов риска в появлении сердечно-сосудистых осложнений и артериальной гипертензии. Важную роль в этой цепи отводится повышенной частоте сердечных сокращений, которая является предиктором неблагоприятного прогноза, а также достоверно подтверждена роль париеального сосудистого стресса в эволюции сердечного ремоделирования. Тип ремоделирования миокарда ЛЖ в настоящее время рассматривается как основной критерий не только неблагоприятного прогноза хронической сердечной недостаточности, но и прогноза артериальной гипертензии.

Целью исследования явилось изучение особенностей гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и вариантов ремоделирования миокарда у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Методы исследования. Обследовано 52 больных с артериальной гипертензией, 32 парней и 20 девушек (средний возраст —  $17,6 \pm 1,2$  лет), которые были разделены на 2 группы, различающиеся по приему медикаментозной терапии: 1-ю группу составили 26 больных, находящихся на монотерапии ингибиторами АПФ, 2—группу 26 больных, получающих комбинированное лечение ингибиторами АПФ и диуретиком. Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, длительности артериальной гипертензии, средним значениям систолического и диастолического АД и индексу массы тела. Всем пациентам проведена эхокардиография, включающая определение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗ-СЛЖ), относительной толщины стенок ЛЖ (ОТСЛЖ), массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Характер ремоделирования оценивался по соотношению показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ. Для анализа диастолической функции левого желудочка применяли тканевую доплерэхокардиографию. Статистический анализ проводили при помощи пакета программы „Statistica”, версия 6,0 и включал критерий *t* Стьюдента, статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для определения нормальных гемодинамических показателей обследовано 56 соматически здоровых подростков (контрольная группа).

Результаты. Согласно полученным данным, ММЛЖ была выше у пациентов с АГ в I группе составила в среднем  $187,0 \pm 12,8$  г, у больных II группы —  $162,7 \pm 7,1$  г; ИММЛЖ составил  $82,3 \pm 2,2$  г/м<sup>2</sup> и  $88,9 \pm 4,0$  г/м<sup>2</sup>, соответственно. У больных с АГ были выявлены типы концентрической гипертрофии с ИММЛЖ —  $56,6 \pm 12,4$  и ОТСЛЖ —  $0,41 \pm 0,25$ . Важно отметить, что в данном исследовании был выявлен и эксцентрический тип с ИММЛЖ —  $62,4 \pm 8,6$  и ОТСЛЖ  $0,42 \pm 0,15$ . Геометрический вариант концентрического ремоделирования отметил ИММЛЖ —  $42,4 \pm 6,2$  и ОТСЛЖ —  $0,44 \pm 0,2$ . ИММЛЖ в контрольной группе составил  $39,5 \pm 1,3$ , а ОТСЛЖ —  $0,37 \pm 0,02$ . Нормальная геометрия ЛЖ среди пациентов с АГ встречалась реже (в 27,9% случаев) по сравнению с контрольной группой (в 96,4% случаев). Преобладающим вариантом явилось концентрическое ремоделирование ЛЖ, диагностируемое у 36,2% больных с АГ. Концентрическая гипертрофия ЛЖ отмечалась у пациентов с АГ в 23,0% случаев.

Выводы. На основании полученных данных были определены несколько типов ремоделирования миокарда: концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ и концентрическое ремоделирование миокарда. Концентрическая гипертрофия миокарда представляет собой предиктор высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Эксцентрическая гипертрофия миокарда сопровождается средним риском развития осложнений в подростковом периоде и в молодом возрасте. Важно отметить, что развитие ремоделирования миокарда зависит от варианта артериальной гипертензии.

## Роль циклооксигеназных механизмов в реализации респираторных эффектов интерлейкина 1-бета

Данилова Г. А.

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

Современными исследованиями показано, что повышение не только церебрального, но системного уровня интерлейкина—1 $\beta$  вызывает активацию нейронов в респираторно-зависимых районах мозгового ствола. Более того, прямое действие ИЛ-1 $\beta$  на респираторные нейроны мозгового ствола *in vitro* не изменяет их активность. Это дает основание предполагать, что в основе центральных респираторных эффектов ИЛ-1 $\beta$  лежит не прямой механизм, связанный с активацией системы вторичных мессенджеров при цитокин-рецепторном взаимодействии на клеточных элементах мозга. Роль таких посредников могут выполнять простагландины.

Целью исследования было изучение паттерна дыхания и динамики вентиляторного ответа на гипоксию при повышении системного и церебрального уровня ИЛ-1 $\beta$ , а также выяснение роли простагландинов в механизмах реализации респираторных эффектов ИЛ-1 $\beta$ .

Эксперименты проводились на наркотизированных уретаном трахеостомированных спонтанно дышащих крысах линии Wistar (самцы, весом 250–300г) с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/ЕЕС).

Для повышения системного уровня ИЛ-1 $\beta$  производилось его введение в бедренную вену (500 нг в 0,1 мл раствора). Для повышения церебрального уровня ИЛ-1 $\beta$  производилось введение рекомбинантного человеческого ИЛ-1 $\beta$  в количестве 500 нг, растворенного в 10 мкл физиологического раствора, в правый боковой желудочек мозга при помощи шприца Гамильтона. В следующих сериях экспериментов ИЛ-1 $\beta$  также вводился внутривенно и интравентрикулярно на фоне ингибирования циклооксигеназной активности диклофенаком, который вводился внутрибрюшинно в дозе 10мг/кг.

До и после введения препаратов с помощью пневмотахографической методики производилась регистрация параметров внешнего дыхания, рассчитывалась минутная вентиляция легких. Методом масс-спектрометрии анализировался газовый состав альвеолярного воздуха. Вентиляторный гипоксический ответ определяли методом возвратного дыхания до и после введения ИЛ-1 $\beta$ .

В ходе экспериментов регистрировались дыхательный объем (ДО), частота дыхания, рассчитывался минутный объем дыхания (МОД), средняя скорость инспираторного потока, регистрировался газовый состав альвеолярного воздуха.

Было обнаружено, что при спокойном дыхании введение ИЛ-1 $\beta$  вызывает значительное увеличение минутной вентиляции, дыхательного объема и средней скорости инспираторного потока. При этом после 20 минут действия ИЛ-1 $\beta$  приросты этих параметров достоверно снижаются. Через 40 мин после системного введения ИЛ-1 $\beta$  прирост ДО снижался на 30%, МОД—на 32% и средней скорости инспираторного потока на—50% по сравнению с фоновыми величинами. Через 40 мин после церебрального введения ИЛ-1 $\beta$  прирост ДО снижался на 23%, МОД—на 41% и средней скорости инспираторного потока на—42% по сравнению с фоновыми величинами. После введения диклофенака экзогенное повышение как системного, так и церебрального уровня ИЛ-1 $\beta$  не вызывало достоверного изменения этих параметров.

Полученные данные дают основание считать, что предварительное введение диклофенака устраняло эффекты ИЛ-1 $\beta$  как на спокойное дыхание, так и на вентиляторный ответ при гипоксии.

### **Морфологические и количественные параметры астроцитов переднего кортикального ядра миндалевидного комплекса мозга крыс линии WAG/Rij в ответ на низкий уровень половых стероидов**

Денисова В. В., Файрушина А. И., Садртдинова И. И., Хисматуллина З. Р.

Башкирский государственный университет, Уфа

В регуляции возникновения абсансных эпилептических приступов принимают непосредственное участие гормоны. Мишенью для стероидных гормонов является переднее кортикальное ядро (СОа), имеющее рецепторы к половым гормонам и реагирующее на их уровень изменением своей функциональной активности [1]. СОа характеризуется как зона полового диморфизма, а также является частью миндалевидного комплекса (МК) мозга—регулятора нейроэндокринных процессов [2]. Целью исследования являлось изучение реактивных изменений астроцитов в ответ на низкий уровень половых гормонов.

Исследование было проведено на половозрелых самцах крыс линии WAG/Rij:12 контрольных и 12 гонадэктомированных животных. Орхидэктомии проводили по общепринятой методике [3]. Изготавливали фронтальные срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали с помощью иммуногистостейнера и выявляли содержание маркера глиальных клеток—GFAP, используя мышинные моноклональные антитела (Santa Cruz Biotechnology). Нейровизуализация полученных иммуногистохимических препаратов проводилась при помощи светооптического микроскопа Микмед-5 (ЛОМО, Россия) при увеличении в 400 раз. Площадь поля зрения при этом увели-

чении составила 0,05 мм<sup>2</sup>. Для получения результатов подсчитывали число и размеры глиальных клеток в 37–40 полях зрения и определяли среднее количество на одно поле зрения с использованием Statistica v.10.0 (Stat Soft Inc., США).

Визуальный анализ морфологических изменений астроцитарной глии переднего кортикального ядра МК мозга крыс линии WAG/Rij в ответ на экспериментально вызванный дефицит половых стероидов показал, что после орхидэктомии происходит увеличение размеров и количества астроцитов, разрастание и разволокнение их отростков. Такая реакция астроцитов на изменение уровня половых гормонов подтверждает данные об их влиянии на морфоструктурные особенности головного мозга.

Результаты исследования показали, что астроциты активно реагируют на дефицит половых гормонов, что выражалось в увеличении их количества и площади. Орхидэктомия приводит к гибели нейронов и увеличению GFAP-позитивной глии с  $12,50 \pm 0,92$  до  $21,50 \pm 1,26$  ( $p < 0,01$ ). Площадь астроцитов повысилась до  $518,97 \pm 20,03$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой  $376,38 \pm 15,84$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, иммуногистохимическое выявление кислого глиального фибриллярного белка в СОа МК указывает на то, что астроцитарная глиа активно реагирует на гормональный дисбаланс, изменяя при этом свои морфоструктурные и количественные показатели.

#### **Литература:**

1. *Акмаев И. Г., Калимуллина Л. Б.* Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. — М.: Наука, 1993. 269 с.
2. *Ахмадеев А. В. и Калимуллина Л. Б.* Нейроэндокринная регуляция функций миндалевидного тела мозга: роль половых стероидов и норадреналина // *Морфология*. 2010. Т. 138. № 5. С. 73–77
3. *Кабак Я. М.* Практикум по эндокринологии. М.: Наука, 1968.

### **Воздействие вербальных и невербальных сигналов на ЭЭГ собеседника**

Жукова О. В., Шелепин Ю. Е., Щемелева О. В., Васильев П. П.,  
Моисеенко Г. А.

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

Цель работы — спектральный анализ коммуникативных сигналов различной модальности в условиях реального взаимодействия двух людей методом электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Методика. В рамках работы разработана методика и аппаратно-программный комплекс для одновременной регистрации электрической активности мозга двух людей. В эксперименте приняли участие 18 добровольцев.

Было два основных типа расположения людей относительно друг друга: «лицом к лицу» и «спина к спине», а также три основных типа взаимодействия: диалог, монолог и прослушивание речи собеседника. Также, в экспериментальную схему были включены режимы, когда собеседники молчали и при этом должны были или смотреть в лицо собеседника или на стену. Фоновым был режим, когда участники сидели с закрытыми глазами. Звуковой сигнал составлял 40–60 дБ на расстоянии 1 м с пиком в области 1,71–2 Гц. Длительность каждого из анализируемых режимов взаимодействия составляла 4 мин. Половина группы начинала с парадигмы «лицом к лицу» (далее ЛкЛ), а вторая — «спина к спине» (далее СкС).

Результаты. В условиях, когда участники исследования сидели «лицом к лицу», по результатам проведённого дисперсионного анализа повторных изменений, выявлены различия мощности сигналов в различных режимах взаимодействия: в тета ( $F = 10,36$ ,  $p < 0,001$ ), альфа ( $F = 4,74$ ,  $p < 0,05$ ), бета 1 ( $F = 6,28$ ,  $p < 0,001$ ), бета 2 ( $F = 9,64$ ,  $p < 0,001$ ) и гамма ( $F = 15,64$ ,  $p < 0,001$ ) диапазонах. В условиях, когда собеседники сидели «спина к спине», показаны схожие закономерности. Так, в тета ( $F = 28,09$ ,  $p < 0,001$ ), бета 1 ( $F = 12,91$ ,  $p < 0,001$ ), бета 2 ( $F = 14,15$ ,  $p < 0,001$ ) и гамма ( $F = 18,66$ ,  $p < 0,001$ ) диапазонах выявлены статистически значимые отличия между экспериментальными режимами. Исключением является альфа-ритм, где статистической разницы в эффектах не обнаружено ( $F = 2,64$ ,  $p = 0,05$ ). Парные сравнения в условиях расположения лицом к лицу указывают на статистически значимые отличия показателей мощности сигнала при сравнении фонового режима — «ЛкЛ\_закрытые глаза» (отсутствие вербальных и невербальных сигналов, глаза закрыты) с «ЛкЛ\_открытые глаза» (отсутствие вербальных и присутствие невербального сигнала (мимики) в альфа, бета2 ( $p < 0,05$ ), а также гамма ( $p < 0,001$ ) диапазонах. Сравнение фонового условия с «ЛкЛ\_слушанием», которое отличается от «ЛкЛ\_открытые глаза» тем, что в первом случае участник реализует целенаправленное поведение (внимательно слушает партнера), а во-втором, спонтанное, показало отличия только в бета 2 ( $p < 0,05$ ) и гамма-диапазонах ( $p < 0,001$ ). Также показаны отличия фонового условия с различными видами вербального взаимодействия: с диалогом и монологом в тета, бета 2 (на уровне  $p < 0,05$ ), и гамма (на уровне  $p < 0,001$ ) диапазонах; только с монологом – в бета 1 диапазоне ( $p < 0,001$ ). При оценке вклада вербальной составляющей взаимодействия показаны статистически значимые отличия только между «ЛкЛ\_монологом» и «ЛкЛ\_открытые глаза» в тета ( $p < 0,001$ ) и альфа ( $p < 0,05$ ) диапазонах, а между «ЛкЛ\_монологом» и «ЛкЛ\_слушанием» в тета, бета 2 и гамма ( $p < 0,05$ ) диапазонах. Похожая картина наблюдается также в условиях, когда собеседники сидели спиной друг к другу.

Выводы. Между всеми режимами и условиями взаимодействия суще-

ствуют статистически значимые отличия во всех частотных диапазонах за исключением альфа-ритма в условиях расположения собеседников спиной друг к другу. Это говорит о том, что сочетание вербальных и невербальных сигналов, инструкция и тип взаимодействия (спонтанное или целенаправленное) оказывает значительное влияние на мощности сигналов ЭЭГ. Показано, что мимика играет важнейшую роль в социальном взаимодействии. В определённых условиях мимика может выступать как в роли помехи, сглаживающей отличия между различными режимами взаимодействия, так и, наоборот, подчеркивать и усиливать данные отличия.

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

### **Развитие окислительного стресса у мутанта *cardinal D. melanogaster* вследствие неферментативной димеризации 3-гидроксикинуруенина**

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

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

Кинуруенины, продукты катаболизма триптофана, регулируют развитие множества нейропатологий, в том числе связанных с нарушениями двигательной активности, таких как болезнь Паркинсона и хорей Хантингтона. 3-гидроксикинуруенин (3-НОК) и 3-гидроксиантракилиловая кислота (ЗНАА) являются антиоксидантами, ингибирующими перекисное окисление липидов в нервной системе. В то же время их гиперпродукция и окислительная димеризация с образованием производных 2-аминофеноксазинона сопровождается генерацией токсических активных форм кислорода (АФК). Оба процесса могут протекать одновременно, и их вклад в развитие окислительного стресса может изменяться при старении. Мутант дрозофилы *cardinal* (*cd*) с избыточным накоплением L-3НОК является моделью сенильной деменции, с возраст-зависимым развитием процессов нейродегенерации, нарушениями памяти и брачной песни самца. Молекулярная природа мутации *cd*, однако, остается неизвестной; по-видимому, она затрагивает фермент феноксазиносинтетазу (PHS), регулирующую димеризацию ЗНОК. В данном исследовании методами квантовой химии изучены про-оксидантные свойства димеров ЗНОК и ЗНАА, формирующихся ферментативным и неферментативным путями. Также построена компьютерная модель PHS *D. melanogaster* в комплексе с ЗНОК, ЗНАА и их димерами, включающими 2-аминофенольную группу. Экспериментально оценено изменение общей антиоксидантной активности в тканях голов *cd* в процессе старения. Расчеты показывают, что в процессе окислительной димеризации возрас-

тает способность ЗНАА и ЗНОК отщеплять электрон и атом водорода. На последних стадиях димеризации это может приводить к генерации АФК, таких как пероксильный радикал, супероксид-анион и пероксид водорода. Гипотетический механизм функционирования PHS препятствует образованию пероксида водорода как промежуточного продукта окисления ЗНОК, что определяет нейротекторные свойства фермента. Общая антиоксидантная активность у *cd* снижена сравнительно с диким типом *Canton-S*, начиная с 13 сут. при развитии в 25 °С и на 21 сут. при развитии в 22 °С. Добавление в питательную среду синтетического антиоксиданта на основе β-4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенилкоричной кислоты ( $10^{-6}$  М) не влияет или незначительно влияет на общую антиоксидантную активность. Таким образом, развитие окислительного стресса у *cd* может быть обусловлено преобладанием неферментативного пути димеризации ЗНОК, суммарный эффект которого сводится к повышению АФК в организме.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00761.*

#### **НСПВП-индуцированная энтеропатия: этиология, патогенез, лечебная тактика**

Захаров Е. А.<sup>1,3</sup>, Ефимов А. Л.<sup>1,2</sup>, Сигуа Б. В.<sup>3</sup>, Сахно, Д. С.<sup>1</sup>, Гринев А. М.<sup>1,3</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 (НСПВП) являются одними из самых широко используемых в мире. При этом существует достаточное количество факторов, ограничивающих их применение в клинической практике, наиболее серьезными из которых являются побочные эффекты НСПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему и почки. Вопрос о НСПВП-индуцированной гастропатии давно и подробно изучается, и здесь достигнут достаточный прогресс, однако НСПВП-индуцированная энтеропатия остается недостаточно изученной и не всегда хорошо известна клиницистам. Диагностика данной патологии достаточно сложна. Отсутствует общепринятая лечебная тактика. Стоит отметить, что несмотря на явную тенденцию к снижению частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, частота выявления осложнений со стороны нижележащих отделов ЖКТ увеличивается [Wallace et al., 2013]. Увеличение частоты НСПВП-индуцированной энтеропатии может быть связано с улучшением ее выявления за счет большей доступности к капсульной

эндоскопии. Частота повреждений тонкой кишки может достигать 55–75% у здоровых волонтеров, принимающих НСПВП в сочетании с гастропротективными препаратами (ингибиторами протонной помпы — ИПП) в течение двух недель [Wallace et al., 2013]. В тонкой кишке язвы преимущественно локализируются в дистальных участках тощей и подвздошной кишки [Satoh., 2012, Syer, 2015, Wallace J. L., 2013]. Приведенные данные ярко свидетельствуют о необходимости интенсивного исследования данного вопроса.

Механизмы, лежащие в основе энтеропатии, отличаются от патогенеза язв и эрозий верхних отделов ЖКТ, возникающих вследствие приема НСПВП. Помимо, НСПВП-индуцированного ингибирования синтеза простагландинов, приводящего к увеличению чувствительности слизистой оболочки кишки к повреждениям и снижающего ее способность к репарации, следует учитывать отрицательное влияние ИПП или  $H_2$ -блокаторов, традиционно назначаемых при использовании НСПВП, и, приводящих к дисбиозу, колонизации бактериями язв, и, соответственно, препятствующих их заживлению [Wallace et al., 2013].

Различный патогенез повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, и дистальных отделов тонкой кишки, с другой, диктует необходимость применения разной лечебной тактики. В настоящее время не существует специфической терапии, направленной на предотвращение НСПВП-индуцированной энтеропатии. Мизопростал 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 НСПВП-индуцированной энтеропатии, особенно, когда предотвращается увеличение грамм-отрицательной микрофлоры [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. Таким образом, проблема НСПВП-индуцированной энтеропатии требует дальнейшего изучения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14–15–00790).*

## Влияние слабого электромагнитного излучения на ЦНС медоносной пчелы

Зачепило Т. Г.<sup>1,2</sup>, Гордыгина Н. О.<sup>2</sup>, Федосова Д. Д.<sup>2</sup>, Лопатина Н. Г.<sup>1</sup>,  
Дюжикова Н. А.<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

Развитие глобальных систем коммуникации привело к возрастанию влияния неионизирующего электромагнитного излучения (ЭМИ) на организм человека, животный и растительный мир. Изучение эффективности влияний высокочастотных электромагнитных полей в диапазоне мобильных телефонов и WiFi особенно интенсивно ведущееся в последние несколько десятков лет, привело к получению противоречивых результатов. Результаты исследований на животных и растениях в целом свидетельствуют о негативном влиянии на жизнедеятельность живых существ ЭМИ разной частоты и интенсивности, широко используемых теперь уже в повседневной жизни приборов мобильной связи. В первую очередь это касается насекомых, таких как медоносная пчела, от опылительной активности которых в большой мере зависит урожайность сельскохозяйственных растений, а такие продукты ее жизнедеятельности как маточное молочко, мед, перга, воск используются и в медицине, и в косметике и в других отраслях народного хозяйства. В связи с этим результаты влияния ЭМИ на ЦНС медоносной пчелы нуждаются в особо тщательном изучении.

Цель данного исследования — изучение 24-часового влияния ЭМИ в режиме работы стандартного WiFi роутера (длина волны 12,5 см, частота 2,4 ГГц, проникающей способностью ~ 1 см) на стресс-ответ нейронов в мозге медоносной пчелы.

Для анализа экспрессии белка теплового шока 70 в мозге медоносной пчелы при облучении WiFi роутером в течение 24 часов и в контроле проводили иммуногистохимическое окрашивание парафиновых срезов мозга с соответствующими антителами. Не было получено достоверных отличий между группой, подвергавшейся ЭМИ, и контролем.

Для анализа уровня нейродегенерации в мозге медоносной пчелы при облучении WiFi роутером в течение 24 часов и в контроле проводили окрашивание парафиновых срезов мозга флуоресцентным красителем Fluoro Jade B. Облучение WiFi роутером в течение 24 часов вызывало увеличение числа дегенерирующих нейронов в зрительных долях по сравнению с таковыми у интактных пчел. Полученные данные вносят вклад в понимание механизмов действия ЭМИ на ЦНС насекомых.

Работа выполнена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

## **Участие метилирования гистонов в функционировании мозга**

Зачевило Т. Г.

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

Известно, что формирование долговременной памяти сопровождается изменением функционального состояния генома. Посттрансляционные ковалентные модификации гистонов играют важную роль в ремоделировании хроматина и участвуют в регуляции экспрессии генов. Метилирование гистонов интересно тем, что оно может и активировать, и ингибировать экспрессию генов. Метилирование/деметилирование гистонов по лизину катализируется гистоновыми лизин-метилтрансферазами и деметилазами. Изучение ЦНС больных с нейропсихическими и нейродегенеративными расстройствами выявило наличие мутаций в генах гистоновых метилтрансфераз и гистондеметираз.

В ряде работ показано участие метилирования гистона H3 по лизину 4 (H3K4me—модификации, связанные с активацией транскрипции генов) в работе ЦНС и когнитивных процессах. Однако на насекомых подобных исследований на сегодняшний день недостаточно. Медоносная пчела, обладает богатым поведенческим репертуаром при относительно просто устроенной ЦНС. Пчела способна формировать, угашать и переделывать сложные условные рефлексы.

Целью данной работы было изучение ди- и монометилирования гистона H3 в нейронах мозга медоносной пчелы через 1 час после обучения.

Моно- и диметилирование H3K4 усиливается в нейронах каликсов грибовидных тел (функциональный аналог гиппокампа)—структур, отвечающих за обучение и память у насекомых через 1 час после обучения, что, по-видимому, связано с наблюдаемыми в этот период транскрипцией генов. Полученные данные вносят вклад в понимание эпигенетических механизмов памяти.

Работа выполнена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, тема 63.1).

## Роль глюкокортикоидных гормонов в развитии и коррекции патологии в модели выученной беспомощности у крыс

Зенько М. Ю.

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

Развитие депрессивных состояний у человека, и в моделях на животных сопровождается нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренор-кортикальной системы (ГГАС) по механизму отрицательной обратной связи. Нарушение торможения ГГАС приводит к ее гиперфункции и повышению уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, что является характерной особенностью депрессивной патологии. Для индукции экспериментального аналога депрессии у крыс используется модель «выученная беспомощность» (ВБ), где неизбежный стресс создается путем электрокожной стимуляции (1 мА, 1 Гц) в замкнутом пространстве установки с токопроводящим полом, с временным интервалом случайной длительности от 1 до 15 сек, 60 стимуляций. Одним из новых эффективных способов коррекции поведенческих нарушений крыс в модели ВБ является посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией (360 мм рт ст., 2 ч, 3 сеанса). Механизмы гипоксического посткондиционирования до настоящего времени практически не изучены и представляют собой актуальную проблему для исследований. Цель работы состояла в анализе патологической и стресс-протективной роли глюкокортикоидных гормонов и их рецепторов в модели экспериментальной депрессии у крыс, и при ее коррекции гипоксическим посткондиционированием. Для этого был использован ингибитор синтеза глюкокортикоидов — метирапон (30 мг/кг, Santa Cruz Biotechnology Inc.), блокирующий работу 11- $\beta$ -гидроксилазы. Метирапон вводили за 30 минут до стрессирования и посткондиционирования. Эксперименты выполнены на лабораторных крысах-самцах линии Вистар из ресурсов ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» с массой тела 200–250 г. Базальный уровень кортикостерона в крови животных оценивали методом иммуноферментного анализа. Для мониторинга развития экспериментальной депрессии на 5 и 10 сутки применяли тест «Открытое поле». Изменения числа GR-иммунопозитивных клеток в гиппокампе и фронто-париетальном неокортексе оценивали методом количественной иммуногистохимии. Развитие отсроченной депрессивноподобной патологии (группы ВБ, на 5-й и 10-й дни) было подтверждено достоверно сниженным уровнем горизонтальной двигательной активности, увеличением времени иммобилизации, а также повышенным уровнем кортикостерона в крови. Гипоксическое ПостК оказывало значимый антидепрессивный эффект — по этим показателям группа ВБ-ПостК не отличалась от интактного контроля. При блокировании выброса глюкокортикоидов в ответ на ВБ

стресс (метирапон вводили перед стрессированием) перечисленные выше показатели не отличались от таковых у группы ВВ, в то время как применение метирапона перед сеансами ПостК достоверно увеличивало время иммобилизации животных — то есть уменьшало антидепрессивный эффект ПостК. Иммуногистохимическое исследование экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в экстрагипоталамических структурах, ответственных за регуляцию активности ГГАС, показало достоверное разнонаправленное изменение GR-иммунопозитивных клеток в зоне СА1 гиппокампа и фронто-париетальном неокортексе при развитии ВВ, и отсутствие достоверных изменений по сравнению с интактным контролем в группе ВВ-ПостК. Таким образом, полученные в эксперименте данные указывают на то, что стрессорный выброс глюкокортикоидных гормонов не вовлекается в формирование патологии в модели «выученной беспомощности» у крыс несмотря на то, что патология сопровождается гиперфункцией ГГАС. В отличие от этого, вызываемая гипобарическим посткондиционированием коррекция поведенческих и нейроэндокринных нарушений в этой модели требует вовлечения глюкокортикоидных гормонов и, вероятно, реализации их стресс-протективного действия.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-00987 и ПФНИ ГАН ГП-14 (направление 65).*

**Изучение эффекта обработки метформинном на функциональную активность гормональных сигнальных систем и АМФ-активируемой протеинкиназы в гипоталамусе агути-мышей (A<sup>y/a</sup>) с меланокортиновым ожирением**

Зорина И. И., Захарова И. О., Деркач К. В., Романова И. В., Баюнова Л. В., Шпаков А. О.

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

Метформин (МФ) является препаратом первой линии выбора при лечении сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома и ожирения. Общепринято, что в основе терапевтического эффекта МФ лежит его способность стимулировать в периферических органах и тканях АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК), энергетический сенсор клеток. Однако в последние годы появились данные о возможной роли центральных механизмов действия МФ в реализации его восстанавливающего эффекта на энергетический гомеостаз. Основными мишенями действия МФ в мозге являются АМФК и компоненты лептинового и инсулинового сигнальных путей, которые функционируют в нейронах аркуатных ядер гипоталамуса,

продуцирующих орексигенные и анорексигенные факторы. При этом, в отличие от периферии, в мозге МФ вызывает не стимуляцию, а ингибирование активности АМФК. С целью выяснения центральных механизмов действия МФ при восстановлении энергетического гомеостаза в условиях ожирения нами было изучено влияние 10-ти дневной обработки МФ (600 мг/кг/день) агути-мышей с генетически обусловленным меланокортиновым ожирением на активность АМФК и ключевых ферментов лептинового и инсулинового сигнальных путей (Akt-киназы, транскрипционного фактора STAT3) в гипоталамусе животных. Необходимо отметить, что агути-мыши имеют мутацию в локусе *Agouti* ( $A^y$ ), что ведет к гиперпродукции у них агути-сигнального пептида, антагониста MC4-меланокортиновых рецепторов, вызывает ожирение и периферическую инсулиновую и лептиновую резистентность. Были исследованы три группы мышей — контрольные черные мыши C57Bl/6J ( $a/a$ ) (группа К), агути-мыши ( $A^y/a$ ) без обработки (А) и с обработкой МФ (АМ). Обработка агути-мышей с ожирением МФ приводила к статистически значимому снижению массы жировой ткани, ослаблению гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлептинемии, частично восстанавливала чувствительность к инсулину и нормализовала утилизацию глюкозы. С помощью вестерн-блоттинга было показано, что в гипоталамусе мышей группы А повышалась активность АМФК, на что указывает усиление в сравнении с группой К уровня фосфорилирования  $\alpha 1/\alpha 2$ -субъединиц АМФК по остатку Thr<sup>172</sup> и повышение соотношения форм АМФК, фосфорилированных по остаткам Thr<sup>172</sup> и Ser<sup>485/491</sup>, последний из которых ассоциирован с ингибированием активности фермента. Наряду с этим отмечали усиление фосфорилирования STAT3 по остатку Tyr<sup>705</sup> и сохранение фосфорилирования Akt-киназы по остаткам Ser<sup>473</sup> и Thr<sup>308</sup>. В группе АМ было выявлено снижение до контрольного уровня фосфорилирования АМФК по остатку Thr<sup>172</sup> и соотношения фосфо-Thr<sup>172</sup>/фосфо-Ser<sup>485/491</sup>, а также повышение уровня фосфорилирования Akt-киназы по остатку Ser<sup>473</sup>. Остальные показатели не менялись, в том числе сохранялся повышенный уровень фосфорилирования фактора STAT3. Таким образом, длительная обработка МФ в дозах, оказывающих положительный эффект на метаболические и гормональные показатели при ожирении, меняла активность инсулинового и лептинового сигнальных путей, а также нормализовала функциональную активность АМФК в гипоталамических нейронах агути-мышей с меланокортиновым типом ожирения. Выявленные центральные механизмы действия МФ могут вносить важный вклад в способность МФ нормализовать пищевое поведение и периферический энергетический обмен в условиях метаболических расстройств, сопровождающихся избыточной массой тела и жировой ткани, а также инсулиновой и лептиновой резистентностью.

*Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16–15–10388).*

## Анализ двигательной активности дрозофилы при нарушении кинуренинового пути обмена триптофана

Ильиных А. А.<sup>1</sup>, Журавлев А. В.<sup>2</sup>, Никитина Е. А.<sup>1,2</sup>, Савватеева-Попова Е. В.<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

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, могут быть вызваны рядом разнообразных причин. Так, возникновение упомянутых патологий сопряжено с изменениями уровня метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана (КПОТ). Одним из метаболитов этого пути, для которого характерен нейротоксический эффект, является 3-гидрокскинуренин (3-ГК). Другой метаболит — кинуреновая кислота (КК) — обладает нейропротекторным действием. Одним из симптомов развития нейропатологии является нарушение локомоторных процессов. В данном исследовании мы осуществляли анализ параметров спонтанной локомоторной активности у линий дрозофил, мутантных по КПОТ: *vermilion* (*v*) — отсутствие кинуренинов с одновременным накоплением триптофана; *cinnabar* (*cn*) — 2X накопление КК; *cardinal* (*cd*) — 2,9 X накопление 3-ГК. В качестве контроля использовали линию дикого типа *Canton-S* (*CS*). Оценку локомоторного поведения осуществляли на 5, 13, 21, 29 и 40 сутки взрослой жизни. Содержали мух и проводили эксперименты при 22 °С. Активность мух фиксировали в течение 1 ч и оценивали по пяти параметрам: общая длина пробега, активность, частота побегов, скорость побегов и общая скорость. Для исключения влияния на локомоторику возраста мух и факторов внешней среды значения параметров нормировали на их средние значения для тестируемой линии и *CS* в день эксперимента. У *v* минимум нормированной активности наблюдается на 21 сут., а пик активности — на 29 сутки. При этом также меняются общая скорость и общая длина пробега по сравнению с *CS* и *cd*. У *cn* отмечено снижение нормированной скорости побегов по сравнению с *CS* на интервале 13–40 суток и по сравнению с *v* и *cd* в некоторые из дней. Таким образом, накопление КК специфически снижает скорость побегов, возможно, за счет ингибирования ионотропных глутаматных и/или ацетилхолиновых рецепторов. У *cd* пик активности приходится на 21 сутки, что выражается в увеличении большинства показателей по сравнению с *CS* и *v*. По совокупности параметров *cd* является наиболее активной линией, что указывает на стимулирующее воздействие 3-ГК на спонтанную локомоторику.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–34–00761.*

## **Исследование роли дофаминергического контроля локомоторной активности на модели DAT-КО крыс**

Калинина Д. С.<sup>1,2</sup>, Горский О. В.<sup>1,3,4,5</sup>, Сысоев Ю. И.<sup>1,6</sup>, Гайнетдинов Р. Р.<sup>1</sup>,  
Мусяенко П. Е.<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет;

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения;

<sup>4</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова Минздрава России,

<sup>5</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;

<sup>6</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург

Дофамин контролирует формирование целенаправленного поведения, процессы мотивации и положительные эмоциональные реакции, а также участвует в управлении целостного процесса движения, являясь одним из ключевых нейромодуляторов экстрапирамидной (стриопаллидарной) системы [Шаповалова, 2015]. Эта система обеспечивает согласованную работу мышц, что придает плавность движениям. При снижении уровня дофаминергической иннервации стрипаллидарной системы наблюдают уменьшение моторной активности, снижение скорости двигательных реакций, состояние заторможенности и скованности, гипертонус мышц [Яхно, Штульман, 2001].

В данной работе использовались крысы с нокаутом гена, кодирующего дофаминовый транспортер (DAT), который необходим для захвата дофамина из синаптической щели, а его отсутствие, напротив, приводит к увеличению внеклеточной концентрации дофамина [Leo et al., 2018]. Изучалась локомоция по движущейся ленте тредбана у нокаутных (DAT-КО, n=4) и контрольных крыс (n=6). Для исследования кинематических характеристик при ходьбе осуществлялся анализ видеозаписей. По виду сбоку оценивались значения углов голеностопного, коленного и тазобедренного суставов в фазу опоры и переноса цикла шага. По виду сзади вычислялись латеральные смещения таза при ходьбе. У DAT-КО крыс выявлено уменьшение длительности опоры по сравнению с контрольными крысами. Также обнаружены характерные изменения в подфазы сгибания (F) и разгибания (E1, E2, E3) локомоторного цикла, а именно увеличение флексии в голеностопном суставе и большая экстензорная установка в коленном и тазобедренном суставах. Описанная кинематическая картина движения конечностей DAT-КО крыс в сагиттальной плоскости сопровождалась уменьшением медиолатерального отклонения таза.

Таким образом, повышение внеклеточной активности дофамина привело к специфическим изменениям цикла шага, а также влияло на способности динамического баланса при активном передвижении. Полученные данные показывают перспективность применения экспериментальной модели DAT нокаутных крыс для исследования дофамин-ассоциированных заболеваний и подтверждают, что дофамин играет существенную роль в локоторном контроле.

#### **Литература:**

1. *Шановалова К. Б.* Неостриатум и регуляция произвольного движения.— СПб.: *Наука*, 2015.— 155 с.
2. *Яхно Н. Н., Штульман Д. Р.* Болезни нервной системы.— М.: Медицина, 2001.— Т. 2.— 744 с.
3. *Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F., Messa G., Emanuele M., Esposito A., Dorofeikova M., Budygin E. A., Mus L., Efimova E. V., Niello M., Espinoza S., Sotnikova T. D., Hoener M. C., Laviola G., Fumagalli F., Adriani W., Gainetdinov R. R.* Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. *J Neurosci.* 2018 Feb 21;38(8):1959–1972.

### **Влияние основного провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ на вентиляцию легких и гипоксическую хеморецепцию**

Клиникова А. А.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург  
e-mail: [klinnikova.an@gmail.com](mailto:klinnikova.an@gmail.com)

Цитокины—это большое семейство биологически активных веществ, которые являются эндогенными медиаторами, синтезируемыми иммунокомпетентными клетками. В нормальных условиях содержание этих веществ в организме мало. Однако, значительный подъем церебрального и системного уровня провоспалительных цитокинов, наблюдается при хронической обструктивной болезни легких, различных видах стресса, при увеличении нагрузки на дыхательную систему, при травмах головного мозга, инсультах и ишемии. При этих состояниях часто наблюдаются изменение паттерна дыхания, снижение вентиляторной чувствительности к гипоксии, развитие патологических типов дыхания (апнейзисы, гаспинги). В связи с этим актуальным является исследование возможных последствий увеличенной продукции провоспалительных цитокинов и механизмов их влияния на функцию дыхания.

*Цель работы:* Исследование действия провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  на паттерн дыхания. Изучение влияния ФНО- $\alpha$  на вентиляционную чувствительность к гипоксии.

*Методика:* Эксперименты проводились на трахеостомированных спон-

танно дышащих крысах-самцах линии Wistar, весом 250–300 г, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана из расчета 1400 мг/кг. Во всех экспериментах применялась пневмотахографическая методика для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания. Вентиляторный ответ на гипоксию исследовался с помощью метода возвратного дыхания гипоксической газовой смесью.  $P_{E}O_2$  измерялось при помощи метода массспектрометрии. Для изучения влияния ФНО- $\alpha$  на паттерн дыхания цитокин вводили в хвостовую вену в количестве 40 мкг/кг массы тела. Затем проводилась регистрация ДО, ЧДД, МОД, средней скорости инспираторного потока до введения вещества и каждые 20 минут после введения на протяжении 90 минут. Контрольные измерения проводились путем введения 1 мл физиологического раствора (плацебо).

*Результаты:* Было показано, что при спокойном дыхании воздухом введение ФНО- $\alpha$  в циркуляторное русло вызывало рост объемно-временных параметров дыхания (ДО, ЧДД, МОД, средняя скорость инспираторного потока) в течение всего эксперимента. Мы обнаружили, что повышение уровня ФНО- $\alpha$  в крови ослабляет вентиляторный ответ на гипоксию. Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение в величине прироста респираторных параметров почти в 2 раза. Максимальный эффект проявлялся на 40 минуте действия ФНО- $\alpha$ . Наблюдалось снижение прироста МОД 40%, прироста ДО и средней скорости инспираторного потока—на 27%.

*Выводы:*

1. Экзогенное повышение системного уровня основного провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  вызывает увеличение вентиляции легких, связанное с усилением центральной инспираторной активности, ростом дыхательного объема и увеличением частоты дыхания.
2. Оказывая активирующее влияние на базовые параметры дыхания, ФНО- $\alpha$  в то же время снижает вентиляторную чувствительность к гипоксии, ухудшая тем самым компенсаторные возможности системы внешнего дыхания.

## **Иллюзии восприятия и принципы интегративной нейрофизиологии**

Клеева Д. Ф., Фомичева Д. А., Окуджава Л. Р., Кануников И. Е.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Использование иллюзий восприятия для изучения физиологических механизмов, лежащих в основе процессов восприятия, представляет безусловный интерес в связи с тем, что иллюзии, не совпадая с объективными стимулами, в силу данного несоответствия позволяют пролить свет на об-

шие механизмы восприятия. В настоящей работе исследовались два типа иллюзий — иллюзии движения и иллюзия восприятия мнимого треугольника (треугольник Каниша). Эти иллюзии имеют общую черту: формирование интегрированного перцепта на основе фрагментарных стимулов. Целью исследований указанных иллюзий являлось обнаружение электрофизиологических показателей, позволяющих определить характеристики интегративных механизмов, обуславливающих возникновение подобных иллюзий.

В ходе исследования иллюзорного движения испытуемым предъявлялась точка с одного края экрана на белом фоне, за которой следовал пробел в виде пустого белого фона, а затем — точка с другого края экрана. Длительность пробела определяла степень ощущения иллюзорного движения — от сильного ощущения до полного отсутствия иллюзии. Были обнаружены статистически значимые различия в затылочных областях (O1 и O2) в компонентах P100 и N200 (в качестве начала отсчёта — начало предъявления второй точки). Также были обнаружены статистически значимые различия в выраженности альфа-ритма (в случае с восприятием иллюзорного движения альфа-ритм подавлялся) во временном окне до 300 мс после предъявления второй точки. В рамках исследования иллюзорного движения центральной задачей было определение того, осуществляется ли интеграция перцепта осознанно или неосознанно. С учётом вышеуказанных результатов (в частности, с учётом ингибиторной роли альфа-ритма [Rodriguez et al., 1999]) есть основания полагать, что интеграция происходит неосознанно, так как статистически значимые различия в усреднённых паттернах ЭЭГ обнаруживаются уже на ранних стадиях постобработки стимула (до 300 мс [Koivisto, 2011]), связанных с осознанием.

Задача на восприятие мнимого треугольника включала в себя два целевых стимула и две маски, одна из которых предшествовала целевому стимулу, а другая — следовала за ним. Один из целевых стимулов представлял собой иллюзорный треугольник Каниша, а другой являлся реальным треугольником. В рамках исследования восприятия иллюзорного треугольника было показано, что амплитуда компонентов ВП в височном отведении Т6 отличается в ответ на реальный и мнимый треугольник, при этом амплитуда негативной волны в ответ на иллюзорный треугольник больше, чем в ответ на реальный треугольник, тогда как в отведении Т5 значимых различий не обнаружено. Этот факт может быть связан с вовлечением правого полушария в восприятие геометрических форм. Увеличение амплитуды в ответ на иллюзорный треугольник возможно интерпретировать посредством вовлечения больших ресурсов интегративных механизмов в сравнении с условием восприятия реального треугольника. Важно отметить, что общий паттерн ВП на иллюзорный стимул был аналогичен ВП на реальный стимул, а различия обнаруживали только те или иные компоненты ВП. Этот факт позво-

ляет заключить, что в ситуации восприятия иллюзии создается аналогичный реальному интегрированный образ стимула. О том, что это есть проявление механизма интеграции, свидетельствует факт наличия паттерна ЭЭГ во всех кортикальных структурах и, что особенно важно, во фронтальных областях.

#### **Литература:**

1. *Koivisto M.* et al. Subjective visual awareness emerges prior to P3 [Journal] // *European Journal of Neuroscience*.— 2016.— 12: Vol. 43.—pp. 1601–1611.
2. *Rodriguez E.* et al. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity [Journal] // *Nature*.— 1999.— 6718: Vol. 397.—pp. 430–433.

### **Роль блокады ГАМК<sub>B</sub> рецепторов парафациальной респираторной группы в регуляции дыхания у крыс**

Ковалева Т. Е.

Самарский национальный исследовательский университет им. С. П. Королева,  
Самара

Актуальным и активно разрабатываемым в последние годы вопросом современной нейронауки является проблема включения тормозных нейромедиаторных систем в процессы регуляции ритма дыхания респираторно активными областями ростровентральных отделов мозгового ствола [1]. Особый интерес вызывает парафациальная область (пФРГ), в которой обнаружены пре-инспираторные нейроны [2], обладающие пейсмекерными свойствами, что дает основание рассматривать эту область, совместно с комплектом пре-Бетцингера, как один из основных компонентов генератора дыхательного ритма [3]. При этом реакции дыхания, опосредованные ГАМК-Кергическим торможением в пФРГ, изучены недостаточно.

Цель нашей работы заключалась в анализе респираторных эффектов в условиях блокады ГАМК<sub>B</sub> рецепторов пФРГ у взрослых крыс.

В острых опытах на 6 наркотизированных уретаном беспородных крысах методом спирографии и электромиографии регистрировали изменение внешнего дыхания в течение 60 минут после микроинъекции в пФРГ раствора антагониста ГАМК<sub>B</sub> рецепторов саклофена (концентрация  $10^{-6}$  М, объем 200 нл). Все этапы эксперимента соответствовали этическим правилам использования лабораторных животных в научно-исследовательских целях. Анализировали частотные и амплитудные параметры внешнего дыхания и биоэлектрической активности диафрагмы. Для статистической обработки применяли пакет программ SigmaPlot 12.5 («Systat Software» Inc.), достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Микроинъекции в пФРГ крыс раствора саклофена оказывали выраженное стимулирующее влияние на внешнее дыхание. Через 1 минуту после введения блокатора ГАМК<sub>B</sub> рецепторов минутный объем дыхания увеличи-

вался на 18,8% ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня, а к 40-й минуте изменения составили 91,8% ( $p < 0,05$ ). Максимальное значение дыхательного объема отмечалось на 30-й минуте и превышало исходный уровень на 99,3% ( $p < 0,01$ ). Что касается временных параметров спирограммы, то при блокаде ГАМК<sub>B</sub> рецепторов пФРГ достоверные изменения отмечались только для длительности экспираторной фазы, которая менялась на 15,5% ( $p < 0,05$ ). Наблюдаемые изменения длительности экспирации не отражались на величине частоты дыхания. Отклонения паттерна дыхания были обусловлены изменением биоэлектрической активности диафрагмальной мышцы, что подтверждает увеличение межзалпового интервала на 13,4% ( $p < 0,05$ ) и амплитуды осцилляций на 65,6% ( $p < 0,01$ ) от исходного уровня.

Источником торможения нейронов пФРГ предположительно могут быть ГАМКергические входы от вентральной респираторной группы и пневмотаксического комплекса. У взрослых животных пФРГ является эффективным звеном центральной респираторной нейросети, при этом, возможно, важная роль в механизмах регуляции ритма и паттерна дыхания на уровне пФРГ принадлежит торможению, опосредованному ГАМК<sub>B</sub> рецепторами.

#### **Литература:**

1. *Huckstepp R. T. et al. J. Neurosci.* 2015; 3: 1052–1067.
2. *Onimaru H. et al. Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009; 168: 13–18.
3. *Feldman J. L. et al. Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 423–452.

## **ЭЭГ-фМРТ исследование биоуправления (biofeedback technology)**

Козлова Л. И.

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (НИИ Молекулярной Биологии и Биофизики), Новосибирск

Альфа-ритм—основной ритм ЭЭГ частотой 8–13 Гц, возникающий в состоянии спокойного бодрствования, является основой процессов внимания, оперативной и долговременной памяти, восприятия и творческого мышления. Когнитивная /произвольная регуляция этого ритма, известная как альфа-биоуправление, широко используется в клинической практике при лечении депрессии, тревожности, зависимостей и психосоматических расстройств. У здоровых людей прохождение курса альфа-биоуправления улучшает краткосрочную память и когнитивные способности, способствует состоянию оптимального функционирования. Бета-тренинг является одним из эффективных методов коррекции СДВГ и когнитивных расстройств. Однако, несмотря на широкое применение этих лечебных технологий, представления о механизмах когнитивной регуляции ритмов ЭЭГ остаются далеко не полными и, во многом, носят предположительный характер. Ис-

пользование технологии совместной ЭЭГ-фМРТ регистрации процесса тренинга позволило комплексно оценить динамику изменений на протяжении курсов ЭЭГ-биоуправления.

В исследовании участвовали 20 (основная группа) и 9 (контрольная группа) здоровых мужчин-правшей, средний возраст  $27 \pm 7$  лет. Протокол эксперимента включал 3 ЭЭГ-фМРТ регистрации (AchievaNovaDual Philips 1,5 Тл, Brain products, BrainCap MR) с интервалами в 2 недели, во время которых испытуемые прошли курс ЭЭГ-биоуправления, состоявший из 20 занятий (5 занятий в неделю, по 30 мин каждое), с помощью ПАК “БОСЛАБ-Профессиональный”. Испытуемые основной группы получали обратную связь по альфа-ритму, испытуемые контрольной — по бета-ритму, остальной протокол и инструкции были идентичны альфа-тренингу.

При анализе фМРТ-данных наиболее выраженная динамика и различия наблюдались в тестах с обратной связью. Первая сессии альфа-тренинга характеризовалась смешанной активацией и деактивацией во фронтальных, височных и теменных областях, которые ко второй регистрации (через 2 недели) сменились значительно более выраженной деактивацией преимущественно в теменной и височной коре. К концу тренинга через 4 недели сформировался обширный кластер деактивации, захватывающий значительную часть мозга, наиболее выраженный в лобных, височных и затылочных областях.

В первой сессии бета-тренинга зарегистрирована незначительная деактивация в гиппокампе, парагиппокампальной извилине, таламусе, мозжечке, во второй и третьей сессиях каких-либо изменений не наблюдалось.

При анализе ЭЭГ данных наибольшие изменения и для альфа- и для бета-тренингов показали зоны Бродмана 6 и 8, отвечающие за моторные планирование, память и внимание, обработка звуковой информации в режиме альфа-тренинга осуществлялась зоной Бродмана 21, в бета- — зоной Бродмана 47. Кроме того, в альфа-биоуправлении значительную роль играла зона Бродмана 40, отвечающая за контроль достижения цели.

Локализация и динамика описанных изменений позволяют предполагать, что мысленное планирование, вспоминание и визуализация действий — наиболее важные процессы, обеспечивающие произвольную регуляцию альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Основные устойчивые изменения гемодинамики, связанные с функционированием альфа-генерирующей системы, происходят между второй и четвертой неделями тренировок.

Полученные результаты могут быть использованы как для повышения эффективности традиционных тренингов, так и для разработки принципиально новых протоколов с применением фМРТ-биоуправления в томографе.

*Работа выполнена при поддержке РНФ (№ 16–15–00183, обработка ЭЭГ).*

## Кардиореспираторные эффекты микроэлектростимуляции латеральной префронтальной коры

Кокурина Т. Н., Рыбакова Г. И.

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

Как известно, барорефлекс является одним из важнейших механизмов, обеспечивающих стабильность артериального давления. Установлено, что области префронтальной коры принимают участие, в контроле этого нервного механизма, модулируя активность дуги барорефлекса. Однако специфические эффекты, которые могут оказывать на барорефлекторную чувствительность разные области префронтальной коры, до сих пор остаются недостаточно исследованными. Целью настоящей работы явилось изучение влияния электрического раздражения латеральной префронтальной (островковой) коры на барорефлекторную чувствительность. Эксперименты проводились на анестезированных самцах крыс линии Wistar ( $n=4$ , уретан, в/б, 1400 мг/кг). Производилась прямая регистрация артериального давления (АД), а также пневмотахограммы (ПТГ). Регистрация и обработка сигналов АД и ПТГ осуществлялась при помощи устройства сбора данных PowerLab 8 и программного пакета LabChart 7 (ADInstruments, Австралия). Рассчитывалось среднее артериальное давление (АДср) и частота сердечных сокращений (ЧСС), а также дыхательный объем (ДО) и частота дыхания (ЧД). Барорефлекс тестировали путем внутривенного введения двух доз  $\alpha$ -адреномиметика фенилэфрина (ФЭ), который вызывает подъем АД и рефлекторное снижение ЧСС. Барорефлекторную чувствительность оценивали по углу наклона прямой, аппроксимирующей зависимость между величиной подъема АДср и величиной снижения ЧСС. Островковую кору стимулировали сериями прямоугольных импульсов тока отрицательной полярности. Длительность серий составляла 10 секунд, длительность отдельных импульсов была равна 0,5–1,0 мс, частота следования 50 имп/с, амплитуда 50–200 мкА. Раздражающий монополярный полумикроэлектрод сопротивлением 100 Ком погружали в левую островковую кору при помощи микроманипулятора стереотаксического аппарата. Микроэлектростимуляция островковой коры в точке с координатами +1 мм относительно *bregma*; 5,5 мм латеральнее средней линии; на глубине 4,5–5 мм от поверхности мозга вызывала ответы системы кровообращения в виде снижения АДср при одновременном снижении ЧСС. На раздражение реагировала и система дыхания: происходило уменьшение ДО и вентиляции, ЧД при этом не менялась. Было установлено, что микроэлектростимуляция латеральной префронтальной коры на фоне введения ФЭ усиливала прессорные ответы системы кровообращения на ФЭ. Можно предполагать, что этот эффект был следствием ослабления

симпатического драйва к кровеносным сосудам. Кроме того, микроэлектростимуляции уменьшала угол наклона аппроксимирующей прямой, что свидетельствует об изменении барорефлекторной чувствительности в сторону её понижения. Таким образом было установлено, что латеральная префронтальная кора крысы может участвовать в контроле барорефлекторной чувствительности.

### **О возможностях междисциплинарных связей в оценке развития онтогенетических адаптаций животного на примере организма бройлерных кур в техногенной среде**

Колесник Е. А.

Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр  
Уральского отделения РАН, Челябинск

Известно, процессы роста и развития в течение жизни имеют положительные, отрицательные прямые и обратные пропорциональные и не линейные взаимосвязи. Эти взаимосвязи обусловлены единством фенотипических морфофизиологических уровней организации и филогенетического развития, формирования генотипа организма под воздействием соответствующих факторов среды жизнедеятельности [1, 2].

Методологические принципы изучения данных явлений исторически имеют искусственное размежевание, направленное на упорядочение проводимых исследований. В этом ключе сформировались общие научные направления в биологии, гуманной и ветеринарной медицине и их частные дисциплинарные подразделения. Данное разделение биологических наук помимо бесспорного целенаправленного преимущества имеет и свои проблемные стороны, когда исследователям приходится уже не искусственно, а вполне естественно выходить за рамки парадигмы искомой дисциплины на междисциплинарные взаимосвязи с попыткой всесторонней оценки, подобно явлениям, происходящим в самом организме. Модельным объектом, объединяющим связанные целенаправленные генетические изменения и функциональные системы адаптаций к факторам окружающей среды, являются бройлерные организмы, среди которых особое практическое значение имеют куры *Gallus gallus* (Linnaeus, 1758) [2, 3].

В этом плане, актуальная совокупность молекулярно-клеточного, субклеточного и системного уровней исследования позволяет комплексно и объективно характеризовать онтогенетические адаптации. Выполненные физиолого-биохимические работы по изучению молекулярных основ клеточных мембран и органоидов клеток—фосфолипидов, липопротеинов, жирных кислот, форм холестерина, цитофизиологические исследования им-

мунных катионных белков лизосом гранулоцитов крови, изучения системных морфофизиологических взаимосвязей метаболитов обмена веществ и клеточного пула крови с иерархической осью гормональных агентов регуляции в раннем онтогенезе цыплят-бройлеров позволяют осуществлять поиск шунтирующих процессов определяющих развитие адаптационного гомеостаза в течение стадий неонатального формирования животного организма в наличной экологической среде [3].

Таким образом, можно отметить, что процессы гомеостазиса создают необходимую физиолого-биохимическую платформу для формирования и реализации адаптационных реакций, в свою очередь функциональные адаптации отражают возможности организма к поддержанию гомеостаза, расширяют возможную норму реакции в адаптивном ответе организма на факторы экзогенной и эндогенной природы, тем самым, способствуя стабилизации гомеостазиса в процессах роста и развития животного.

#### **Литература:**

1. *Филаретов А. А., Подвигина Т. Т., Филаретова Л. П.* Адаптация как функция гипофизарно-адренокортикальной системы. СПб.: Наука, 1994, 131 с.
2. *Черепанов Г. Г.* Системная морфофизиологическая теория роста животных. Боровск: ВНИИ физиологии, биохимии и питания с.—х. животных, 1994, 104 с.
3. *Колесник Е. А., Дерхо М. А.* Об участии гипофизарно-адренокортикальных гормонов в регуляции клеточного пула крови у цыплят-бройлеров // Проблемы биологии продуктивных животных. 2018. № 1. С. 64–74. doi: 10.25687/1996–6733.prodanimbiol.2018.1.64–74.

### **Методика обработки траекторий движений экспериментальных животных для выявления особенностей суточной ритмики их двигательной активности**

Крайнова Ю. С., Руденко Е. Д.

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

Для оценки уровня двигательной активности экспериментальных животных был разработан специальный биотелеметрический комплекс (БТК), состоящий из двух камер, включающих в себя по четыре клетки, рассчитанных на одно животное. В камерах БТК поддерживались постоянными температура (20° С) и длительность светового дня (12 часов, с 10:00 до 22:00). Все клетки были сконструированы согласно санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию вивариев. Все экспериментальные животные получали сухой корм производства ЗАО «Гатчинский комбикормовый завод» (рецепт № ПК-120 сх\_1492 для лабораторных животных) и обычную питьевую воду.

Целью разработки БТК была фиксация и анализ двигательной активности крыс, которая регистрировалась методом телеметрии с использованием оптических датчиков барьерного Т типа (приёмник луча расположен отдельно от излучателя), установленных по бокам клеток, которые фиксировали прерывание луча при перемещении крысы из одной части клетки в другую. Датчики были жёстко закреплены с наружной стороны клетки так, чтобы фиксировать перемещение корпуса животного, по возможности исключая ложные срабатывания. Сигналы от всех датчиков собирались аппаратно и обрабатывались на компьютере. Число пересечений луча суммировалось по 5-минутным интервалам, а затем усреднялось за каждый час и было обработано статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Эксперимент был проведён на 6 взрослых самцах линии SHR и на 6 взрослых самцах линии WKY такой же массы (в качестве контроля) в возрасте 12–14 недель. Он состоял из двух серий опытов по трое суток. Каждая серия опытов включала в себя регистрацию двигательной активности у двух крыс линии SHR и двух линии WKY. Запас корма и воды был рассчитан с учётом потребностей животных так, чтобы эксперимент проводился непрерывно.

Оказалось, что крысы линии SHR в световой период в среднем в несколько раз более подвижны, чем крысы линии WKY. В темновой период тенденция сохранялась, и была особенно убедительной при анализе общей суточной ритмики двигательной активности крыс двух линий. Межлинейные различия были достоверны. Крысы SHR хуже спят в дневное время и значительно больше двигаются суммарно за сутки.

При использовании этой методики были обнаружены как межлинейные различия распределения двигательной активности, так и неравномерности двигательной активности в светлое и тёмное время суток для крыс линии SHR. Однако такая методика не позволяет различать разные типы движений (а именно отличить стационарное положение животного на границе луча от пересечения им луча при движении по клетке), а также оценить пищевое поведение животных.

Для решения этих проблем был предложен новый метод фиксации и анализа двигательной активности животных. В нём были использованы камеры, входящие в состав БТК, описанные ранее, но вместо датчиков барьерного типа и сбора данных о пересечении луча, движение крыс фиксировалось посредством веб-камер фирмы A4Tech с возможностью съёмки в темновой период с использованием инфракрасной подсветки. В результате эксперимента были получены записи движения крыс в течение суток. Используемое оборудование наложило определённые геометрические ограничения на размещение клеток с животными, что повлияло на схему эксперимента (каждая камера теперь включала в себя по две клетки, где животные также

содержались по одному). Для получения экспериментальных данных было использовано открытое программное обеспечение iSpy camera security 6.8.7.

С использованием этого подхода мы получили гораздо более точные и детальные различия, как межлинейные, так и при распределении двигательной активности в течение суток и выявили различия, недоступные для определения при помощи первой методики.

## **Эффекты блокаторов глутаматных ионотропных рецепторов на функции пирамидных нейронов коры мозга крысы**

Комарова М. С., Николаев М. В.

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

Гиперактивность глутаматергической системы сопровождается многие расстройства ЦНС. Эффективным способом коррекции патологического уровня возбуждения может быть использование антагонистов глутаматных ионотропных рецепторов, обеспечивающих быстрое возбуждающее действие глутамата. На протяжении нескольких десятилетий было обнаружено и синтезировано большое количество такого рода соединений, однако к настоящему времени, лишь немногие из известных антагонистов прошли клинические испытания. Большинство из них вызывают побочные эффекты, причины возникновения которых не ясны [Johnson et al., 2015].

Фармакологический анализ эффектов антагонистов с использованием электрофизиологических экспериментов Patch Clamp позволяют охарактеризовать молекулярные механизмы действия лигандов на глутаматные рецепторы. Особенности лиганд-рецепторного взаимодействия оценивают по изменению трансмембранного тока, опосредованного активацией рецепторов. К сожалению, такой подход не позволяет определить эффекты на функции нейронов, поскольку мембранный потенциал в таких экспериментах фиксирован на определенном уровне (режим фиксации потенциала). В нашей работе мы попытались изучить эффекты известных антагонистов в условиях, когда мембранный потенциал свободно варьирует (режим фиксации тока). Это позволяет определить эффекты соединений непосредственно на функции нейронов, их возбудимость. В качестве объекта исследования выбраны пирамиды 2/3 слоя префронтальной коры мозга крысы. Эксперименты выполнены на срезах головного мозга, нейроны идентифицировали морфологически и по характерным электрофизиологическим свойствам [Zaitsev et al. 2012]. Изучено действие антагонистов глутаматных рецепторов NMDA типа (9-аминокридин, мемантин, ИЭМ-1921) на свойства нейронов и ответы на стимуляцию возбуждающих синаптических входов.

Тормозная передача подавлялась с помощью пикротоксина. Присутствие антагонистов не сказывалось на потенциале покоя нейронов и на пассивных свойствах мембран (постоянная времени и входное сопротивление). ВПСР, вызванные электрической стимуляцией синаптических входов, в разной степени изменялись в присутствии антагонистов несмотря на то, что соединения были использованы в равноэффективной концентрации ( $10 \cdot IC_{50}$ ). Величина ВПСР2/ВПСР1 при парной стимуляции не значительно изменялась, что может свидетельствовать о слабом влиянии на пресинаптические рецепторы. Полученные данные позволяют оценить влияние антагонистов NMDA рецепторов на функциональные свойства нейронов. Это важное дополнение, необходимое для предсказания эффектов таких соединений в условиях живого организма, выяснения причин появления побочных эффектов и разработки новых эффективных и безопасных препаратов для лечения болезней ЦНС.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 18–34–00355.*

#### **Литература:**

1. Zaitsev A. V., Povysheva N. V., Gonzalez-Burgos G., Lewis D. A. (2012) Electrophysiological classes of layer 2/3 pyramidal cells in monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 108:595–609.
2. Johnson J. W., Glasgow N. G., Povysheva N. V. (2015) Recent insights into the mode of action of memantine and ketamine. *Curr Opin Pharmacol.* 20:54–63.

### **Пространственно-временная организация ЭЭГ у подростков при восприятии слуховой и зрительной вербальной информации**

Кручинина О. В.<sup>1,2</sup>, Станкова Е. П.<sup>1</sup>, Толкачева Д. С.<sup>2</sup>, Гальперина Е. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
Минздрава России, Санкт-Петербург  
e-mail: kruchinina\_ol@mail.ru

Введение. Одним из важных критических периодов физиологического созревания и когнитивного развития является подростковый возраст. Примерно к 6 классу общеобразовательной школы понимание прочитанного текста выходит на плато, но продолжается совершенствование навыков понимания и обработки текста, а также стратегий его семантического анализа [Корнев, 2003; Егоров Т. Г., 2006; Корнев, Ишимова, 2010]. Специфика организации пространственной синхронизации биопотенциалов мозга под влиянием различной модальности предъявляемого текста до сих пор недостаточно изучена. Целью исследования было изучение функциональной интеграции различных областей коры при восприятии написанных и предъявляемых на слух текстов учащимися 6–7 классов.

Методы. В исследовании принимали участие 37 подростков 11–13 лет (16 мальчиков). ЭЭГ непрерывно регистрировали от 20 монополярных отведений в фоне (с закрытыми глазами и при фиксации взгляда на точке), чтении текста и восприятии текста на слух. После чтения, прослушивания текстов испытуемым предлагалось ответить на вопросы по содержанию, процент ошибочных ответов или отсутствия ответа на вопрос не превышал 10%. После очистки от артефактов для каждой 4 с эпохи анализа вычислялись матрицы коэффициентов кросскорреляции (КК) ЭЭГ от всех отведений попарно. По матрицам кросскорреляции ЭЭГ в 20 отведениях оценивали вклад каждой из зон коры в организацию пространственной синхронизации биопотенциалов (ПСБП) мозга. Для оценки особенностей топической организации ПСБП вычисляли число  $V(i)$  для каждого из отведений ЭЭГ (где  $i$  — порядковый номер отведения) — «долю объема», приходящуюся на  $i$ -й вектор, характеризующую степень отличия  $i$ -го процесса от совокупности остальных. Для изучения влияния факторов «Модальность» предъявленного текста (зрительная или слуховая), «Пол» (мальчики и девочки) на параметры ЭЭГ был использован дисперсионный многофакторный анализ (ANOVA).

Результаты и обсуждение. С использованием многомерного двухфакторного дисперсионного анализа выявлено, что паттерны пространственного распределения уровней синхронизации биопотенциалов, характеризующие совокупностью величин  $V(i)$ , различались при чтении текста и восприятии на слух и имели отличительные особенности при выполнении задания мальчиками и девочками. У мальчиков уровень ПСБП во время восприятия текста на слух по сравнению с фоном был выше в лобных областях билатерально ( $Fp1$ ,  $Fp2$ ,  $F3$ ,  $F4$ ). При чтении текста уровень ПСБП был выше в затылочных и теменных областях билатерально ( $O1$ ,  $O2$ ,  $P3$ ,  $P4$ ,  $TP1$ ,  $TP2$ ). У девочек уровень ПСБП во время прослушивания текста был выше в левых височных областях ( $T3$ ,  $T5$ ) по сравнению с фоном. Во время обработки письменного текста уровень ПСБП был выше в височной области справа ( $T2$ ).

Выводы. Выявлены половые различия пространственной синхронизации ЭЭГ у подростков 11–13 лет при обработке текстов, предъявляемых зрительно и на слух. Влияние модальности текста проявилось у девочек увеличении ПСБП височных областей левого либо правого полушария при обработке информации, а у мальчиков — лобных либо затылочно-теменных областей билатерально.

*Работа частично поддержана грантами РФФИ № 18–313–00169 и № 18–013–01082.*

## **Влияние пространственно-частотной фильтрации текста на взаимодействие локального и глобального механизмов анализа изображений**

Ламминпия А. М., Пронин С. В.

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

Чтение – это одна из наиболее интересных форм взаимодействия, чередования активности перископического (панорамного) и телескопического (центрального) поля зрения. В процессе чтения работа зрительной системы определяется деятельностью зрительных каналов, настроенных на выделение разных участков видимого пространственно-частотного диапазона. Согласно современным представлениям о пространственно-частотной фильтрации в зрительной системе описание по локальным признакам обеспечивается парвоцеллюлярной системой, а магноцеллюлярная система осуществляет описание по глобальным признакам. Основываясь на том, что текст содержит в своём составе как локальные, так и глобальные признаки, изучение процесса чтения может способствовать развитию представлений о взаимодействии локальных и глобальных механизмов анализа изображений. Подвергая изображения с текстами вейвлетной фильтрации, мы можем менять их пространственно-частотный спектр, тем самым воздействуя на магно- и парвоцеллюлярные системы. Целью исследования было исследовать характеристики движений глаз в зависимости от оптических свойств текста и выяснить роль основных каналов зрительной системы при чтении. Тексты, использованные в качестве стимулов, были подвергнуты вейвлетной фильтрации в разных участках видимого пространственно-частотного диапазона. Установлена прямая корреляция времени прочтения текста с количеством фиксаций взора. С ростом количества фиксаций взора уменьшается количество захватываемых за фиксацию печатных знаков. Время прочтения текста с увеличением степени разрушения текста до определенного момента равномерно растет, затем текст становится нечитаем и время прочтения снижается. Длительность фиксаций равномерно возрастает с ростом степени разрушения текста. Количество фиксаций и саккад в единицу времени остается неизменным в соответствии с принципом автоматии саккад. При переходе от простых условий чтения текста к сложным наблюдается укорочение саккад и удлинение времени фиксаций, что обеспечивает лучшее качество анализа текста. Паттерн движений глаз, характерный для чтения, разрушается пропорционально росту размера вейвлетного элемента. При размытии текстов парвоцеллюлярная система получает недостаточно информации для эффективной работы — и именно магноцеллюлярная система определяет в этом случае стратегию движений глаз. Бур и Мороне

[Burr, Morrone, 1994, 2006] показали, что во время саккадического движения подавляется работа магноцеллюлярной системы, тогда как парвоцеллюлярная система продолжает работать. Поэтому, исходя из полученных данных, можно предположить, что как при чтении обычного текста, так и размытого вейвлетной фильтрацией, именно магноцеллюлярная система определяет стратегию движений глаз при чтении. Также показаны пространственно-частотные характеристики наблюдаемых изображений, обеспечивающие совершенно уникальный тип движения глаз — сканирования строк текста. Эффективная работа с текстом возможна лишь при наличии и преобладании пространственных частот в диапазоне от 3 до 8 цикл/град. Уменьшение доли высоких пространственных частот и преобладание пространственных частот до 2,5–3 цикл/град приводит к тому, что парвосистема, чувствительная к высоким пространственным частотам получает недостаточно информации для эффективной работы, но под влиянием инструкции читатель продолжает сканирование еще присутствующих строк, сохраняя внешне сходный с чтением паттерн движений глаз.

#### **Литература:**

1. Burr D.C., Morrone M.C., Ross J. Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements // Nature. — 1994. — Vol. 371. — P. 511–513.
2. Burr D., Morrone M.C. Perception: transient disruptions to neural space-time // Curr. Biol. — 2006. — P. 847–849.

### **Проявления компульсивного поведения у селектированной линии крыс с низким порогом возбудимости нервной системы**

Левина А. С., Ширяева Н. В., Вайдо А. И., Дюжикова Н. А.

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

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — относительно часто встречающееся психическое расстройство человека, характеризующееся наличием неконтролируемых повторяющихся тревожных мыслей (обсессий) и направленных на избавление от них навязчивых действий (компульсий), которые могут значительно снижать качество жизни человека и часто имеют хронический характер. Для исследования механизмов и разработки медикаментозной терапии ОКР используются модели на животных — как правило, грызунах. Однако при моделировании исследователи сталкиваются с тем, что в случае животного наблюдатель может достаточно точно зарегистрировать только один из компонентов симптоматики — компульсивное поведение. Особый интерес представляют так называемые поведенческие модели, в которых наблюдается спонтанное (или поведенчески индуцированное) проявление компульсивного поведения у интактных животных —

в отличие от моделей, использующих генетически модифицированные линии грызунов или индукцию симптоматики расстройства путём введения фармакологических препаратов. Интересно также то, насколько на проявление подобных форм поведения у животных влияют их общий генетический бэкграунд и индивидуальные структурно-функциональные особенности их нервной системы.

У селектированной линии крыс НП с низким порогом возбудимости нервной системы (животные из Биокolleкции ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ ГЗ 0134–2016–0002)) [1], была обнаружена характерная особенность поведения — спонтанное ныряние, проявляющееся в таких экспериментальных моделях, как водный лабиринт Морриса и тест Порсолта. По этому показателю крысы линии НП достоверно отличаются от другой, контрастной по порогу возбудимости линии ВП (высокий порог возбудимости): если в линии ВП только 5% крыс демонстрировали нырки в водном лабиринте, то в линии НП этот показатель составлял 33% [2]. Аналогичная форма поведения была обнаружена в работах, посвящённых фармакологически индуцированным моделям шизофрении на крысах [3], и трактовалась как возможный вариант компульсивного поведения. Основываясь на этих данных, а также на более ранних результатах тестирования крыс линии НП в парадигме длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия, в результате которого у крыс также появлялись элементы компульсивного поведения — стереотипные повороты головы, мы предполагаем, что линия НП может рассматриваться как поведенческая модель компульсивного расстройства. С целью проверки данной гипотезы мы планируем как более подробное исследование механизмов поведения ныряния у крыс линии НП, так и тестирование их в ряде более специфичных к детекции компульсивного поведения экспериментальных моделей.

*Исследование выполняется при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–34–01024.*

#### **Литература:**

1. Вайдо А. И., Дюжикова Н. А., Ширяева Н. В., Соколова Н. Е., Вишвецова В. В., Савенко Ю. Н. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. *Генетика*. 2009. 45(3): 342–348.
2. Левина А. С., Захаров Г. А., Ширяева Н. В., Вайдо А. И. Сравнительная характеристика поведения крыс двух линий, различающихся по порогу возбудимости нервной системы, в модели пространственного обучения в водном лабиринте Морриса. *Журн. высш. нервн. деят.* 2018. 68(3): 366–377.
3. Enomoto T., Ishibashi T., Tokuda K., Ishiyama T., Toma S., Ito A. Lurasidone reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the Morris water maze and radial-arm maze tests in rats. *Behavioural Brain Research*. 2008. 186(2): 197–207.

## Формирование зрительных категорий в нейронных сетях

Малахова Е. Ю.

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

Категоризация объектов является важнейшей составляющей процесса принятия решений и эффективного взаимодействия с окружающей средой. Для выполнения этой задачи многие живые организмы опираются на зрительное восприятие; искусственные системы обрабатывают фото и видео данные. В этой работе исследуется каким образом информация о зрительном образе кодируется в искусственных нейронных сетях (ИНС). Понимание принципов формирования и оперирования репрезентациями в ИНС может пролить свет на аналогичные процессы в зрительной системе приматов, т.к. между ними наблюдается ряд аналогий [1].

В ИНС аналогом кортикальных микроколонок являются фильтры, обрабатывающие входной сигнал и выдающие значение активации — соответствие поступающей информации кодируемой функции. Для интерпретации функции фильтров в работе используется метрика селективности, широко принимаемая в нейроисследованиях. Процесс консолидации репрезентаций категорий показан на примере 6 различных классов. Для каждой категории из открытых источников были собраны 500 изображений. Изображения пропущены через глубокую сеть Inception-v1 (GoogleNet), зарегистрированы активации для каждого из фильтров. На основе полученных значений активации рассчитана селективность фильтров, а также динамика данного показателя от слоя к слою, отражающая процесс консолидации категории — способности отдельной функциональной единицы (колонки, фильтра) отличать изображение, содержащее объект целевой категории. Показано, что некоторые категории, схожие по статистике натуральных сцен, как например “кот” и “собака”, не различимы в первичных слоях сети, но существенно дистанцируются при дальнейшей обработке. Предложенный подход может использоваться не только для изучения репрезентаций внутри сети, но и для определения высокоуровневых кластеров, отражающих более общие семантические понятия, такие как домашние животные, техника, и так далее.

### Литература:

1. Cadieu, C. F., et al. Deep neural networks rival the representation of primate IT cortex for core visual object recognition // PLoS Computational Biology. 2014. V.10. № 12.

## **Экспрессия фермента биосинтеза серотонина триптофангидроксилазы-2 при различных формах ожирения у мышей**

Михайлова Е. В., Вишневецкая О. Н., Романова И. В., Деркач К. В.,  
Шпаков А. О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург  
e-mail: drakia87@gmail.com

Биогенный амин серотонин участвует в регуляции всех основных функций мозга. Серотонинергические нейроны *raphe nucleus* (RN) и *ventral tegmental area* (VTA) вовлечены в контроль пищевого поведения и энергетического баланса, сильно меняющихся при ожирении. Фермент триптофангидроксилаза (ТПГ), экспрессируемый в RN и VTA в двух формах — 1 и 2 (ТПГ1 и ТПГ2), катализирует скорость-лимитирующую стадию биосинтеза серотонина.

Цель работы состояла в сравнительном изучении уровня ТПГ2 в RN и VTA у мышей с ожирением, вызванным высококалорийной диетой, и у мышей, резистентных к этой диете, а также у мышей, генетически предрасположенных к ожирению (мыши *Agouti yellow* — C57Bl/6J генотип *Ay/a* со сниженной активностью меланокортиновой системы). Эксперименты проводили на вергильных самках мышей C57Bl/6J, которые получали обычный корм (контроль) или пищу с высоким содержанием жира и сахара в течение 8 (ДИО1) или 16 недель (ДИО2). У большинства ДИО1- и ДИО2-мышей отмечено увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови в сравнении с контрольными животными, однако у части мышей эти изменения были выражены слабо (группа P — резистентные мыши, 16 недель диеты). Использовали также 21-недельных мышей *Ay/a* (35–40 г), контролем для которых служили мыши C57Bl/6J того же возраста (20–22 г, генотип *a/a*). После транскардиальной перфузии 4% раствором параформальдегида и криопротекции в 30% растворе сахарозы мозг мышей замораживали. Для иммуногистохимического исследования использовали фронтальные срезы мозга (16 мкм) из области RN и VTA, монтированные на стеклах. На срезах мозга контрольных, ДИО1-, ДИО2- и P-мышей проводили двойное флуоресцентное иммуномечение с использованием первичных антител кролика к ТПГ2 (Invitrogene, США) и мыши к тирозингидроксилазе (Sigma, США) и смеси вторичных антител, конъюгированных с флуорохромами — цыпленка против кролика-Alexa-488 и осла против мыши-Alexa-568 (Invitrogen, США). На срезах мозга мышей групп *Ay/a* и *a/a* выявляли ТПГ2 с помощью тех же первичных антител АВС-ДАБ-методом. Анализ флуоресцентного иммуномечения проводили с помощью конфокального микроскопа DM16000

и лазерной установки SP5 II (Leica Microsystems, Германия), интенсивность свечения (ИС) анализировали количественно с помощью пакета программ Leica LAS AF. У мышей Au/a и a/a в области RN и VTA определяли оптическую плотность (ОП) ТПГ2 в нейронах. Анализ ИС ТПГ2 в RN не выявил достоверных отличий между группами ДИО1 и Р в сравнении с контролем, в то время как в группе ДИО2 отмечали снижение ИС на 35% ( $p < 0.05$ ). В VTA ДИО1- и Р-мышей ИС ТПГ2 достоверно не отличалось от такового в контроле, но в группе ДИО2 было выявлено увеличение ИС на 70% ( $p < 0.05$ ). Анализ ОП ТПГ2 не выявил достоверных различий между группами Au/a и a/a в RN, но показал увеличение ОП на 40% ( $p < 0.05$ ) в VTA Au/a-мышей по сравнению с a/a-мышями. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения интенсивности синтеза серотонина отмечаются у мышей линии C57Bl/6J, которые длительное время находились на высококалорийной диете и были чувствительны к ней, а также в VTA мышей Au/a с меланокортиновым типом ожирения. Резистентность к высококалорийной диете характеризовалась сохранением у мышей нормального уровня биосинтеза серотонина в RN и VTA.

*Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16–15–10388).*

**Дофаминовые, серотониновые и лептиновые рецепторы на гипоталамических нейронах, продуцирующих проопиомеланокортин, у крыс и мышей в норме и при различных формах ожирения**

Михайлова Е. В., Деркач К. В., Сухов И. Б., Романова И. В., Шпаков А. О.

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

Санкт-Петербург

e-mail: drakia87@gmail.com

Важнейшими регуляторами пищевого поведения и периферического гомеостаза являются пептиды меланокортинового семейства, которые генерируются из проопиомеланокортина (ПОМК) вследствие его сайт-специфичного протеолиза в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, где экспрессируется ген, кодирующий ПОМК. Синтез меланокортиновых пептидов ПОМК-нейронами регулируется лептином и моноаминами — серотонином и дофамином. Это предполагает присутствие в ПОМК-нейронах как лептиновых рецепторов (ЛР), так и рецепторов, с которыми специфично связываются серотонин (СР) и дофамин (ДР). Известно, что в условиях ожирения в гипоталамусе меняется уровень лептина, а также отмечаются изменения стимулирующих и ингибирующих каскадов, регулируемых моноаминами. Однако комплексных исследований количества и функциональной активности ЛР, СР и ДР в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса в условиях ожи-

рения ранее не проводилось. Более того, в аркуатных ядрах гипоталамуса были идентифицированы только ЛР и СР 2С-подтипа.

Целью работы было изучить локализацию и экспрессию ЛР, ДР 1-го и 2-го типов, СР 1В- и 2С-подтипов на ПОМК-иммунопозитивных нейронах аркуатного ядра гипоталамуса у контрольных крыс Wistar и мышей C57Bl/6J, а также у крыс и мышей с ожирением, индуцированным высококалорийной диетой (ДИО), и у агути-мышей (*A<sup>y/a</sup>*) с генетически обусловленным меланокортиновым типом ожирения. Для оценки локализации рецепторов на нейронах использовали иммуногистохимический метод, для оценки экспрессии генов рецепторов — количественную ПЦР. Установлено, что все изучаемые рецепторы располагаются на поверхности ПОМК-иммунопозитивных нейронов во всех группах крыс и мышей, причем их плотность, оцененная с помощью иммуномечения, положительно коррелировала с экспрессией генов, кодирующих эти рецепторы. Показано, что в ПОМК-нейронах аркуатных ядер гипоталамуса ДИО-крыс число ДР 1-го и 2-го типов и экспрессия кодирующих эти рецепторы генов были снижены в сравнении с контрольными крысами. У ДИО-мышей число этих рецепторов не менялось, в то время как число ЛР и СР 2С-подтипа повышалось. У агути-мышей с меланокортиновым ожирением число ЛР, ДР 2-го типа и СР 1В- и 2С-подтипов было выше, чем у контрольных мышей, в то время как число ДР 1-го типа существенно снижалось. Совокупность полученных данных позволяет заключить, что различные типы СР и ДР располагаются на ПОМК-иммунопозитивных нейронах аркуатных ядер гипоталамуса крыс и мышей. В условиях ожирения экспрессия ЛР, ДР 1-го и 2-го типов, СР 1В- и 2С-подтипов на ПОМК-иммунопозитивных нейронах меняется, причем разнонаправлено. Это свидетельствует о компенсаторных изменениях функциональной активности интегративной сигнальной сети гипоталамуса, регулируемой лептином и моноаминами, в ответ на метаболические и функциональные нарушения, развивающиеся при различных типах ожирения.

*Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16–15–10388).*

### **Возрастная динамика иммуномечения тяжёлых белков нейрофиламентов в наружном коленчатом теле кошки**

Михалкин А. А., Меркульева Н. С.

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

Накопление тяжёлых белков нейрофиламентов (тНФ) является маркёром зрелости нейронов [1]. В нашем исследовании мы применили методику иммуногистохимического выявления тНФ для определения динамики развития клеток  $\Upsilon$  проводящего канала зрительного анализатора кошки,

ответственного за восприятие движущихся зрительных объектов, на уровне многослойного наружного колленчатого тела (НКТ). Есть мнение, что Y клетки маркируются антителами SMI-32, антигеном которых являются нефосфорилированные субъединицы тНФ [2]. Мы измеряли площадь и количество SMI-32-иммунопозитивных (SMI-32+) клеток НКТ на разных этапах раннего постнатального развития: (1) во время прекритического периода, управляемого по большей части внутренними механизмами (0–4 дней (новорождённый), 10–14 дней (открытие глаз), 21 день (граница между периодами)); (2) критического периода, во время которого зрительная система характеризуется высоким уровнем пластичности и «настраивается» с учётом зрительного окружения (28–34 дня (пик пластичности), 62–123 дня (постепенное угасание пластичности)). В результате показано, что количество SMI-32+ клеток НКТ при рождении составляет  $430 \pm 176$  кл/срез, быстро нарастает в первые недели, достигая максимального значения в возрасте 35 дней ( $1700 \pm 81$  кл/срез), а затем постепенно снижается до значения  $480 \pm 77$  кл/срез у взрослого животного. Сокращение количества SMI-32+ клеток после 35 дней происходит на фоне неизменной площади НКТ, что позволяет предположить сокращение числа этих клеток в период снижающейся пластичности. Площадь замеряемых клеток увеличивается со  $155 \pm 59$  мкм<sup>2</sup> у новорождённых до  $422 \pm 149$  мкм<sup>2</sup> у взрослых животных. Также для каждого слоя НКТ (слои А, А1 и С<sub>м</sub>) описана уникальная динамика появления SMI-32+ клеток. В ходе исследования неожиданно была обнаружена временная SMI-32-иммунопозитивность нейронов перигеникулятного ядра (ПГЯ). Это ядро лежит дорзально к НКТ и является важным источником его торможения [3]. В ПГЯ SMI-32+ клетки практически отсутствуют при рождении ( $24 \pm 20$  кл/срез), появляются в период открытия глаз ( $169 \pm 45$  кл/срез), становятся наиболее многочисленными в период максимальной пластичности ( $305 \pm 41$  кл/срез) и почти полностью исчезают у взрослых животных ( $5 \pm 2$  кл/срез). Ранее, в других зрительных структурах, было показано только приращение числа SMI-32+ клеток с возрастом. Таким образом, нами впервые выявлена транзиторная SMI-32 иммунопозитивность значительной части клеток НКТ и клеток ПГЯ во время позднего прекритического и критического периодов развития, что поднимает вопрос о функциональной значимости тНФ для созревания таламических нейрональных структур во время периода раннего постнатального развития.

#### **Литература:**

1. Bourne J.A., Warner C.E., Rosa M.G.P. Topographic and laminar maturation of striate cortex in early postnatal marmoset monkeys, as revealed by neurofilament immunohistochemistry // *Cerebral Cortex*. 2005. № 6 (15). С. 740–748.
2. Bickford M.E., Guido W., Godwin D.W. Neurofilament proteins in Y-cells of the cat lateral geniculate nucleus: normal expression and alteration with visual depriva-

- tion. // The Journal of Neuroscience. 1998. № 16 (18). С. 6549–57.
3. *Uhlrich D. J.* [и др.]. Morphology and axonal projection patterns of individual neurons in the cat perigeniculate nucleus. // Journal of neurophysiology. 1991. № 6 (65). С. 1528–1541.

### **Автоматическая классификация зрительных стимулов по ЭЭГ сигналам**

Моисеенко Г. А.<sup>1</sup>, Малашин Р. О.<sup>1,2</sup>, Пономарев С. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург.

В настоящее время достигнут значительный прогресс в области автоматического анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека. Так, например, в недавней публикации [1] была показана возможность распознавания 40 различных классов изображений, предъявленных человеку, по ЭЭГ с вероятностью более 85%. Амплитуда отдельного /единичного вызванного потенциала (электрической реакции мозга на внешний раздражитель или на выполнение когнитивной задачи) (5–15 мкВ) гораздо меньше амплитуды ЭЭГ в состоянии бодрствования (20–70 мкВ). Поэтому обычно для выделения вызванного потенциала проводят усреднение сигнала: стимул предъявляется несколько раз, после чего компьютер суммирует отрезки ЭЭГ, которые следуют сразу после предъявления стимула [2].

Целью настоящей работы было исследовать возможность создания автоматического классификатора, позволяющего установить вид предъявляемого стимула (изображение живого/неживого объекта) по единичным вызванным потенциалам в мозге человека с учётом особенностей функционирования магно- и парво- каналов.

Была проведена автоматическая классификация зрительных стимулов (живых и неживых объектов, отфильтрованных на высоких и низких пространственных частотах) по электроэнцефалограмме наблюдателя. Для классификации применялись классические методы машинного обучения (машина опорных векторов с использованием, в том числе, вейвлет-признаков), свёрточные и рекуррентные нейронные сети глубокого обучения. Была проанализирована точность распознавания в зависимости от выбранных методов классификации, расположения электродов, временных интервалов и решаемой задачи.

В результате исследования было показано, что точность классификации изображений составила 79% для чётких/размытых, 61% — для живых /неживых объектов и 50% — при классификации 4-х классов изображений.

### **Литература:**

1. *Spaminato C., Palazzo S., Kavasidis I., Shah M.* Deep learning human mind for automated visual classification // CVPR. 2017. URL: <https://arxiv.org/abs/1609.00344/>.
2. *Шагас Ч.* Вызванные потенциалы в норме и патологии. М.: Мир, 1975. 318 с.

## **Механизмы классификации изображений, инвариантных к преобразованию масштаба**

Моисеенко Г. А.

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

Формирование инвариантного описания является важнейшим свойством интеллекта [1,2,3]. Установлена способность к инвариантному опознанию у живых организмов на ранних стадиях онто- и филогенеза [2, 3].

Цель данного исследования — изучить влияние размеров стимулов изображений на характеристики вызванных потенциалов в задачах целенаправленной деятельности, а именно классификации изображений в соответствии с инструкцией наблюдателю на пределе разрешения зрительной системы.

Было проведено 2 серии исследований с помощью метода когнитивных вызванных потенциалов. В первой серии на экране монитора предъявлялись изображения объектов живой и неживой природы, отфильтрованные на высокой и низкой пространственных частотах с помощью вейвлетной фильтрации. Инструкция испытуемым — классифицировать изображения по признакам живой/неживой. Изображения предъявлялись в область фовеа. Во второй серии инструкция испытуемым — классифицировать изображения по признакам живой/неживой. Изображения предъявлялись в область фовеолы.

В результате проведенного исследования мы установили, что в лобных областях мозга амплитуда компонентов вызванных потенциалов, инвариантна к преобразованию масштаба изображений.

Можно предположить, что в лобной области, обеспечивающей принятие решений при выполнении задач классификации изображений, мозг использует уже сформированное на предыдущих уровнях инвариантное к масштабу преобразование изображений. Это утверждение основано на конкретных экспериментальных данных. Ранее были проведены изменения амплитуды вызванного потенциала, согласно которым, у хищников, не имеющих выраженной лобной области, инвариантное описание осуществляется в зоне Клэра-Бишопа, теменно-височно-затылочном участке коры [4].

### **Литература:**

1. *Bohm D.* The special theory of relativity. Benjamin Inc., NY., 1965 (Бом Д. Специальная теория относительности. Гл. «Физика и восприятие, Роль инвариантов в восприятии». М.: Мир, 1967. С. 239–281.)

2. Глезер В. Д., Дудкин К. Н., Подвигин Н. Ф., Невская А. А. Зрительное опознание и его нейрофизиологические механизмы. М.: Наука, 1975. 272 с
3. Шелепин Ю. Е., Чихман В. Н., Вахрамеева О. А., Пронин С. В., Фореман Н., Пэсмор П. Инвариантность зрительного восприятия // Экспериментальная психология. 2008. Том 1. № 1. С. 7–33.
4. Шелепин Ю. Е. Локализация областей зрительной коры кошки, дающих инвариантный ответ при изменении размера изображения // Нейрофизиология. 1973. Т. 5. № 2. С. 115–121.

## **Исследование эффекта Макколлоу с индукцией новым адаптивным стимулом**

Моисеенко Г. А., Якимова Е. Г.

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

Эффект Макколлоу — (McCullough effect) — феномен зрительного восприятия человека, при котором бесцветные решетки кажутся окрашенными в зависимости от ориентации решетки. Это эффект последствия (aftereffect), требующий периода индукции для его возникновения. Эффект был обнаружен американским психологом Селесте МакКоллоу [1]. В своем исследовании она использовала оранжево-вертикальные и сине-горизонтальные решетки. Позже исследователи эффекта Макколлоу начали использовать решетки с зелеными и красными цветами, потому что эти цвета давали лучший заметный эффект. В нашей работе мы использовали новый тип адаптирующих стимулов — картинки с черной центральной областью и периферией в виде «классических» адаптирующих стимулов (красные горизонтальные и зеленые вертикальные решетки). Один сеанс адаптации длился 20 с, который включал представление 2-х стимулов, каждый в течение 10 с, общей длительностью 4 мин. Во время индукции пять испытуемых попросили сфокусироваться на центре черной области. Тестовый стимул представлял черно-белое изображение с горизонтальными, вертикальными и диагональными линиями. Когда участники были сфокусированы на тестовом стимуле, они не видели никакой разницы между паттернами. Но с перемещением точки фиксации горизонтальные и вертикальные паттерны становились зеленоватыми и розоватыми. Стимуляция периферических областей сетчатки адаптивными стимулами вызывает сильный эффект Макколлоу, только когда тестовый стимул находится на периферии поля зрения наблюдателя. Эти результаты проливают свет на вопрос о роли специфичности области сетчатки в эффекте Макколлоу.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–315–00439.*

### **Литература:**

1. *McCollough C.* Color Adaptation of Edge-Detectors in the Human Visual System // *Science*. 1965 Sep 3;149(3688):1115–6.

### **Морфофункциональная характеристика орексинергической системы мозга при ожирении у грызунов**

Морина И. Ю., Михайлова Е. В., Романова И. В., Деркач К. В., Шпаков А. О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург  
e-mail: irinamorina@mail.ru

Гипоталамус является важнейшим центром мозга, который отвечает за регуляцию пищевого поведения и энергетического обмена организма благодаря интегративной работе нейронов, вырабатывающих орексигенные (стимулирующие аппетит) и анорексигенные (подавляющие аппетит) факторы. Ожирение, являющееся острой проблемой современной медицины, развивается вследствие нарушения нормальной работы гипоталамических нейронов и изменения баланса орексигенных и анорексигенных факторов. Орексин-А вырабатывается в нейронах перифорникальной области гипоталамуса и является одним из пептидов, вовлеченных в стимуляцию аппетита. Данные об изменении уровня орексина-А в гипоталамусе при ожирении, вызванном высококалорийной диетой, немногочисленны и противоречивы.

Цель работы состояла в сравнительном изучении уровня орексина-А в гипоталамусе мышей с ожирением, вызванным добавлением в пищу жиров и углеводов, а также у мышей, резистентных к высококалорийной диете. Эксперимент проводили на самках мышей C57Bl/6J, которые получали либо обычный корм (контроль), либо пищу с высоким содержанием жира и сахара в течение 8 недель (группа ДИО1) или 16 недель (группа ДИО2). У ДИО1 и ДИО2 мышей отмечали прогрессирующее увеличение массы тела и уровня глюкозы в крови по сравнению с контрольными животными. Однако у части мышей, получавших высококалорийную диету в течение 16 недель, эти изменения были выражены слабо (группа Р—резистентные мыши). После транскардиальной перфузии 4% раствором параформальдегида и криопротекции в 30% растворе сахарозы мозг мышей из групп ДИО1, ДИО2 и Р замораживали. Иммуногистохимическое исследование проводили на фронтальных срезах мозга (16 мкм) из перифорникальной области гипоталамуса с помощью первичных антител кролика к орексину-А (Sigma, США), вторичных биоиницированных антител козы против кролика (VectorLabs, Великобритания) и стрептавидин-пероксидазы (Sigma, США). Реакцию визуализировали с помощью 0.05% раствора диаминобензидина. Проводили

количественный анализ изображений, на которых определяли оптическую плотность (ОП) орексина-А в иммунопозитивных нейронах. Результаты обрабатывали статистически с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента. Анализ ОП свидетельствует об увеличении уровня орексина-А на 42% ( $p < 0.05$ ) в группе ДИО1 по сравнению с контролем. В группе ДИО2 выявлено снижение ОП орексина-А по сравнению с ДИО1 на 22% ( $p < 0.05$ ). Однако уровень ОП у ДИО2-мышей оставался на 11% выше, чем в контрольной группе ( $p < 0.05$ ). Уровень ОП орексина-А в группе Р достоверно не отличался от контрольного и был ниже на 15% ( $p < 0.05$ ), чем в группе ДИО2. Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие ожирения связано с усилением продукции орексигенного фактора орексина-А в гипоталамусе, причем на более поздних стадиях ожирения это усиление становится менее выраженным. У мышей, резистентных к ожирению, заметных изменений экспрессии орексина-А в гипоталамусе выявлено не было, что может являться важнейшим молекулярным механизмом, ответственным за устойчивость животных к негативному воздействию высококалорийной диеты.

*Работа поддержана грантом РНФ (№ 16–15–10388).*

### **Влияние фотопериодических условий Северо-Запада России на пищеварительную систему млекопитающих**

Морозов А. В.<sup>1</sup>, Антонова Е. П.<sup>1</sup>, Брулер Е. С.<sup>2</sup>, Сергина С. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии Карельского научного центра РАН, Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН»,

<sup>2</sup>Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск.

За последние годы проведено большое количество исследований, посвященных влиянию фотопериода на организм лабораторных животных и человека. Как правило, доминирующее число исследований в этой области выполняется в условиях, несоответствующих естественному фотопериодизму. В то время как сведения о гомеостаз-поддерживающих механизмах в смоделированных условиях, учитывающих особенности годовой фотопериодичности северных районов, крайне малочисленны и фрагментарны.

Целью настоящего исследования являлось изучение механизмов приспособительных реакций пищеварительной системы к специфическому влиянию фотопериодических условий Северо-Запада России у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*).

Животные были рандомизированно разделены на 2 группы и содержались в разных световых условиях: стандартном (12 ч свет:12 ч темнота; LD) и в смоделированном освещении Республики Карелия (NL). Исследовали молекулярно-генетические (экспрессия генов мелатониновых рецепторов

MT1 и MT2 в различных отделах желудочно-кишечного тракта) и биохимические показатели (активность пищеварительных ферментов, уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, билирубина и общего белка в крови).

В ходе выполнения проекта была проведена комплексная оценка состояния пищеварительной системы в различных световых режимах (LD, NL) у самок и самцов сирийского хомяка. Содержание животных в NL режиме (весенне-летний период) оказало негативное влияние на изучаемую систему—выявлено снижение как экспрессии мелатониновых рецепторов, так и общей протеолитической активности в поджелудочной железе и тонком кишечнике. Перестройки метаболизма в фотопериодических условиях Северо-Запада России затронули и функционирование системы крови. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности протеолитических пищеварительных ферментов в тканях поджелудочной железы и тонкого кишечника к фотопериоду у сирийских хомяков. По нашему мнению, выявленные закономерности связаны прежде всего с изменением синтеза мелатонина пинеальной железой при смене световых условий.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221–2017–0052), а также *при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 18–34–00035 мол\_а)*.

### **Концентрация лептина и его связь с антропометрическими показателями у девушек с различным соматотипом**

Мусихина Е. А.

Курганский государственный университет, Курган

К числу важнейших регуляторов энергетического обмена относят нейропептид лептин, центральное действие которого состоит в регуляции аппетита, пищевого поведения и энергетических затрат. С позиций межсистемного подхода к исследованию целостного организма важнейшее значение имеют работы по выявлению особенностей конституциональных типов на самых разнообразных уровнях от физиологического до биохимического. Однако, вопросы, связанные с описанием конституциональных особенностей основного обмена, в современной литературе освящены недостаточно.

*Цель работы:* изучить связи между антропометрическими параметрами и уровнем лептина у девушек с различным типом конституции.

*Материалы и методы.* В исследовании принимали участие 29 девушек-студенток факультета ПДиФК Курганского государственного универ-

ситета в возрасте 18–23 лет. При соматотипировании использована оценка габаритного и компонентного состава тела: жирового и костного компонентов (схема В. П. Чтецова и В. В. Бунака). Определение лептина в сыворотке проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном автоматическом анализаторе СЕМ-7 с использованием стандартных наборов тест–системы «DRG» (Германия). Статистическую обработку проводили методом Стьюдента. Для выявления тесноты и направленности взаимосвязи определяли коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ).

*Результаты.* В ходе антропометрии были определены три группы соматотипов: атлетический, субатлетический и эурипластический. Студенток с пикническим, мезопластическим, стенопластическим и астеническим типом конституции в исследуемой выборке не выявлено.

В исследуемой нами выборке уровень содержания лептина имел достоверные различия у девушек с различным соматотипом. Так, наибольшее содержание лептина наблюдалось в группе лиц с эурипластическим типом конституции —  $16,18 \pm 1,3$  пг/мл. У девушек с атлетическим и субатлетическим соматотипами уровень содержания лептина составил  $9,38 \pm 0,01$  и  $10,42 \pm 0,07$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные, вероятно, можно объяснить тем, что повышение уровня лептина у представительниц эурипластического соматотипа связано с максимальным развитием жирового компонента, что подтвердило исследование корреляции между содержанием этого гормона и толщиной жировых складок. У девушек с различным соматотипом определены прямые связи высокой и средней силы между параметрами жирового компонента и содержанием лептина в крови.

*Выводы.* Проведенные исследования позволяют заключить, что содержание лептина в сыворотке крови зависит от конституциональных особенностей. У лиц с эурипластическим соматотипом выявлены самые высокие значения содержания лептина по сравнению атлетиками и субатлетиками ( $p < 0,05$ ). Высокий уровень лептина у представительниц эурипластического соматотипа связан с максимальным развитием жирового компонента, что подтвердило исследование корреляции между содержанием этого гормона и толщиной жировых складок.

#### **Литература:**

1. *Мартыросов, Э. Г.* Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартыросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с.
2. *Микитюк, М. Р.* Уровень лептина и его связь с антропометрическими параметрами у больных акромегалией / М. Р. Микитюк // Ожирение и метаболизм. — 2014. — № 1. — С. 45–49.
3. *Stirban A., Negrean M.* Leptin decreases postprandially in people with type 2 dia-

## Участие мелатонина в фотопериодической регуляции физиологических функций у млекопитающих

Обухова Е. С.<sup>1</sup>, Брулер Е. С.<sup>1</sup>, Морозов А. В.<sup>2</sup>, Антонова Е. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет,

<sup>2</sup>Институт биологии Карельского научного центра РАН, Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр РАН, Петрозаводск

Среди здоровьесберегающих технологий выделяют медицинские, ориентированные на профилактику заболеваний и коррекцию физиологических функций. Раскрытие потенциальных и адаптационных возможностей организма с помощью направленного воздействия различных внешне-средовых факторов является одним из приоритетных направлений экологической и экстремальной медицины. По причине растущего светового загрязнения и освоения новых территорий, в том числе северных, поиск препаратов, увеличивающих адаптационные возможности организма, является перспективным.

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение влияния фотопериодических условий Северо-Запада России в сочетании с экзогенным мелатонином на антиоксидантную защиту органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и некоторые физиолого-биохимические параметры у сирийского хомяка (*Mesocricetus auratus*). Животные были рандомизированно разделены на 2 группы: контроль (12 ч свет:12 ч темнота; LD) и опыт (смоделированное освещение Республики Карелия (NL)). Каждая группа была разделена на 2 подгруппы: хомяки 1-й подгруппы получали с питьевой водой в ночное время мелатонин, 2-й — питьевую воду без мелатонина. Исследовали активность антиоксидантных ферментов, содержание восстановленного глутатиона и витаминов Е и А, уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных отделах ЖКТ, а также количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина в крови, динамику веса тела и кормопотребления в онтогенезе.

Нарушения циркадных и сезонных биоритмов, сопровождаемые снижением продукции мелатонина, ускоряют старение организма, сокращают продолжительность жизни и приводят к развитию различных патологических процессов. Полученные в результате нашего исследования данные свидетельствуют о более высоком уровне ПОЛ в тканях органов пищеварительной системы в NL световом режиме (весенне-летний период) по сравнению с контрольными животными (LD). Введение экзогенного мелатонина

в период длинного светового дня позволило подтвердить участие этого гормона в регуляции изученных физиологических функций. Установлено, что эффект мелатонина на активность антиоксидантных ферментов и содержание низкомолекулярных антиоксидантов в различных отделах ЖКТ, а также на динамику веса тела и кормопотребления зависел от светового режима и пола животных.

Исследования выполнены на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». *Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221–2017–0052), а также при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 18–34–00035 мол\_а).*

### **Исследование способности к выявлению разделительных признаков у приматов**

Подвигина Д. Н., Голубева И. Ю.

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

Визуальная обработка предполагает построение внутреннего представления внешнего мира, направленного на взаимодействие с ним [Sedda, Scarpina, 2012]. При этом индивидуумам необходимо извлекать информацию и о постоянстве окружающей среды и о ее изменяющихся свойствах. В сравнительном исследовании способности приматов, к выявлению значимой информации участвовали 22 ребенка 6–7 лет (д/с № 98) и 11 макак резус 3–16 лет на базе биоколлекции ФГБУН ИФ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России. Испытуемые должны были сформировать новый образ — подкрепляемый класс объектов — из предложенного алфавита стимулов, различавшихся по определенному признаку, а затем выявить этот признак в новом алфавите стимулов, содержащих больше информации. Приматы выполняли 9 заданий с разными информативными признаками.

Установлено, что макаки в любой последовательности первые разделительные признаки всегда искали долго, а последние находили сразу, в то время как для детей одни признаки были очевидными — «простыми», а другие требовали длительного поиска — «сложными». Среднее время реакции при выборе стимула у макак составило  $1,1 \pm 0,3$  с, у детей —  $4,2 \pm 0,9$  с, при этом у последних время коррелировало со сложностью признака, а у первых — нет. Вероятно, у обезьян длительный поиск связан с пониманием принципа решения заданий, а у детей — со сложностью самих признаков.

У детей выявлена линейная зависимость между временем опознания стимула и количеством информации, что указывает на инвариантное опознание образов. Отсутствие такой зависимости у макак может свидетельствовать об опознании по пространственным признакам [Глезер, 1993].

На стадии поиска признака (количество ошибок значительно не отличается от числа правильных ответов) дети тратили на выбор стимула больше времени, по сравнению со стадией признак найден (достигнут критерий обученности — 80 % правильных ответов). У макак разница во времени ответной реакции на разных стадиях обучения не отмечалась.

Для всех испытуемых было характерно достоверно более длительное время выбора при ошибочных ответах по сравнению с правильными, что можно объяснить ориентировочной реакцией на другой признак стимула и перепроверкой гипотезы. Однако, у детей указанная разница наблюдалась только на стадии признак найден, в то время как при поиске признака время выбора при верных и ошибочных ответах не различалось. У макак различия наблюдались независимо от стадии.

Обнаруженные факты позволяют предположить качественные различия процесса выявления разделительных признаков макаками и детьми. Макаки, по всей вероятности, ориентируясь преимущественно на пространственные характеристики, воспринимают общую структуру изображений, по мере повторения проб исключая несущественную информацию и выделяя «значимый гештальт» (разделительный признак). У детей вероятно в большей степени преобладал образный анализ, при этом происходил поиск тех образов, с которыми они уже знакомы, т.о. успешность в выявлении разделительных признаков зависела от накопленных знаний.

#### **Литература:**

1. Глезер В. Д. Зрение и мышление. — СПб: Наука, 1993. — 284 с.
2. Sedda A., Scarpina F. Dorsal and ventral streams across sensory modalities // Neuroscience Bulletin. — 2012. — V. 28 (3). — P. 291–300.

### **Участие различных механизмов во всасывании глюкозы в тонкой кишке крыс при сахарном диабете типа 2**

Полозов А. С.<sup>1</sup>, Груздков А. А.<sup>1</sup>, Грефнер Н. М.<sup>2</sup>, Савочкина Е. В.<sup>1</sup>,  
Алексеева А. С.<sup>1</sup>, Громова Л. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

Сахарный диабет наблюдается у значительной части взрослого населения нашей планеты. Считается, что в развитии сахарного диабета типа 2 большую роль играет тонкая кишка, в которой происходит повышенное

всасывание глюкозы за счет увеличения экспрессии транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в энтероцитах [1]. Однако вопрос о степени участия каждого из этих транспортеров в повышенном всасывании глюкозы при диабете типа 2 остаётся дискуссионным.

Цель исследования: в опытах на крысах в условиях, максимально близких к естественным, оценить всасывание глюкозы в тонкой кишке и содержание транспортеров SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов при экспериментальном диабете типа 2.

Материал и методы. Опыты проводили на 20 крысах Вистар (масса тела 180–200 г). Диабет типа 2 вызывали введением стрептозотоцина (в/б, 30 мг/кг) после содержания крыс в течение 2-х месяцев на высоко жировой диете. Всасывание глюкозы в тонкой кишке оценивали по скорости свободного потребления предварительно голодавшими (18–20 ч.) животными раствора глюкозы (20%) [2]. Содержание транспортеров SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов из тощей кишки определяли методами иммуногистохимии и конфокальной микроскопии [3].

Результаты. Через 3 недели после введения стрептозотоцина всасывание глюкозы у крыс повысилось ( $P < 0.01$ ), а в контроле (введение растворителя препарата) существенно не изменилось по сравнению с исходным уровнем (до введения). У крыс с диабетом наблюдалась обратная корреляция прироста всасывания глюкозы с уровнем гликемии, определённым у тех же животных в ходе теста на толерантность к глюкозе. При диабете у крыс была повышена по сравнению с контролем ( $P < 0.05$ ) масса слизистой оболочки в подвздошной кишке. Содержание SGLT1 в апикальной мембране усреднённого энтероцита (средний показатель вдоль ворсинки) в тощей кишке у крыс с диабетом увеличивалось, а GLUT2 — снижалось по сравнению с контролем ( $P < 0.05$ ).

Закключение. Повышение всасывания глюкозы в тонкой кишке при диабете типа 2 происходит за счёт увеличения содержания транспортера SGLT1 в энтероцитах, а также, возможно, за счёт повышения численности энтероцитов вследствие прироста в ней массы слизистой оболочки.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 18–015–00248.*

#### **Литература:**

1. Baud G., Raverdy V., Bonner C., Daoudi M. et al. F. // Surgery for Obesity and Related Diseases, Volume 12, Issue 6, 2016, P. 1206–1212.
2. Груздков А. А., Громова Л. В., Дмитриева Ю. В. и др. // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2015. 101 (6). С. 708–720.
3. Грефнер Н. М., Громова Л. В., Груздков А. А. и др. // Цитология. 2014. Т. 56. № 10. С. 749–757.

## **Влияние двигательной разгрузки задних конечностей в условиях 3-х и 7-дневного вывешивания на кинематику локомоторных движений крысы**

Попов А. А.<sup>1</sup>, Ляховецкий В. А.<sup>1,3</sup>, Меркульева Н. С.<sup>1,2,3</sup>, Баженова Е. Ю.<sup>1</sup>,  
Горский О. В.<sup>1,2,3</sup>, Мусиенко П. Е.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет,

<sup>3</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
им. академика А. М. Гранова Минздрава России,

<sup>4</sup>Клиника детской хирургии и ортопедии Института физиопульмонологии,  
Санкт-Петербург

В моделях двигательной разгрузки при вывешивании задних конечностей методом Новикова-Ильина в модификации Morey-Holton обнаруживаются признаки атрофии волокон скелетных мышц [Winiarski et al. 1987]. Целью нашего исследования было выявить динамику компенсаторных изменений опорно-двигательного аппарата для обеспечения локомоторной активности на 3-й и 7-й день двигательной разгрузки. Были проведены 2 серии опытов с 3-х дневным (HS-3, n=4) и 7-дневным (HS-7, n=4) вывешиванием соответственно. Исследовалась кинематика движений при ходьбе по treadбану, вычислялись изменения углов тазобедренного, коленного и голеностопного суставов, а также временных параметров цикла шага. В ходе анализа локомоторный цикл делился на фазу переноса и опоры. Во время переноса последовательно происходит сгибание (F) в трех основных суставах конечности и затем разгибание в коленном и голеностопном суставах (E1). Во время фазы опоры тазобедренный сустав монотонно разгибается, а в двух дистальных суставах происходит прогибание (подфаза E2), а потом разгибание (подфаза E3) [Шик М. Л., 1976]. У животных группы HS-7 было выявлено увеличение по сравнению с контролем амплитуды разгибания голеностопного сустава в фазе завершения опоры (E3). Схожие изменения обнаружены в группе HS-3 после 3-х дневного вывешивания. Однако в фазу завершения переноса (E1) у HS-7 животных было обнаружено обратное, по сравнению с 3-х дневным вывешиванием, изменение угла голеностопного сустава в виде тенденции к увеличению флексии. Также выявлена гиперэкстензионная установка коленных суставов в подфазе E1 и E3, которая была сходна с изменениями после 3-х дневного вывешивания. У HS-7 животных наблюдалось увеличение общей длительности шага, а также отдельно фазы опоры, при неизменности длительности фазы переноса. В группе HS-3, в дополнение, увеличивалась фаза переноса. Данные результаты показывают устойчивое развитие нарушений локомоторного контроля в группах 3-х

и 7-дневных вывешенных животных. Отсутствие экстензорной установки в голеностопном суставе в подфазе опоры E1 локомоторного цикла у HS-7 животных, наблюдавшееся после 3-х дневного вывешивания, может свидетельствовать, как о развитии компенсаторных спинальных механизмов к 7 дню, так и о влиянии прогрессирующей атрофии мышц экстензоров голени, неспособных в начале фазы опоры создать необходимую силу сокращения.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-29-01034-офи\_м и гранта президента РФ МД-1018.2017.7.*

#### **Литература:**

1. *Winiarski A. M., Roy R. R., Alford E. K., Chiang P. C., Edgerton V. R.* Mechanical properties of rat skeletal muscle after hind limb suspension // *Exp Neurol.* 1987 Jun;96(3):650–6
2. *Шук М.Л.* Управление наземной локомоцией млекопитающих животных // В кн.: Физиология движения. — Л. Наука, 1976. — С. 234–275.

### **Гидроуретическая и натрийуретическая функция почек у крыс с различным уровнем вазопрессина в крови в условиях активации и инактивации синтеза оксида азота**

Правикова П. Д., Иванова Л. Н.

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

Одним из главных регуляторов концентрирующей функции почки является нейрогипофизарный гормон вазопрессин (ВП), реализующий свой антидиуретический эффект путем увеличения водной проницаемости главных клеток эпителия собирательных трубок [1]. В последние годы значительное внимание уделяется роли местных, тканевых факторов в модуляции антидиуретического ответа, одним из таких агентов □ оксид азота (NO), который может взаимодействовать с вазопрессином и регулировать концентрирующую функцию почки [3]. Однако современные данные о вовлечении NO в осморегулирующий процесс во многом остаются противоречивыми и зависят от экспериментальной модели и методических подходов [2].

Исследовано влияние NO на концентрирующую функцию почки в условиях введения экзогенного донора NO, нитропрусида натрия (НПН, 0,075 мг/ 100 г массы) крысам WAG с нормальным уровнем эндогенного вазопрессина в крови. Было показано снижение скорости мочеотделения, а также снижение экскреции и экскреторной фракции натрия у крыс WAG на фоне введения НПН. Таким образом, можно предположить, что NO, модулируя антидиуретический эффект эндогенного вазопрессина, усиливает факультативную реабсорбцию воды и увеличивает реабсорбцию натрия. Это заключение согласуется с полученными на крысах WAG данными в ус-

ловиях блокады синтеза NO, L-NAME (N(омега)-нитро-L-аргинин метиловый эфир, 5мг/ 100 г массы), которые выявили снижение эффективности осмотического концентрирования: нарастание диуреза вследствие подавления реабсорбции осмотически свободной воды.

Чтобы определить, насколько значимым является наличие в крови эндогенного вазопрессина во влиянии NO на осморегулирующий процесс, были использованы вазопрессин-дефицитные крысы Brattleboro. В условиях введения экзогенного донора NO (НПН) у крыс Brattleboro на фоне уже имеющейся полиурии было зафиксировано снижение эффективности концентрирования мочи: увеличение скорости мочеотделения ввиду снижения реабсорбции осмотически свободной воды, а также натрийурез (возрастание клиренса осмотически связанной воды вследствие увеличения экскреции и экскреторной фракции натрия). Напротив, блокада синтеза NO (L-NAME) привела к развитию у крыс Brattleboro антидиуретической, а также антинатрийуретической реакции.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверных различиях в изменении концентрирующей функции почки крыс в условиях блокады и активации синтеза NO, причем определяющим фактором является наличие вазопрессина в крови животных. По-видимому, NO у крыс WAG приводит к модулированию гидроуретической функции через возможное влияние на факультативную реабсорбцию воды в главных клетках собирательной трубки, реализуемое на уровне сигнальных путей вазопрессина и оксида азота.

*Работа поддержана бюджетным финансированием по государственному заданию (проект № 0324–2016–0002) и РФФИ (проект № 17–04–01073).*

#### **Литература:**

1. *Agre P.* Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol.* — 2000. — Vol. 11- P. 764–77.
2. *Bouley R., Hasler U., Lu H. A., Nunes P., Brown D.* Bypassing vasopressin receptor signaling pathways in nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol.* Vol. 28- P. 266–278.
3. *Fock E. M., Lavrova E. A., Bachteeva V. T., Chernigovskaya E. V., Parnova R. G.* Nitric oxide inhibits arginine-vasotocin-induced increase of water osmotic permeability in frog urinary bladder. *Eur J Physiol.* — 2004. — 448: 197–203.

### **Влияние «принудительного бега» на формирование и заживление эрозий в желудке крыс, вызванных действием индометацина**

Пунин Ю. М., Комкова О. П., Ярушкина Н. И.

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

Стресс играет важную роль в поддержании физического здоровья. Прекодиционирующее действие слабого стрессора может уменьшать последу-

ющее негативное влияние сильного стрессора, вызывающего повреждение слизистой оболочки желудка [Filaretova et al, 2008]. Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, вносят вклад в гастропротективный эффект стрессорного прекондиционирования и способствуют заживлению повреждений слизистой оболочки желудка [Filaretova, 2017]. «Принудительный бег» в тредбане вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-адренортикальной системы, проявляющуюся в увеличении продукции глюкокортикоидных гормонов. Можно предположить, что бег в тредбане до или после предъявления ulcerогенного стимула будет уменьшать поражение слизистой оболочки желудка и/или способствовать заживлению повреждений. Задача исследования состояла в изучении влияния «принудительного бега» в тредбане на формирование и заживление эрозий в желудке, вызванных действием индометацина (ИМ).

Эксперименты проводили на крысах линии Sprague-Dawley весом 240–250 г. ИМ вводили подкожно в дозе 35 мг/кг предварительно голодавшим (24 ч) крысам. Продолжительность нахождения крыс в тредбане составляла 30 мин, скорость дорожки, которая была установлена горизонтально, — 25 см/сек (15 м/мин). В случае отказа от движения, возобновление бега стимулировали электрораздражением кожи током 0,2 мА. Первая группа крыс сначала (в течение 30 мин) бегала в тредбане (прекондиционирующее воздействие), затем через 1 ч после завершения бега крысам вводили ИМ. Второй группе крыс, наоборот, сначала вводили ИМ, затем, через 4 ч после инъекции, крыс помещали в тредбан и они бегали в течение 30 мин (посткондиционирующее воздействие). Контрольные животные не бегали, но также получали ИМ. Площадь поражения желудка и уровень кортикостерона в плазме оценивали через 4 ч (первая группа) или 24 ч (вторая группа) после введения ИМ. Эти временные точки были выбраны на основании полученных ранее результатов, согласно которым через 4 ч после введения ИМ происходит формирование эрозий в желудке, которые затем постепенно заживают в течение последующих 48 ч [Filaretova et al, 2011].

Введение ИМ через 4 ч вызывало образование эрозий в желудке, которые сохранялись и через 24 ч после введения ИМ. Принудительный бег в тредбане уменьшал площадь поражения слизистой оболочки желудка через 4 и 24 ч после инъекции по сравнению с соответствующими величинами у контрольных животных, которые находились в покое. Уменьшение площади повреждений в желудке, вызванное бегом в тредбане, сопровождалось повышением уровня кортикостерона в плазме крови.

Таким образом, бег в тредбане оказывает гастропротективное действие: он не только уменьшает формирование эрозий в желудке, вызванных действием ИМ, но и способствует их заживлению.

*Исследование поддержано грантом РФФ № 14–15–00790.*

### Литература:

1. *Filaretova L., Bagaeva T., Amagase K., Takeuchi K.* Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions // *Ann N Y Acad Sci.* 2008. V. 1148. P. 209–212.
2. *Filaretova L. P., Bagaeva T. R., Morozova O. Y., Zelena D.* The healing of NSAID-induced gastric lesion may be followed by small intestinal and cardiovascular side effects // *J Physiol Pharmacol.* 2011. V. 62. № 6. P. 619–25.
3. *Filaretova L.* Gastroprotective effect of stress preconditioning: involvement of glucocorticoids // *Curr Pharm Des.* 2017. V. 23. № 27. P. 3923–3927.

### Оценка размеров объектов в иллюзорном контексте детьми дошкольного и младшего школьного возраста

Романова-Африкантова Н.И.<sup>1</sup>, Карпинская В. Ю.<sup>1</sup>, Ляховецкий В. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный Университет,

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Исследования иллюзий зрительного восприятия не раз ставили вопрос о том, влияет ли модальность, в которой испытуемый оценивает иллюзорно искаженное изображение, на величину иллюзорного эффекта. Результаты сравнения моторных и вербальных оценок иллюзорного искажения при предъявлении иллюзий Понзо и Мюллер-Лайера показывали, что сенсомоторные ответы оказывались точнее устных [Проффит, Крим, 1999; Карпинская, Ляховецкий 2014].

Целью представляемой работы стало получение данных о наличии разницы в вербальной и сенсомоторной оценке отрезков, вписанных в иллюзии Понзо и Мюллер-Лайера, детьми дошкольного и младшего школьного возраста в сравнении со взрослыми.

Для реализации цели было специально создано программное обеспечение. Программа предъявляла испытуемым пары горизонтальных отрезков: контрольные отрезки с ровными засечками, отрезки, помещенные в иллюзию Понзо, и отрезки со стрелками и перьями (иллюзия Мюллера Лайера). В первой части эксперимента испытуемому была дана задача сделать отрезки равными, устно давая команды экспериментатору (больше/меньше), который мог управлять длинами отрезков, расположенных на экране. Во второй части эксперимента испытуемым ставилась задача провести указательным пальцем ведущей руки по отрезкам, а после их исчезновения воспроизвести эти же отрезки по памяти на белом экране. Сенсорный экран фиксировал касания и движения пальца. Испытуемые были разделены на три группы: взрослою(контрольную) и две экспериментальные: дошкольного и младшего школьного возраста.

*Результаты:* Существуют достоверные отличия в величине перцептивной иллюзии у детей дошкольного, младшего школьного возраста и взрос-

лых. Эти отличия, их размер и направление зависят от того, каким образом испытуемые дают оценку иллюзорно-измененным отрезкам.

Вербальная оценка иллюзий уменьшается у взрослых по сравнению с детьми, что согласуется с результатами прежних исследований, а величина иллюзии при моторной оценке зависит от вида иллюзии.

#### **Литература:**

1. *Aglioti S., DeSouza J.F., Goodale M.A.* Size-contrast illusions deceive the eye but not the hand. *Current Biology*, 1995,
2. *Karpinskaya V.J., Lyakhovetskii V.A.* The differences in the sensorimotor estimation of the Ponzo and Müller-Lyer illusions.
3. *Milner D., Goodale M.* Visual brain in action. Oxford: Oxford University Press; 1995

### **Особенности формирования суточной ритмики двигательной активности у крыс с генетически детерминированными нарушениями метаболизма кальция в клетке (крысы линии SHR)**

Руденко Е. Д., Ключева Н. З.

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

Исследования особенностей распределения двигательной активности в течение суток у крыс со спонтанной гипертензией (линии SHR) очень важны, так как такие животные являются одной из основных и перспективных моделей синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [1]. Для крыс линии SHR, характерен более высокий уровень двигательной активности, а также отличия в её распределении в соответствии с тёмным и светлым временем суток, чем для крыс линии WKY (их нормотензивный контроль) [2]. Однако, механизм возникновения таких отличий и возможные молекулярные и клеточные процессы, в нём участвующие, остаются неясными. Поэтому мы провели соответствующие исследования на крысах обеих линий. Для оценки уровня двигательной активности был разработан и использован специальный биотелеметрический комплекс (БТК), где поддерживались постоянными температура (20° C) и световой период (с 10:00 до 22:00). Животные содержались в клетках по одному. Двигательная активность крыс регистрировалась методом телеметрии с использованием оптических датчиков барьерного типа по бокам клеток, и они фиксировали прерывание луча при перемещении крысы из одной части клетки в другую. Датчики были жёстко закреплены с наружной стороны клетки, стенки которой были выполнены из металлической сетки с ячейкой в 1 см<sup>2</sup>, высота их расположения и чувствительность были рассчитаны таким образом, чтобы фиксировать перемещение корпуса животного, по возможности исключая ложные срабатывания. Сигналы от всех датчиков собирались аппаратно

и обрабатывались на компьютере. Данные были усреднены по интервалам в 1 час и обработаны статистически в соответствии с t-критерием Стьюдента. Было проведено две серии опытов, каждая из которых длилась трое суток и включала в себя регистрацию двигательной активности у двух пар испытуемых животных (две крысы линии SHR и две — WKY). Кормушка и поилка в каждой клетке были рассчитаны таким образом, чтобы запаса в них хватало более, чем на три дня, чтобы эксперимент проводился непрерывно.

Мы обнаружили, что крысы линии SHR в световой период в среднем в несколько раз более подвижны, чем крысы линии WKY. В темновой период эта тенденция была менее выражена. При сравнении распределения двигательной активности в дневное и ночное время у крыс линии SHR оказалось, что суммарный уровень активности у них одинаково высок как в тёмное, так и в светлое время суток, в отличие от крыс линии WKY. В основе таких различий могут лежать характерные для крыс линии SHR генетически детерминированные нарушения обмена кальция в клетке, проявляющиеся в изменении структуры и функционирования кальциевых каналов разных типов [3], приводящие к перегрузке цитозоля клеток несвязанными ионами  $Ca^{2+}$ , которые отсутствуют у крыс линии WKY. Это позволяет утверждать, что исследования на крысах линии SHR могут выявить неизвестные ранее молекулярные механизмы патогенеза СДВГ, действующие в структурах ЦНС.

#### **Литература:**

1. *Sagvolden T. et al.* The spontaneously hypertensive rat model of ADHD—the importance of selecting the appropriate reference strain // *Neuropharmacology*. — 2009. — Т. 57. — №. 7–8. — С. 619–626.
2. *Hsieh Y.L., Yang C.C.* Age-series characteristics of locomotor activities in spontaneously hypertensive rats: a comparison with the Wistar-Kyoto strain // *Physiology & behavior*. — 2008. — Т. 93. — №. 4–5. — С. 777–782.
3. *Li D. et al.* Abnormal intracellular calcium homeostasis in sympathetic neurons from young prehypertensive rats // *Hypertension*. — 2012. — С. HYPERTENSIONAHA.111.186460.

### **Применение методов машинного обучения для постобработки физиологических сигналов**

Рудыч П. Д.

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Институт вычислительных технологий СО РАН, Новосибирск

С развитием технологий физиологические эксперименты становятся всё более сложными, и к ним предъявляются всё более сложные требования, в том числе такие, как временная и стимульная рандомизация, а также уровень внешних артефактов. При этом и сложность экспериментального

оборудования также возрастает, и это делает затруднительным контроль качества данных не только во время эксперимента, но и в процессе ручной постобработки. Развитие математического аппарата вносит дополнительный эффект и в итоге приводит к всё большему использованию экспертной оценки как единственному критерию качества, а большой объем данных делает эту оценку крайне трудоемкой. В качестве примера можно привести чистку электроэнцефалографических данных от временных артефактов и шумовых компонент выделенных ICA-методом. Ситуация еще более осложняется, когда в эксперименте необходимо использовать обратную связь реального времени, что используется в протоколах biofeedback или close-loop-stimulation.

Эффективным методом решения таких задач может быть автоматизация постобработки данных с использованием компьютерных сверточных сетей. Однако применение данных технологий для обработки физиологических данных всё еще находится на уровне протоколов, вручную написанных для каждого конкретного эксперимента и, как правило, недоступных для использования и адаптации другими командами.

В данном постере мы рассмотрим несколько примеров эффективного применения методов машинного обучения, примененных к физиологическим данным реальных экспериментов и рассмотрим возможные схемы адаптации протоколов под конечную постановку эксперимента. Среди прочих примеров будут рассмотрены примеры оценки и предсказания динамики временных рядов и экспертного распознавания графических изображений. Целью презентации данной работы является поиск оптимальных вариантов межкомандного взаимодействия.

### **Всасывание глюкозы в тонкой кишке крыс при хроническом стрессе**

Савочкина Е. В.<sup>1</sup>, Грефнер Н. М.<sup>2</sup>, Полозов А. С.<sup>1</sup>, Груздков А. А.<sup>1</sup>,  
Алексеева А. С.<sup>1</sup>, Дмитриева Ю. В.<sup>1</sup>, Громова Л. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

Стресс оказывает существенное влияние на энергетический метаболизм, в том числе на всасывание глюкозы в тонкой кишке [1, 3–5]. Важным этапом, определяющим скорость всасывания глюкозы из полости тонкой кишки в кровоток, является перенос глюкозы через апикальную мембрану энтероцитов [1, 3, 4]. Согласно современным представлениям в этот процесс вовлечены два транспортера: Na<sup>+</sup>-зависимый транспортер SGLT1 и транспортер облегченной диффузии GLUT2 [1, 3–5]. Последний встраивается в апикальную мембрану энтероцитов, как правило, при высоких углевод-

ных нагрузках. Вместе с тем реакция системы всасывания глюкозы в тонкой кишке на стресс (острый и хронический), как по характеру ответа, так и по вовлечению в этот ответ транспортёров глюкозы SGLT1 и GLUT2, остаётся недостаточно ясной.

**Цель.** В опытах на крысах оценить влияние хронического стресса, вызванного их иммобилизацией на холоде и в отсутствие холода, на всасывание глюкозы в тонкой кишке и содержание транспортёров глюкозы SGLT1, GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов.

**Материалы и методы.** Крысы (Вистар, самцы) ежедневно в течение трёх часов подвергались умеренной иммобилизации при комнатной (20–22 °С) или пониженной температуре (5–6 °С). Через 3, 10 и 16 дней опыта у животных оценивалось всасывание глюкозы в тонкой кишке по скорости свободного потребления голодавшими крысами раствора глюкозы (200 г/л) [2]. Кроме того, при тех же сроках у части животных после их декапитации отбирались пробы ткани из тощей кишки для определения в них содержания транспортеров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов с использованием иммуногистохимии и конфокальной микроскопии.

**Результаты.** Иммобилизация крыс при температуре +20–22°С вызывала повышение на 8% ( $P < 0,05$ ) всасывания глюкозы в тонкой кишке через 3 дня после начала воздействия по сравнению с контролем (в отсутствие иммобилизации). Это повышение сопровождалось увеличением содержания транспортёра SGLT1 и тенденцией к увеличению содержания транспортёра GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов тощей кишки. Через 10 и 16 дней после начала воздействия наблюдалась нормализация этих показателей. В случае иммобилизации крыс при температуре +5–6°С всасывание глюкозы повышалось на 28% ( $P < 0,05$ ) через 3 дня воздействия и сохранялось на этом уровне через 10 и 16 дней. При этом повышалось содержание транспортёра SGLT1 и наблюдалась тенденция к увеличению содержания транспортёра GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов тощей кишки.

**Выводы.** На экспериментальной модели крыс показано, что адаптация системы всасывания глюкозы и транспортёров глюкозы SGLT1 и GLUT2 в апикальной мембране энтероцитов тонкой кишки к хроническому стрессорному воздействию зависит от степени его тяжести.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64).*

#### **Литература:**

1. Громова Л. В., Дмитриева Ю. В., Грефнер Н. М. и др. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2018. Том 104, № 7. С. 797–806.
2. Груздков А. А., Громова Л. В., Дмитриева Ю. В., Алексеева А. С. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2015. Том 101, № 6. С. 708–720.

3. Boudry G., Cheeseman C.I., Perdue M.H. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 292, № 2. P. 850–861.
4. Shepherd E.J., Helliwell P.A., Mace E.L. et al. J. Physiol. 2004. Vol. 560, № 1. P. 281–290.
5. Toyoda A., Iio W., Matsukawa N. et al. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 2015. Vol. 61, № 3. P. 280–284.

## **Исследование уровня умственного развития у пятиклассников с различными типами полушарного доминирования**

Садовников А. С., Кондратьева О. Г.

Башкирский государственный университет, Уфа

Физиологические основы функционирования психики, зависимость психических явлений от физиологических процессов является центральной проблемой исследования специалистов. В исследовании приняли участие 98 обучающихся в пятых классах школ г. Уфы, среди них 51 девочка и 47 мальчиков. Для определения полушарного доминирования был использован тест Н. М. Тимченко, исследование уровня умственного развития применили методику «Групповой интеллектуальный тест» (ГИТ). Групповой интеллектуальный тест используется для диагностики умственного развития и является многоцелевым критериально-ориентированным тестом. Этот способ диагностики умственного развития был разработан словацким психологом Дж. Ваной. Коллектив авторов в составе М. К. Акимовой, Е. М. Борисовой, В. Т. Козловой и Г. П. Логиновой под руководством доктора психологических наук К. М. Гуревича перевел и адаптировал тест для русской выборки. Тест содержит семь субтестов: «Исполнение инструкций», «Арифметические задачи», «Дополнение предложений», «Определение сходства и различия понятий», «Числовые ряды», «Установление аналогий», «Символы».

Правополушарное доминирование определено у 13 обучающихся (13,72% от общей выборки), левополушарное доминирование — у 85 респондентов (соответственно 86,28%). Низкий уровень умственного развития выявлен у 40 (40,81%), возрастная норма — у 35 (35,71%) и высокий уровень — у 23 (23,48%) пятиклассников. Среди пятиклассников с правополушарным доминированием низкий уровень умственного развития определяется у 3 (23,07% от числа респондентов в группе); возрастная норма — у 6 (47,17% соответственно); высокий уровень — у 4 (30,76%). Среди пятиклассников с левополушарным доминированием низкий уровень умственного развития определяется у 37 (43,52% от числа респондентов в группе); возрастная норма — у 29 (32,96% соответственно); высокий уровень — у 19 (22,37%). Средние значения и стандартные отклонения ( $M+m$ ) уровня умственного развития в группе правополушарных подростков

97,16+20,15, в группе левополушарных — 78,58+25,57. Данные показатели статистически достоверны (критерий Стьюдента,  $p=0,017$ ).

Анализ полученных данных позволяет сделать следующие выводы: в выборке преобладают обучающиеся с левополушарным доминированием. Низкий уровень умственного развития определяется чаще у левополушарных пятиклассников, чем у правополушарных — 43,52% и 23,07%, соответственно. Возрастная норма уровня умственного развития определяется у 46,17% правополушарных и у 34,11% левополушарных пятиклассников. Высокий уровень выявлен у 30,76% правополушарных и у 22,37% левополушарных пятиклассников.

Таким образом, установлено, что уровень умственного развития у правополушарных пятиклассников достоверно выше, чем в группе левополушарных.

#### **Литература:**

1. *Акимова М.К., Борисова Е.М., Гуревич К.М., Козлова В.Т., Логинова Г.П.* Руководство к применению группового интеллектуального теста (ГИТ) для младших подростков. — Обнинск, 1993.
2. *Овчарова Р.В.* Справочная книга школьного психолога. — М.: «Просвещение», «Учебная литература», 1996. — 352 с.

### **Исследование морфоструктурных изменений миокарда и показателей электрокардиограммы крыс под влиянием препарата «Дофамин»**

Садртдинова И. И., Хисматуллина З. Р., Сайранова Э. И.

Башкирский Государственный Университет, Уфа

Дофамин играет ключевую роль в функционировании известных систем организма — в дофаминергической и в сердечно-сосудистой. Так как у крыс линии WAG/Rij имеются нарушения в дофаминергической системе мозга, влияющие на другие системы организма, целью нашего исследования стало изучение морфоструктурных особенностей миокарда крыс при однократном и длительном введении препарата «Дофамин» (контроль, опыт I, опыт II). Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс линии WAG/Rij ( $n=27$ ,  $m=280-310$  г). В хроническом эксперименте (Опыт I) дофамин вводили внутривентрикулярно из расчета 10 мкг/кг на протяжении 2-х недель 3 раза в день. В остром (Опыт II) эксперименте животным однократно вводили дофамин в той же дозе. Декапитацию проводили под эфирным наркозом. Парафиновые срезы (10 мкм) окрашивали по методу Ван-Гизона, гематоксилин-эозином и гематоксилин Маллори.

Гистологические исследования показали, что через час и сутки после однократного введения дофамина в миокарде крыс линии WAG/Rij структура кардиомиоцитов и поперечная исчерченность миофибрилл была сохранена.

Были выявлены незначительные изменения, выражающиеся в местном васкулите. Через месяц после однократного введения дофамина поперечная исчерченность сердечных клеток исчезала из-за наличия признаков Ценкеровского распада кардиомиоцитов вследствие лизиса и распада миофибрилл. Вокруг сосудов наблюдалась периваскулярно-воспалительно-клеточная инфильтрация. В результате хронического эксперимента определялись признаки нарушения структуры кардиомиоцитов, которые несут мозаичный характер. Присутствует перинуклеарный отек клеток, выраженный склероз кровеносных сосудов и интерстиция, что являются необратимыми деструктивными патоморфологическими признаками, которые могут привести к сердечной недостаточности.

Морфометрическое исследование показало, что толщина стенок правого и левого желудочков сердца крыс линии WAG/Rij после однократного введения дофамина спустя час и сутки соответствовала норме. Через 1 месяц после инъекции дофамина показатели толщины стенок правого и левого желудочка увеличились. Длительное введение дофамина привело к утолщению стенок правого и левого, что, возможно, спровоцировано склерозом крупных сосудов и гидропической дистрофией.

Частота сердечных сокращений составила  $191,36 \pm 0,02$  ударов в минуту (у/м), что соответствует норме. При анализе изменений частоты сердечных сокращений у животных первой экспериментальной группы наблюдались схожие показатели ЧСС, равное  $186,12 \pm 2,57$  у/мин. Результаты анализа показателей ЭКГ в I подгруппе Опыта II составило  $184,76 \pm 2,52$  ударов в минуту. Во II подгруппе коэффициент ЧСС равен  $136,16 \pm 2,78^*$  (\* — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )). В последней подгруппе, анализ ЭКГ которого снимали через месяц после однократного введения, результаты были равны  $175,34 \pm 2,65^*$  (\* — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )). У животных экспериментальных групп отмечались изменения на ЭКГ, характерные для ишемического повреждения миокарда, которые коррелировались с дозой введенного препарата «Дофамин».

Таким образом, установлено, что изменения структуры миокарда при многократном подкожном введении дофамина необратимы. Данные изменения нашли подтверждение в электрокардиографических и морфологических исследованиях.

## **Структура пациентов хирургического профиля с острыми язвами желудочно-кишечного тракта в условиях многопрофильного стационара**

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

Диагностика, лечение и профилактика острых язв желудочно-кишечного тракта является актуальной проблемой хирургической гастроэнтерологии.

В результате проведенного анализа клинического материала определена структура пациентов хирургического профиля с острыми язвами желудочно-кишечного тракта в условиях многопрофильного стационара. Проанализированы результаты лечения 284 пациентов с острыми язвами желудочно-кишечного тракта, находившихся на лечении в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга с 2010 по 2016 гг. Преимущественно это были пациенты, госпитализированные в хирургические отделения с подозрениями на острую хирургической патологию, а также с травмами. Среди этих пациентов мужчин было 58,5%. Средний возраст мужчин был 51,4 года, женщин — 65,2 года. При этом среди мужчин в абсолютных цифрах преобладали больные молодого возраста, а среди женщин старческого. Наличие большого количества мужчин молодого возраста в данной группе больных, вероятно, связано с образом жизни.

Анализ этиологии и предрасполагающих факторов выявил, что у 8,5% больных были острые язвы, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами (НСПВП). Примерно в 50% случаев не удалось установить этиологические и предрасполагающие фоновые факторы или был установлен смешанный патогенез. Отчасти это могло быть связано с плохим сбором анамнеза у ретроспективной группы больных или с объективными трудностями диагностики. На фоне сердечно-сосудистых заболеваний острые язвы развивались у 27,4% больных. Интоксикация являлась третьей по частоте вероятной причиной развития острых язв — 6,7%.

В 274-х случаях (96,5%) язвы носили осложненный характер. Среди больных с осложненными язвами в 95,2% случаев язвы осложнились кровотечениями, в 4,8% — перфорациями. Среди больных с кровотечениями в 31% случаев была легкая степень кровопотери, у 33% — средняя и у 36% тяжелая степень кровопотери (по А. И. Горбашко, 1974 г.). У 11,9% больных был отмечен геморрагический шок.

Язвы располагались преимущественно в желудке (57,7%) и двенадцатиперстной кишке (23,6%), в области пилородуоденальной зоны язвы располагались в 8,5% случаев. Невысокий процент диагностики язв тонкой кишки, вероятно, связан с трудностью диагностики данной патологии, а также отсутствием капсульной эндоскопии.

Большинство больных (60,2%) лечились консервативно, у 12,3% больных предпринято оперативное лечение, у 27,5% больных был выполнен эндоскопических гемостаз. Следует отметить, что у 22 пациентов (7,8%) имелись язвы в анамнезе.

Таким образом, у данной категории больных преобладало язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Язвы носили преимущественно осложненное течение: в основном кровотечение, реже перфорация. К предрасполагающим факторам (факторы риска, фон) можно отнести наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, прием НСПВС, интоксикации, а также возраст старше 75 лет (у женщин) и наличие язв в анамнезе.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14–15–00790).*

### **Пороги восприятия звуковых стимулов с отсроченным началом движения**

Семенова В. В., Шестопалова Л. Б., Петропавловская Е. А., Никитин Н. И.

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

В психофизическом эксперименте исследовалась различительная способность слуховой системы человека относительно движущихся звуковых стимулов. Взрослые испытуемые с нормальным слухом ( $N=13$ ) выполняли задачу по процедуре «да/нет», выбирая одно из двух направлений движения звукового стимула. Движение создавалось за счет линейного нарастания междушумной задержки по времени ( $\Delta T$ ). Звуковые сигналы состояли из двух фрагментов: сначала стимул был неподвижным (в течение 1000 мс) и располагался по центру головы, затем перемещался от центра головы в сторону правого или левого уха. Были использованы 7 скоростей движения звука (80, 120, 160, 200, 240, 320, 480 град/с), для каждой из которых получали индивидуальные психометрические кривые, используя  $\Delta T$  в качестве зависимой переменной. Получены зависимости минимального различимого угла смещения звука от скорости стимула. При помощи линейной регрессии по индивидуальным и групповым данным были оценены временное окно, характеризующее пространственные функции слухового интегратора, а также минимальный различимый угол смещения звука ( $3,8 \pm 0,3$  град).

## Влияние пробиотических и аутопробиотических энтерококков на пищеварительную функцию кишечника при с экспериментальном дисбиозе у крыс

Сепп А. Л.<sup>1,2</sup>, Дмитриева Ю. В.<sup>1</sup>, Алексеева А. С.<sup>1</sup>, Ермоленко Е. И.<sup>3</sup>,  
Громова Л. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская Государственная Академия ветеринарной медицины,

<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

В последнее время в качестве перспективных средств для лечения и профилактики кишечных дисбиозов у человека и животных все чаще рассматриваются аутопробиотики, содержащие полезные штаммы собственной микробиоты кишечника. В связи с этим весьма актуальны исследования, направленные на сопоставление эффективности различных пробиотиков и аутопробиотиков в отношении восстановления микробиоты и пищеварительной функции кишечника, нарушенных вследствие дисбиоза.

Цель: сопоставить эффекты аутопробиотических и пробиотических энтерококков на пищеварительные ферменты кишечника на модели экспериментального дисбиоза у крыс.

Материалы и методы. В двух опытных группах (O1, O2) и в контрольной группе 1 (K1) крысам (Вистар, самцы, масса тела 200–250 г) в течение 3 дней ежедневно в/ж вводили ампициллин и метронидазол (15 и 10 мг на животное) с целью провокации кишечного дисбиоза. Затем в группе O1 животным в течение 4 дней вводили аутопробиотические энтерококки (12 штаммов индигенных *Enterococcus faecium*), в группе O2 — пробиотические энтерококки (*Enterococcus faecium* L3), а в группе K1 — фосфатный буфер. В контрольной группе 2 (K0) крысам после введение воды в течение 3 дней, затем в течение 4 дней вводили фосфатный буфер. В ходе эксперимента у крыс всех групп отбирали пробы фекалий для исследования микробиоты бактериологическим анализом и методом ПЦР в режиме реального времени. В конце опытов после декапитации крыс отбирали пробы слизистой оболочки и химуса из различных отделов кишечника для биохимического определения в них активности кишечных пищеварительных ферментов.

Результаты. В конце экспериментального периода у крыс, получавших пробиотические и аутопробиотические энтерококки, в микробиоте уменьшилась популяция оппортунистических энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*) по сравнению с контролем K1. По сравнению с пробиотиком действие аутопробиотиков было более выраженным в отношении восстановления содержания в микробиоте *Bifidobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и *E. coli* до уровня, наблюдавшегося в контроле K0. После введения ауто-

пробиотиков уменьшилась масса химуса, а после введения пробиотика увеличилась масса слизистой оболочки по сравнению с контролем К0. Под влиянием пробиотика в тонкой кишке повысились активности щелочной фосфатазы, аминопептидазы N, мальтазы и лактазы по сравнению с контролем К0. В случае аутопробиотика активность аминопептидазы N в тонкой кишке была снижена, а лактазы — повышена по сравнению с контролем К0.

Закключение. Аутопробиотические энтерококки (12 штаммов *E. faecium*) более эффективны, чем пробиотические (*E. faecium* L3) при коррекции кишечной микробиоты и активности ряда ключевых кишечных пищеварительных ферментов после экспериментального дисбиоза у крыс. Результаты исследования могут быть полезны в клинике в плане разработки новых пробиотических препаратов на основе аутопробиотических бактерий для лечения и профилактики кишечных дисбиозов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013–2020 годы (ГП-14, раздел 64) и гранта РФФИ № 16–15–10085.*

### **Дифференцированные реакции нейронов продолговатого мозга крысы на висцеральные и соматические болевые сигналы**

Сиваченко И. Б.<sup>1</sup>, Соколов А. Ю.<sup>1,2</sup>, Любашина О. А.<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 Минздрава России, Санкт-Петербург

Выяснение малоизученных к настоящему времени супраспинальных механизмов, обеспечивающих селективный контроль висцеральной и соматической ноцицепции, является одним из необходимых условий для успешной разработки дифференцированных, т. е. более эффективных, методов лечения висцеральных и соматических болевых синдромов. Известно, что первым супраспинальным образованием, получающим ноцицептивную информацию от разных органов и тканей, является вентролатеральная ретикулярная область продолговатого мозга (ВЛРО). Целью наших экспериментов являлось изучение особенностей реакций нейронов этой бульбарной области на предъявление висцеральных и соматических болевых стимулов.

Работа выполнена на анестезированных уретаном (1,5 г/кг, в/б) самцах крыс линии Вистар. Для внеклеточной регистрации активности нейронов продолговатого мозга использовали вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1 мкм и сопротивлением 12 Мом («World Precision Instruments», США). В качестве висцеральной болевой стимуляции при-

меняли растяжение колоректальной области толстой кишки с помощью раздуваемого воздухом (до давления 80 мм.рт.ст.) резинового баллона. Соматическое болевое раздражение состояло в сильном сдавливании хвоста зажимом с фиксированным расстоянием между браншами. Мониторинг активности нейронов производили параллельно с регистрацией дыхания и системного артериального давления (АД) через соединенные с полупроводниковыми датчиками трахеостомическую трубку и канюлю, установленную в бедренной артерии, соответственно. Запись осуществляли на трехминутном интервале — 1 мин до, 1 мин во время и 1 мин после висцеральной или соматической стимуляции. Сигналы нейрональной активности, дыхания и гемодинамики после усиления подавали на вход аналого-цифрового преобразователя, визуализировали в режиме реального времени, сохраняли и обрабатывали off-line с помощью программы Spike 2 (CED, Великобритания). Графическое оформление и статистический анализ результатов производили с помощью программного пакета Origin 2015 («OriginLab Corp», США) с применением непараметрических тестов.

В ВЛРО продолговатого мозга были выявлены три популяции нейронов: 1) возбуждающиеся только при висцеральной болевой стимуляции (32% зарегистрированных), 2) отвечающие только на соматический болевой сигнал (44%) и 3) реагирующие возбуждением на оба вида раздражения (24%). Эти популяции различались между собой по характеристикам не только вызванной, но и фоновой импульсной активности. При этом предъявление висцерального болевого раздражения преимущественно сопровождалось уменьшением частоты дыхания в среднем на  $3,5 \pm 0,5$  цикл/мин и снижением системного АД на  $10,3 \pm 0,9$  ммHg, тогда как при соматической болевой стимуляции наблюдалось учащение дыхания на  $4,9 \pm 1,4$  цикл/мин и повышение АД на  $6,8 \pm 0,7$  ммHg.

Полученные данные свидетельствуют, что изученная область продолговатого мозга содержит функционально различные висцеральные и соматические ноцицептивные нейроны, которые могут быть связаны с начальными этапами селективного супраспинального процессинга висцеральных и соматических болевых сигналов и быть вовлечены в реализацию специфичных для разных видов боли респираторных и кардиоваскулярных рефлекторных реакций бульбарного уровня. В свою очередь, локализованные в этой же зоне общие ноцицептивные нейроны могут обеспечивать процессы конвергентной трансмиссии болевых потоков от внутренних органов и поверхностных тканей тела к вышележащим структурам мозга.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-015-00055).*

## Нейропротекторный эффект CGRP в условиях эксайтотоксичности в нейронах коры мозга крыс

Ситникова В. С., Абушик П. А.

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

Известно, что гиперактивация рецепторов глутамата в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний, нарушающих нормальную физиологию ЦНС млекопитающих. В связи с этим, изучение механизмов эксайтотоксичности и поиск внутриклеточных мишеней и потенциальных нейропротекторов является важным не только с точки зрения фундаментальной науки, но и практической медицины. На сегодняшний день показано, что в качестве нейропротекторной мишени может быть рассмотрена эндогенная активация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который способен запускать в клетках ЦНС нейропротекторные сигнальные каскады [1]. Изменение концентрации цАМФ внутри клетки влияет на активацию протеинкиназы А (РКА), а сопутствующее этому увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  активирует другие протеинкиназы — протеинкиназу С (РКС) и кальмодулин-зависимую протеинкиназу II типа (СаМКII) [1, 2]. В связи с этим цель исследования состояла в изучении возможного нейропротекторного действия CGRP, как эндогенного активатора аденилатциклазы и соответственно, цАМФ, против нейродегенеративного действия эндогенных агонистов рецепторов глутамата. В клетках первичной культуры коры мозга крыс было исследовано влияние CGRP на изменение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , мембранного потенциала митохондрий ( $\varphi_{\text{mit}}$ ) и на выживаемость нейронов при нейротоксическом стрессе, вызванном глутаматом (Glu) или гомоцистеином (НСУ).

Флуориметрическая регистрация внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  с помощью зонда fluo-3 и анализ изменения  $\varphi_{\text{mit}}$  с помощью флуориметрического зонда родамин-123 показали, что в нейронах первичной культуры коры при кратковременной (2–6 мин) активации глутаматэргических рецепторов возбуждающей аминокислотой Glu (100 мкМ) и НСУ (100 мкМ) CGRP (1 мкМ) способен достоверно снижать внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  сигнал и восстанавливать митохондриальную регуляцию, понижая уровень  $\varphi_{\text{mit}}$ . Витальный экспресс-тест, выявляющий проценты выживших, апоптотических и некротических клеток в экспериментах на исследуемых культурах показал достоверное повышение уровня выживших нейронов при 24 часовой инкубации CGRP (1 мкМ) при нейротоксическом стрессе, вызванном Glu (100 мкМ) и НСУ (100–500 мкМ). С использованием ингибитора РКА (1 мкМ), блокатора РКС (хелеритрин 0,6 мкМ) или блокатора СаМКII (KN93 3 мкМ)

удалось определить, что нейропротерный эффект CGRP (1 мкМ) в нейронах коры мозга крыс реализуется за счет включения следующих вторичных сигнальных посредников: PKA и CaMKII.

Таким образом, можно говорить о том, что CGRP способен оказывать нейропротекторный эффект против нейродегенерации, вызываемой гиперактивацией рецепторов глутамата нейронов коры мозга крыс *in vitro*.

*Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00653 и Стипендией Президента РФ.*

#### **Литература:**

1. Иванова М. А., Ситникова В. С., Карелина Т. В., Сибаров Д. А., Абушик П. А., Антонов С. М. Нейропротекторный эффект форсколина и его влияние на митохондриальную дисфункцию в нейронах первичной культуры мозжечка крыс. Российский физиологический журнал, 2018; 104 (6):659–664.
2. Bernard O *et al.* Antiapoptotic effect of heterozygously expressed mutant RI (Ala336→Asp) subunit of cAMP kinase I in a rat leukemia cell line. J Biol Chem, 1993; 268(11):8332–8340.

### **Возрастные особенности пространственной организации фоновой биоэлектрической активности мозга**

Станкова Е. П.<sup>1</sup>, Кручинина О. В.<sup>1,2</sup>, Толкачева Д. С.<sup>2</sup>, Гальперина Е. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург

С возрастом в норме изменяются не только частотные характеристики и спектральные особенности ЭЭГ, но также взаимодействия дистантно разобщенных церебральных структур, при этом степень пространственной синхронизации повышается [Цицерошин, Шеповальников, 2009, Кручинина и др, 2014]. Однако, нормативной возрастной базы для данного показателя до сих пор не существует. Целью настоящего исследования было изучение возрастных особенностей пространственной организации биоэлектрической активности мозга в фоне в широком возрастном диапазоне.

Было обследовано более 300 испытуемых обоего пола в возрасте от 3 до 33 лет. Электроэнцефалограмму регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами от 16 стандартных отведений. Оценку особенностей пространственной организации биоэлектрической активности мозга производили с использованием метода «Объемов» (Барвинок, Рожков, 1992). Данный метод на основании матрицы кросскорреляций позволяет интегрально оценить степень пространственно-временной синхронизации сигналов, зарегистрированных от всех 16 исследуемых отведений.

Результаты исследования демонстрируют достоверное увеличение степени пространственной синхронизации биопотенциалов мозга с увеличением возраста испытуемых от 3 до 20 лет. В возрасте около 20 лет степень согласованности локальных ЭЭГ-сигналов достигает уровня взрослого возраста и выходит на плато. Дисперсионный анализ позволил выявить достоверные отличия степени пространственной синхронизации биопотенциалов мозга у лиц детского (3–11 лет (жен.), 3–12 лет (муж.)), подросткового (11–15 лет (жен.), 12–16 лет (муж.)), юношеского (15–21 год (жен.), 16–22 года (муж.)) и первого взрослого возраста (21–35 лет (жен.), 22–35 лет (муж.)), значение F-критерия = 51,4,  $p < 0,0001$ . Изученные особенности пространственной организации фоновой биоэлектрической активности мозга в группах юношеского и первого взрослого возраста достоверно не различались, однако отличались от всех остальных возрастов. Данные об отсутствии различий в юношеском и первом взрослом возрасте также подтверждают вывод о формировании «взрослого» типа пространственной организации биопотенциалов к 20 годам, т.е. в юношеском возрасте. Описанная тенденция увеличения уровня пространственной синхронизации биопотенциалов с возрастом прослеживается также отдельно в группе мужчин и женщин. Однако в целом по выборке, женщины имеют достоверно более высокий уровень синхронизации ЭЭГ-сигналов, зарегистрированных от 16 отведений, значение F-критерия = 4,4,  $p < 0,05$ .

Таким образом, проведенное исследование показало, что как у мужчин, так и у женщин, степень пространственно-временной синхронизации ЭЭГ-сигналов, зарегистрированных от локальных корковых увеличивается с возрастом, достигая взрослого уровня примерно к 20 годам.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 18–313–00169.*

### **Изменение активности глутаматных рецепторов в мозге крыс, подвергавшихся действию гипоксии в различные периоды пренатального онтогенеза**

Стратилов В. А., Ветровой О. В., Тюлькова Е. И.

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

Проблема пренатальной гипоксии и ее отдаленных последствий является чрезвычайно актуальной с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний. В период постнатального развития мозга потомства самок, подвергавшихся гипоксическим воздействиям в различные сроки беременности, развиваются длительные биохимические изменения, в частности нарушения сигнальной трансдукции. Целью исследования было определить степень изменения уровня экспрессии mGluR1 и mGluR5 ре-

цепторов в постнатальном онтогенезе крыс, рожденных от самок, переживших гипоксические воздействия на 14–16 сутки беременности. Настоящее исследование демонстрирует гиперэкспрессию mGluR1 и mGluR5 рецепторов глутамата во втором и пятом слоях коры головного мозга крыс, и в поле CA1 гиппокампа в возрасте 2 недель, 3 месяцев и 18 месяцев. Известно, что стимуляция mGluR рецепторов инициирует различные сигнальные пути, в том числе фосфолипаза С-зависимое, инозитолтрифосфат-опосредованное высвобождение  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикула. Глутамат вызывает опосредованный гидролиз полифосфоинозитидов в клетках мозга в результате активации метаботропных глутаматных рецепторов. Ранее была показана модификация фосфоинозитидной системы, в том числе усиление гидролиза полифосфоинозитидов в ответ на аппликацию неселективного агониста метаботропных глутаматных рецепторов S(3–5)-дигидрокси-фенилглицина на переживающие срезы мозга, и увеличение количества IP3R1-позитивных клеток в гиппокампе крыс, переживших пренатальные гипоксические воздействия. Модификация фосфоинозитидной системы у крыс, переживших пренатальную гипоксию носила хронический характер. Различные морфологические исследования демонстрировали уменьшение количества нейронов в гиппокампе и неокортексе, что говорит о преобладании процессов клеточной гибели. В поведенческих тестах, проведенных в лабиринте Морриса в течение 8 суток у крыс, переживших пренатальную гипоксию было продемонстрировано ослабление рабочей и долговременной памяти, в тесте «открытого поля» было показано усиление локомоторной активности.

### **Механизмы трансформации гастропротективного действия дексаметазона в ulcerогенные последствия: дисбаланс глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов**

Судалина М. Н., Чурилова А. В., Филаретова Л. П.

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

Ранее в нашей лаборатории было показано, что однократное введение дексаметазона в одной и той же дозе может оказывать как гастропротективный, так и проульцерогенный эффект, проявление которого зависит от продолжительности действия гормона. При кратковременном действии гормона (1–6 ч) наблюдался гастропротективный эффект, который со временем (через 24 ч после введения) трансформировался в проульцерогенный. Для выяснения механизмов трансформации гастропротективного действия дексаметазона в проульцерогенное в экспериментах на крысах проверяли гипотезу о том, что нарушение баланса между глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами (ГР и МР, соответственно) может вно-

суть вклад в такую трансформацию. Для исследования были выбраны две временные точки: 1 ч и 24 ч после введения дексаметазона, в которых ранее в условиях ульцерогенных моделей было выявлено гастропротективное (1 ч) и проульцерогенное (24 ч) действие гормона. Двум группам крыс внутрибрюшинно вводили дексаметазон в дозе 1 мг/кг. Одну группу животных декапитировали через 1 ч после введения гормона, другую — через 24 ч. Контрольным группам крыс вместо дексаметазона вводили его растворитель — пропиленгликоль. Для оценки экспрессии ГР и МР использовали не-прямое иммунофлуоресцентное окрашивание.

Через 1 ч после введения дексаметазона наблюдалось снижение количества ГР в цитоплазме и их увеличение в ядрах клеток. В результате продолжительного (24 ч) действия дексаметазона повышалось количество ГР в цитоплазме, но не в ядрах клеток. Кратковременное действие дексаметазона приводило к повышению количества МР в цитоплазме клеток и не влияло на их количество в ядрах. Продолжительное действие дексаметазона вызывало увеличение количества МР иммунопозитивных ядер, при этом уровень цитоплазматических МР не изменялся.

Таким образом, кратковременное действие дексаметазона приводило к транслокации ГР в ядра клеток, тогда как после его продолжительного влияния (24 ч) ядерная локализация выявлялась преимущественно для МР. Полученные данные можно рассматривать как подтверждение гипотезы о том, дисбаланс активации ГР и МР, вызванный дексаметазоном, вносит вклад в трансформацию изначально гастропротективного действия дексаметазона в проульцерогенное.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14–15–00790).*

### **Молекулярные механизмы модуляции ноцицептивных сигналов с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения**

Терехин С. Г., Калинина А. Д.

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

Ранее с помощью метода локальной фиксации потенциала было установлено, что действие низкоинтенсивного инфракрасного (ИК) излучения приводит к изменению эффективного заряда активационной воротной системы медленных натриевых каналов  $Na_v1.8$  мембраны ноцицептивного нейрона. Молекула АТФ, подвергающаяся гидролизу под действием ИК излучения, находится в сайте связывания  $Na$ ,  $K$ -АТФазы. Здесь  $Na$ ,  $K$ -АТФаза является трансдуктором сигнала, идущего в двух направлениях — к медленным натриевым каналам и на геном клетки [1].

Известно, что Src-киназа является активным участником сигнальных путей в клетках, контролирующим различные внутриклеточные каскадные процессы [2]. Зачастую ключевую роль в рецептор-опосредованной передаче сигнала при воздействии каких-либо адекватных стимулов, а также эндогенных и экзогенных фармакологических агентов, играют G-белки. Согласно ранее проведенным исследованиям [1, 3], в мембране ноцицептивных нейронов функцию трансдуктора сигнала может также выполнять Na, K-АТФаза. Данная работа посвящена идентификации физиологической функции Src-киназы в сигнальных каскадах, возникающих после включения ИК излучением трансдукторной функции Na, K-АТФазы.

Были проведены исследования влияния ингибитора Src-киназы PP2 (10 мкМ) на величину эффективного заряда ( $Z_{\text{eff}}$ ) при воздействии излучения CO<sub>2</sub>-лазера. В контрольных опытах изменение  $Z_{\text{eff}}$  было зарегистрировано при величине энергии излучения на поверхности мембраны нейрона равной  $1,2 \cdot 10^{17}$  Дж. При отсутствии во внеклеточном растворе ингибитора Src-киназы действие излучения вызывало статистически достоверное уменьшение величины  $Z_{\text{eff}}$  активационной воротной системы каналов Na<sub>v</sub>1.8 от контрольного значения  $7,9 \pm 0,7$  ( $n = 14$ ) до  $4,6 \pm 0,4$  ( $n = 17$ ). Значения представлены в единицах заряда электрона. Применение ингибитора Src-киназы PP2 при отсутствии излучения не вызывало изменения величины  $Z_{\text{eff}}$ , что свидетельствует об отсутствии влияния ингибитора на изменение потенциала чувствительности медленных натриевых каналов. Сочетанное действие излучения и PP2 также не приводило к изменению эффективного заряда. Величина  $Z_{\text{eff}}$  в этом случае соответствовала своим контрольным значениям  $7,6 \pm 0,6$  ( $n = 28$ ). Энергия излучения, падающего на мембрану нейрона, в этих опытах варьировала в области  $(1-2) \cdot 10^{17}$  Дж. Полученный результат свидетельствует о том, что ингибирование активности Src-киназы приводит к полному выключению ответов каналов Na<sub>v</sub>1.8 на действие низкоинтенсивного ИК излучения. Можно заключить, что трансдукторный сигнал, идущий в тангенциальном направлении от Na, K-АТФазы к указанным каналам, должен проходить через еще одно последовательное звено, которым является Src-киназа. Это означает, что Na, K-АТФаза/Src сигнальный комплекс играет важнейшую роль в рецепции низкоинтенсивного ИК излучения CO<sub>2</sub>-лазера.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00071.*

#### **Литература:**

1. Lopatina E. V., Yachnev I. L., Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Podzorova S. A., Shelykh T. N., Rogachevsky I. V., Butkevich I. P., Mikhailenko V. A., Kipenko A. V., Krylov B. V. Modulation of signal-transducing function of neuronal membrane Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase by endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief // Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 8. N1. P. 33–39.

2. Thomas S. M., Brugge J. S. Cellular functions regulated by Src family kinases // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1997. Vol. 13. P. 513–609.
3. Крылов Б. В., Дербенев А. В., Подзорова С. А., Людыно М. И., Кузьмин А. В., Изварина Н. А. Морфин уменьшает чувствительность к потенциалу медленных натриевых каналов // *Физиологический журнал.* 1999. Т. 85. № 2. С. 225–236.

### **Влияние эпилептического статуса на функциональные свойства нейронов гиппокампа крыс**

Трофимова А. М., Постникова Т. Ю., Амахин Д. В., Смоленский И. В.,  
Зайцев А. В.

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

Введение. Изменения свойств нейронов, вызванные эпилептическим статусом (ЭС), могут влиять на обработку информации в гиппокампе, тем самым вызывая когнитивные дисфункции.

Цель работы — изучить особенности возбуждающей синаптической передачи и свойства пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа крыс после эпилептического статуса, вызванного пентилентетразолом (ПТЗ).

Методы исследования. ЭС индуцировали у 3-недельных крыс Вистар однократным введением ПТЗ. Электрофизиологические исследования проводились на переживающих срезах мозга через 3 часа, 1, 3, 7 и 30 суток после ЭС. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя поля СА1 гиппокампа, стимуляцию коллатералей Шафера на границе поля СА1 и СА2 осуществляли прямоугольными парными электрическими импульсами каждые 20 с. Зависимость амплитуды полевого ответа от силы внеклеточной стимуляции определяли в диапазоне от 25 до 300 мкА. Кратковременную синаптическую пластичность (КВП) исследовали методом парной стимуляции при межстимульных интервалах от 10 до 500 мс. Биофизические свойства пирамидных нейронов поля СА1 изучали методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка». Порог развития судорог у крыс *in vivo* после ЭС оценивали с помощью метода электрошоковой стимуляции.

Результаты. Мы изучили зависимости величин амплитуды и наклона восходящей фазы полевого ответа от силы внеклеточного тока и обнаружили, что в течение первой недели после судорог эти показатели снижались. При этом величина пресинаптического популяционного спайка не изменялась. Мы также обнаружили, что синаптическая передача ослаблена в течение первой недели после судорог вследствие уменьшения вероятности высвобождения медиатора, на что указывает увеличение КВП. Несмотря на осла-

бление синаптической передачи, в экспериментальной группе постсинаптические популяционные спайки возникали при меньшей силе стимуляции, чем в контрольной группе. При внутриклеточном отведении выявлено, что у пирамидных нейронов через 1 сутки после ЭС достоверно увеличивается входное сопротивление мембраны. Из-за этого у нейронов уменьшена сила тока, необходимая для генерации спайков, и увеличен максимальный наклон частотно-токовой характеристики. Все это указывает на повышенную возбудимость нейронов после ЭС. При этом порог возникновения судорог у крыс увеличен в первые сутки после ЭС вследствие ослабления синаптической передачи в поле СА1 гиппокампа.

Выводы. ЭС значительно влияет на биофизические и синаптические свойства пирамидальных нейронов в гиппокампе. Возбудимость нейронов увеличивается за счет увеличения входного сопротивления. Однако происходит компенсационное ослабление синаптической передачи из-за уменьшения вероятности высвобождения глутамата.

*Работа поддержана грантом РФФИ 16-15-10202.*

### **Влияние бактериального липополисахарида на рефлекторные механизмы регуляции кардиореспираторной системы анестезированной крысы**

Туманова Т. С.<sup>1,2</sup>, Губаревич Е. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург

Известно, что системная воспалительная реакция (СВР) является защитной реакцией организма в ответ на воздействие различных стрессовых факторов — инфекций, ожогов, травм. Следствием СВР является нарушение работы всех систем органов, в том числе респираторной и кардиоваскулярной. Нарушения проявляются в тахикардии, эпизодах апноэ, резких изменениях артериального давления и других опасных расстройствах. В тяжелых случаях возможно наступление летального исхода. Тем не менее, механизмы рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы при СВР мало изучены. Создание животных моделей с СВР даёт возможность изучить вышеупомянутые механизмы более детально. Липополисахарид (ЛПС) — это высокомолекулярное соединение, фрагмент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. При попадании в организм он вызывает запуск мощного иммунного ответа и используется для моделирования СВР.

Целью нашей работы было изучение влияния бактериального липополисахарида на рефлекторные механизмы регуляции кардиореспираторной

системы анестезированной крысы в условиях системной воспалительной реакции.

Исследования были проведены на спонтанно дышащих самцах крыс линии Wistar ( $n = 21$ ,  $m = 200\text{--}250$  г). Пневмотахограмма использовалась для расчёта основных параметров дыхания — частоты дыхания (ЧД), дыхательного объема (ДО) и минутного объема дыхания (МОД). Тестирование инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера производилось посредством окклюзий верхних дыхательных путей. По электромиограмме диафрагмы осуществлялся расчет длительности вдохов и выдохов. В бедренную артерию посредством катетера был установлен датчик для измерения артериального давления (АД) и расчёта частоты сердечных сокращений (ЧСС). Через катетер в бедренной вене вводили бактериальный липополисахарид. Кроме того, производилась оценка барорефлекторной чувствительности.

Было установлено, что в контрольной серии экспериментов значения параметров кардиореспираторной системы остаются стабильными и не претерпевают достоверных изменений. В серии экспериментов с введением ЛПС происходило значительное увеличение ДО и МОД. Эти данные указывают на то, что ЛПС вызывает усиление легочной вентиляции. Кроме того, инспираторно-тормозящий рефлекс ослаблялся на 40-й минуте после введения ЛПС. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалось постепенное повышение АД и ЧСС и ослабление барорефлекса. Полученные данные свидетельствуют о влиянии ЛПС на параметры кардиореспираторной системы и ослаблении рефлекторных реакций в условиях СВР. Данная модель может быть использована в дальнейшем при исследовании физиологических механизмов нарушений, развивающихся при СВР.

*Исследование выполнено при поддержке РНФ, грант № 15–15–00119.*

### **Морфологическая характеристика астроцитов мозга крыс линии WAG/Rij после гонадэктомии и заместительной гормональной терапии**

Файрушина А. И., Денисова В. В., Садртдинова И. И., Хисматуллина З. Р.

Башкирский Государственный Университет, Уфа

*В настоящее время стали распространены неврологические заболевания, в том числе абсансная эпилепсия, которая сопровождается ростом числа больных [2]. По литературным данным известно, что на возникновение приступов оказывают влияние половые гормоны, мишенью которых являются зоны полового диморфизма в головном мозге, имеющие рецепторы к ним. Астроцитарная глия — это важнейшая вспомогательная ткань нервной системы, клетки которой реактивно реагируют на любые изменения со стороны нейронов, как функциональные, так и патологические. Для выяв-*

ления этих изменений, а также для диагностирования тяжести заболеваний и совершенствования способов дальнейшего лечения стало востребовано применять такой метод, как иммуногистохимия. При этом используют антигенные маркеры, в том числе глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). GFAP—узкоспецифичный маркер цитолиза, некроза и апоптоза клеток нервной ткани и сосудистого эндотелия мозга [3], выделяемый астроцитами.

Целью настоящей работы явилось исследование изменений морфоструктуры астроцитов переднего кортикального ядра (СОа)—одной из зон полового диморфизма миндалевидного комплекса (МК) мозга крыс в ответ на гонадэктомию и заместительную гормональную терапию.

Объектом исследования стали 36 самцов крыс линии WAG/Rij массой тела 250–300 г, в возрасте 6 месяцев, которые были поделены на 3 группы. Орхидэктомия животных была проведена по общепринятой методике [1]. Далее одной из групп проведена заместительная терапия путем внутрибрюшинного введения препарата Омнадрен-250 (165 мг/кг). На микротоме Leica RM 2145 (Германия) изготавливали срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали с помощью иммуногистостейнера и выявляли содержание маркера глиальных клеток—GFAP, используя мышинные моноклональные антитела (Santa Cruz Biotechnology). Нейровизуализация полученных иммуногистохимических препаратов проводилась при помощи светооптического микроскопа Микмед-5 (ЛОМО, Россия) при увеличении в 400 раз. Изучение морфологии астроцитов в СОа МК мозга выявило влияние разного уровня половых гормонов на активность выделения астроцитами GFAP. После удаления гонад у самцов крыс линии WAG/Rij на гистологических препаратах наблюдалась усиленная экспрессия GFAP в виде более интенсивной окраски, определялась гипертрофия тел и отростков, вариативность форм и размеров клеток. После заместительной терапии гипертрофия тел и отростков визуально уменьшилась, очертания астроцитов приняли более четкую форму.

Сравнительный анализ морфологических изменений показал, что экспериментально вызванный дефицит половых гормонов и последующая заместительная терапия сопровождаются изменением морфологических характеристик астроцитов СОа.

#### **Литература:**

1. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. М.: Наука, 1968.
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Рук-во для врачей / В. А. Карлов.— М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2010.— 720 с.
3. Краснов А. В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение. // Неврологический журнал.— 2012.— № 1.— С. 37–42.

## Оценка эмбриотоксического введения наноразмерной серы на показатели поведения крыс в постнатальном периоде.

Федорова А. М., Ахмадиев П. А.

Башкирский Государственный Университет, Уфа

Одной из интереснейших проблем современной науки является проблема управления физиологическими процессами, с целью получения более жизнеспособных и более продуктивных особей. Наиболее яркие результаты можно получить на антенатальном периоде онтогенеза, когда минимальные воздействия могут существенно изменить динамику развития индивидуума. Функционирование организма как единого целого полностью зависит от состояния нервной системы. Соответственно по состоянию нервной системы можно оценивать сформированность и жизнеспособность конкретной особи. В настоящее время сера имеет обширное применение, которое возрастает с каждым годом, в различных отраслях промышленности и в медицине. Но на сегодняшний день в литературе отсутствует информация о влиянии нано- и микрочастиц серы на показатели поведения крыс в постнатальном онтогенезе.

Цель данного исследования: исследовать возрастную динамику ориентировочно-исследовательского рефлекса крыс линии Wistar в постнатальном онтогенезе (1,5, 3 и 6 месяцев) на фоне эмбриотоксического введения нано- и микродисперсной серы.

В исследованиях использована микронная и наноразмерная формы серы. Микронная форма серы была получена путем измельчения в роликовой мельнице, наноразмерная — путем осаждения из раствора полисульфида натрия. Распределение частиц по размерам порошка серы определяли на анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-7101. Средний размер частиц измельченной в роликовой мельнице микронной формы серы составил 8 мкм, а средний размер наночастиц серы, полученных химическим осаждением — 25 нм.

Объектами исследования работы являлись крысы линии Wistar (60 самок массой 170–210 г при пероральном введении раствора микронной и наноразмерной формы серы в дозе 50 мг/кг.; эмбриотоксическое влияние исследовалось на потомстве из 16 крыс на фоне эмбриотоксического влияния микро- и нанодисперсной серы), которые содержались в условиях вивария кафедры физиологии и общей биологии Башкирского государственного университета, характеризующихся постоянством комнатной температуры (20–22 °С) и уровнем влажности.

Данные, характеризующие поведение крыс, мы изучали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». Согласно нашим данным крысы на фоне эмбриотоксического введения микродисперсной серы характеризуется

высокой эмоциональностью и повышенной тревожностью, следствием чего является высокая двигательная и вегетативная активность в рукавах лабиринта ( $p < 0,05$ ).

Также по полученным результатам при эмбриотоксическом введении нанодисперсной серы в возрасте 1,5, 3 и 6 месяцев крысы совершают меньше стоек и свешиваний, т.е. исследовательская деятельность снижена, по сравнению с группами крыс на фоне эмбриотоксического введения микродисперсной серы в тех же возрастах.

Одним из наиболее значимых критериев оценки при изучении токсичности наноматериалов в установке ПКЛ является время проведения животных в открытом рукаве, что указывает на наличие или отсутствие естественных фобий открытых и освещенных пространств у лабораторных животных. Показатель времени нахождения крыс в открытом рукаве на фоне эмбриотоксического введения микродисперсной серы достоверно выше, чем у крыс на фоне эмбриотоксического введения нанодисперсной серы. Исследование поведения в ПКЛ после действия стрессора показало, что все три группы крыс в постнатальном онтогенезе больше времени проводят в закрытом рукаве лабиринта по сравнению с открытым рукавом, выявляя тревожное поведение.

По результатам исследовательской деятельности в «черно-белой камере» крысы на фоне введения нанодисперсной серы в 3-х и 6-ти-месячном возрасте, менее подвержены стрессовой ситуации и дольше находятся в открытой камере установки. В то время как полуторомесячные крысы испытывают определенный стресс и больше времени проводят в темном отсеке камеры. Это значит, что фобическая реакция утихает с возрастом.

Все группы крысят на фоне эмбриотоксического введения микродисперсной серы в постнатальном онтогенезе предпочитают оставаться в темном отсеке черно-белой камеры. Также выраженность и динамика поведения «выглядывания» не изменяется с возрастом.

Основная и очень серьезная проблема использования наночастиц в том, что они могут обладать чрезвычайно токсичными и опасными свойствами для живых организмов. Имеющиеся исследования наноструктур указывают на то, что наноматериалы могут быть токсичными, тогда как их эквивалент в обычной форме в такой же концентрации является безопасным.

Размеры наночастиц серы меньше, поэтому нанодисперсная сера способна преодолевать гематоэнцефалический барьер — барьер между кровеносной и центральной нервной системой, представляющий собой естественную защиту мозга от токсинов. Тормозя все процессы жизнедеятельности, а также снижая ориентировочно — исследовательский рефлекс. Поэтому на фоне эмбриотоксического введения нанодисперсной серы крысы проявляют меньшую исследовательскую деятельность.

## **Особенности реакции сенсорных нейронов на вещества с анальгетическим эффектом, выявленные методом атомно-силовой микроскопии**

Халисов М. М.<sup>1,2</sup>, Анкудинов А. В.<sup>3</sup>, Пеннийнен В. А.<sup>1</sup>, Тимошук К. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики,

<sup>3</sup>Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург.

Недавно были обнаружены анальгетические свойства коеновой кислоты и уабаина в наномолярной концентрации [1, 2]. Эти вещества считаются перспективными субстанциями для обезболивающих препаратов. На основе коеновой кислоты создан препарат, который в настоящее время проходит клинические испытания. Несмотря на доказанную эффективность в купировании болевых сигналов, механизмы действия обоих веществ на клетку не до конца понятны и продолжают изучаться.

Альтернативный традиционной оптической конфокальной микроскопии взгляд на нативную клетку способна предоставить атомно-силовая микроскопия (АСМ). Этот тактильный метод исследования служит источником дополнительных ценных данных о морфологии рельефа и механических характеристиках животных клеток, иммобилизованных на подложке и помещенных в питательную среду.

Мы применили АСМ для исследования реакции культивированных на поли-L-лизине сенсорных нейронов куриных эмбрионов на коеновую кислоту ( $10^{-8}$  М) и уабаин ( $10^{-10}$  М). Изучаемые вещества добавляли в питательную среду непосредственно после выделения нейрональных клеток, перед исследованием образцы с сенсорными нейронами культивировали в  $\text{CO}_2$  инкубаторе в течение 3-х суток. Полученные с помощью АСМ изображения топографии сенсорных нейронов использовали для анализа действия анальгетиков на морфологию клеток, а оценку влияния коеновой кислоты и уабаина на механические характеристики изучаемых объектов осуществляли по регистрируемому одновременно с топографиями картам эффективного модуля Юнга.

В результате, оба вещества не модифицировали морфологию рельефа клеток. Коеновая кислота также не влияла и на средний эффективный модуль Юнга сомы сенсорных нейронов, а добавление уабаина приводило приблизительно к 1,5-кратному росту этого показателя по сравнению с контрольными клетками. Стоит отметить, что наблюдаемая разница в значениях среднего эффективного модуля Юнга у сенсорных нейронов после воздействия уабаина и контрольных клеток из-за сильной гетерогенности механических характеристик не была статистически значимой (по U-критерию

Манна-Уитни). Однако, дополнительно, в пользу эффекта увеличения твердости сенсорных нейронов под действием уабаина говорит то, что сходная тенденция обнаруживалась нами ранее в независимой серии экспериментов на другом типе подложки [3]. Наблюдаемое несовпадение реакции клеток на коленовую кислоту и уабаин, по-видимому, связано с разными механизмами действия этих веществ на сенсорные нейроны.

#### **Литература:**

1. *Plakhova V., Rogachevsky I., Lopatina E., Shelykh T., Butkevich I., Mikhailenko V., Otellin V., Podzorova S., Krylov B.* A novel mechanism of modulation of slow sodium channels: from ligand-receptor interaction to design of an analgesic medicine // *Act. Nerv. SuperReiviva*. 2014. V. 56. P. 55–64.
2. *Lopatina E. V., Yachnev I. L., Penniyaynen V. A., Plakhova V. B., Podzorova S. A., Shelykh T. N., Rogachevsky I. V., Butkevich I. P., Mikhailenko V. A., Kipenko A. V., Krylov B. V.* Modulation of signal-transducing function of neuronal membrane Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase by endogenous ouabain and low-power infrared radiation leads to pain relief // *Medicinal Chemistry*. 2012. V. 8. P. 33–39.
3. *Khalisov M. M., Ankudinov A. V., Penniyaynen V. A., Dobrota D., Krylov B. V.* Application of atomic force microscopy for investigation of Na<sup>(+)</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase signal-transducing function // *Acta Physiol. Hung.* 2015. V. 102. P. 125–130.

### **Сравнительный анализ первичной последовательности регуляторных участков гена *Bdnf* у крыс линий ВП и НП**

Хлебаева Д. А. - А., Зачепило Т. Г.

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

Нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor—BDNF)—один из наиболее изученных нейротрофинов,— веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов, который играет важную роль в механизмах обучения и памяти (в частности, травматической памяти), реакции на стресс, формировании постстрессорной патологии нервной системы. С патогенезом стресс-зависимых заболеваний тревожного спектра связаны изменения экспрессии гена *Bdnf* и нарушения его эпигенетической регуляции в разных структурах мозга [3]. Линии крыс с высокими (ВП) и низкими (НП) пороговыми возбудимости в НС— модель формирования постстрессорных патологических состояний под действием психоэмоционального стресса. В гиппокампе крыс этих линий после стрессорных воздействий отмечены специфические для каждой линии длительно сохраняющиеся устойчивые эпигенетические изменения (метилование ДНК, ацетилование и метилирование гистона H3), зависящие от уровня возбудимости НС [1]. Различия на уровне первичной структуры гена *Bdnf* у крыс линий ВП и НП ранее не исследовались.

*Цель работы:* сравнительный биоинформационный анализ первичной

последовательности регуляторных участков гена *Bdnf* у крыс с генетически детерминированным различным уровнем возбудимости НС (линии ВП, НП) между собой и с последовательностью из базы NCBI.

Работа состояла из: 1) биоинформационного поиска регионов с повышенным (>50%) содержанием CpG-сайтов длиной от 50 п.н. (EMBOSS Cpplot) гена *Bdnf*, последующего подбора праймеров (Primer-BLAST) к найденным регионам и к экзонам [2]; 2) исследования ДНК из гиппокампа интактных крыс линий ВП и НП. ДНК выделяли протеиназным методом. Далее проводили ПЦР. Полученные ПЦР-продукты использовали для секвенирования по Сэнгеру (Евроген); 3) сравнительного анализа последовательностей, полученных в результате секвенирования (ClustalW2, Nucleotide BLAST, BLASTX, MUSCLE) между собой и с последовательностью, представленной в базе NCBI.

Мы определили 22 CpG-богатых региона в гене и в промоторной области. Для анализа использовали 3 фрагмента ДНК в положениях –552–3560 п.н, 18150–20381 п.н., 46923–50574 п.н. от точки начала транскрипции (включают в себя 17 CpG-регионов, 7 5'-нетранслируемых экзонов и 1 3'-кодирующий экзон) и секвенировали.

Обсуждаются результаты анализа регуляторных участков. Полученные данные способствуют дальнейшему изучению изменения экспрессии и эпигенетических модификаций гена *Bdnf* при различной возбудимости НС.

#### **Литература:**

1. Дюжикова Н. А., Скоморохова Е. Б., Вайдо А. И. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 45. No. 1. С. 47–74.
2. Aid T., Kazantseva A., Piirsoo M., Palm K., Timmusk T. Mouse and Rat BDNF Gene Structure and Expression Revisited // Journal of Neuroscience Research. 2007. No. 85. С. 525–535.
3. Roth T., Zoladz Ph., Sweatt D., Diamond D. Epigenetic Modification of Hippocampal Bdnf DNA in Adult Rats in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder // Journal of Psychiatric Research. 2011. No. 45(7). С. 919–926.

### **Особенности адаптации нейронов первичной слуховой коры мыши к последовательности звуковых импульсов**

Хорунжий Г. Д., Егорова М. А., Акимов А. Г.

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

Временные характеристики биоакустических сигналов: длительность, межстимульный интервал (разделение слуховых событий во времени), порядок следования — являются их важными информационно-значимыми

чертами. Хотя перцептуальная значимость временного контекста звуковых стимулов была продемонстрирована в ряде психофизических исследований, центральные механизмы обработки стимулов с варьирующей временной структурой не раскрыты. В качестве механизма, ответственного за анализ последовательности звуковых компонентов, в том числе межстимульных интервалов между звуковыми событиями, значимыми для восприятия речи у человека и биоакустических сигналов у животных, была предложена нейрональная адаптация [Nelken et al., 2003]. Адаптация — одна из наиболее ярких форм пластичности мозга, непосредственно связанная с обработкой сенсорной информации. Она отражает изменение взаимосвязи между сигналом и реакцией, определяемое параметрами сигнала [Бибиков, 2010]. В слуховой системе адаптация является свойством нейронов, в классическом понимании проявляющимся в уменьшении нейронального ответа или частоты разрядов после достаточно длительной стимуляции. Несмотря на то, что физиологические исследования адаптации проводятся на протяжении более чем 80-ти лет, известные на сегодняшний день сведения о ее нейрофизиологических механизмах далеки от исчерпывающих. Роль адаптации в группировании и разделении звуковых событий на уровне нейронов слуховой коры не изучена. Мы полагаем, что в раскрытие этого механизма может внести вклад исследование временной шкалы адаптации при обработке звуковых последовательностей корковыми нейронами первичных слуховых областей.

В настоящей работе исследовано временное шкалирование нейрональной адаптации при стимуляции животного звуковыми последовательностями, образованными четырьмя 100-мс тональными посылками, частота которых равна характеристической частоте нейрона. Интервал между компонентами последовательности соответствовал 0, 2, 4, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 700 и 1000 мс. При анализе данных оценивали величину ответа нейрона на каждый из сигналов, составляющих серию. Количественная оценка динамики адаптации по всей популяции исследуемых нейронов показала, что индивидуальные временные шкалы адаптации отдельных нейронов существенно варьировали, что может быть значимым для формирования оптимальных временных окон при анализе группирования и разделения звуковых событий, важных для восприятия не только биоакустических сигналов у животных, но и речи у человека.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18–15–00188).*

**Литература:**

1. Nelken I., Fishbach A., Las L., Ulanovsky N., Farkas D. // Biol. Cyb. 2003. V. 89(5). P. 397–406.
2. Бибиков Н.Г. // Успехи физиол. наук. 2010. Т. 41, № 4. С. 77–92.

## Влияние кратковременного и продолжительного действия дексаметазона на уровень экспрессии глюко- и минералокортикоидных рецепторов в мозге крыс

Чурилова А. В., Судалина М. Н.

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

Дексаметазон может оказывать как гастропротективный, так и ulcerогенный эффект, проявление которого зависит не от дозы гормона, а от продолжительности его действия до предъявления ulcerогенного стимула [Filaretova, Podvigina, Vagaeva, 2014]. Через 1 ч после введения дексаметазона наблюдается гастропротективный эффект, тогда как через 24 ч — ulcerогенный. При этом действие дексаметазона влияет на функционирование гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС), активность которой контролируется глюко- и минералокортикоидным рецепторам мозга (ГР и МР, соответственно). Цель настоящей работы заключалась в исследовании экспрессии ГР и МР в структурах мозга крыс, участвующих в регуляции ГТАКС (гиппокамп, неокортекс, паравентрикулярное ядро гипоталамуса), при кратковременном или продолжительном действии дексаметазона. Для исследования были выбраны две временные точки: 1 ч и 24 ч после введения дексаметазона, в которых ранее в условиях ulcerогенных моделей было выявлено гастропротективное (1 ч) и проulcerогенное (24 ч) действие гормона. Двум группам крыс внутрибрюшинно вводили дексаметазон в дозе 1 мг/кг. Одну группу животных декапитировали через 1 ч после введения гормона, другую — через 24 ч. Контрольным группам крыс вместо дексаметазона вводили его растворитель — пропиленгликоль. Для оценки экспрессии ГР и МР использовали иммуногистохимический метод. Было выявлено, что кратковременное действие дексаметазона (1 ч) вызывало умеренное снижение иммунореактивности к ГР в зубчатой извилине гиппокампа и паравентрикулярном ядре гипоталамуса, что возможно было связано не со снижением уровня *de novo* синтеза, а с усилением его деградации. Однако через 24 ч после действия дексаметазона уровень экспрессии ГР не отличался от контроля. Кратковременное действие дексаметазона не оказывало влияния на уровень иммунореактивности к МР в исследуемых областях. Однако, при продолжительном действии дексаметазона (24 ч) отмечалось усиление экспрессии МР в поле СА1 и зубчатой извилине гиппокампа. Таким образом, увеличение экспрессии МР в гиппокампе при продолжительном действии дексаметазона может оказывать влияние на активность ГТАКС и способствовать снижению продукции кортикостерона у крыс, что, в свою очередь, может вносить вклад в развитие его ulcerогенного эффекта.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14–15–00790).*

### Литература:

1. *Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Morozova O.* From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action // *Curr Pharm Des.* 2014. V. 20, N7. P. 1045–1050.

## Изучение особенностей параметров крови, характеризующих анемию

Шапошникова Т. Н.<sup>1</sup>, Никитина Е. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Российский Государственный Педагогический Университет им. А. И. Герцена,

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург.

Анемия — заболевание, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина в крови, что приводит к ухудшению качества жизни, а также неблагоприятно воздействует на общее состояние больного. Ионы железа входят в состав белков, осуществляющих ряд важных функций в организме, одна из которых — перенос кислорода. Результатом заболевания анемией является недостаточное обеспечение организма кислородом. К основным показателям при постановке диагноза анемии относятся: уровень гемоглобина, содержание эритроцитов, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, гематокрит [1]. В настоящее время изучено большое количество заболеваний системы крови, в частности анемии. Однако данное заболевание на сегодняшний день остается проблемой, так как частота анемии чрезвычайно велика. По данным ВОЗ чаще всего анемией страдают дети и женщины. Анемия оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни больного, появляется риск неблагоприятных осложнений. Изучение особенностей параметров крови дает возможность на ранних стадиях выявить дефицит железа в организме, позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз и назначить адекватное лечение врачом. Материалом исследования послужили пробы цельной венозной крови. Для выполнения общего анализа крови применяли автоматизированный гематологический анализатор Mindray BC-5800. Мониторингу подверглись мужчины и женщины в возрасте от 20 до 58 лет. Результаты исследования частоты встречаемости анемии показывают, что большинство пациентов здоровы (90%), однако 10% имеют первую либо вторую степень анемии. Стоит отметить, что вышеуказанные 10% отмечены у пациентов женского пола. В результате выполнения общего анализа крови у пациентов, больных анемией, были проанализированы параметры крови и соответствующие им гистограммы, построенные гематологическим анализатором. При низком содержании гемоглобина в крови гистограмма почти не меняет свою форму, но имеет незначительное расширение и сдвиг влево. Тромбоцитарная гистограмма не заканчивается на основной кривой, а поднимается правой частью вверх.

Это свидетельствует о том, что объем эритроцитов мал и становится схож с объемами тромбоцитов. Таким образом, гематологический анализатор выдает ложное занижение тромбоцитов (тромбоцитоз). Случай, когда гистограмма становится бимодальной и первый пик ее располагается в области микроэритроцитов, а второй — в зоне макроэритроцитов, говорит о том, что наблюдается нормализация показателей крови, при этом за счет появления в крови популяции нормальных и молодых форм показатель анизоцитоза эритроцитов продолжает возрастать. Такой вид гистограмма приобретает в результате приема лекарственных препаратов и лечения анемии. Частота встречаемости анемии составляет 10% и включают в себя только пациентов женского пола, что вероятно связано с физиологией женского организма. Выявлено, что по мере нарушения образования гемоглобина происходит снижение эритроцитарных показателей, а также увеличение показателя анизоцитоза эритроцитов. В результате лечения анемии отмечается нормализация показателей крови. Показатель анизоцитоза эритроцитов сначала возрастает, а затем нормализуется.

#### **Литература:**

1. Пивник А. В., Подберезин М. М., Кременецкая А. М. Клинико-гематологическая характеристика различных форм анемий // Гематология и трансфузиология. 2000. № 2. С. 3–7.

## **Динамика размера зрачка при изменении уровня освещенности экрана и экспериментального помещения**

Шелепин Е. Ю., Малахова Е. Ю.

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

Размер зрачка известен как один из показателей состояния человека, в частности [1, 2]: когнитивной загрузки, наличия и уровня боли, загрузки краткосрочной памяти и эмоционального статуса, вовлеченности, валентности. В качестве метрик, связанных с размером зрачка, обычно используются: средний размер зрачка, максимальный размер зрачка, время достижения максимального размера зрачка (задержка). Однако, также известна адаптивная функция зрачка к свету, зрачковый рефлекс, заставляющий изменять размер зрачка в ответ на изменение уровня освещенности.

Современные айтрекеры, активно применяемые для отслеживания определения точки фиксации взора, также измеряют размеры зрачка. Наиболее интересным представляется учет этого показателя в учете (в т.ч. мониторинге в режиме реального времени) когнитивной загрузки и эмоционального статуса человека. Примером таких задач может служить оценка уровня усталости или эмоционального напряжения оператора, нейромаркетинговых исследованиях, детекторах лжи [3].

Здесь мы сталкиваемся с давно поднимаемой в литературе проблеме влияния уровня освещенности на измерения. Например, что влияет больше, яркость сцены перед человеком или его эмоциональное отношение к сцене? В этой работе мы решили проверить с помощью доступных средств влияние фактора яркости сцены, наблюдаемой на экране монитора, на изменение в размерах зрачка при работе в естественных условиях.

**Литература:**

2. Pupil diameter and load on memory. Kahneman D, Beatty J. Science. 1966 Dec 23;154(3756):1583–5.
3. Pupil dilation and eye tracking. Joseph Tao-yi Wang. Journal A handbook of process tracing methods for decision research: A critical review and user's guide Pages 185–204 Psychology Press.
4. *Жбанкова О. В., Гусев В. Б.* Применение айтрекинга в практике профессионального отбора кадров // Экспериментальная психология. 2018. Том 11. № 1. С. 156–165. doi: 10.17759/exppsy.2018110109.

**Динамика развития изменений в слоях дорсального ядра наружного колленчатого тела кошки при ранних нарушениях бинокулярного зрения**

Шкорбатова П. Ю., Алексеенко С. В.

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

Нарушения бинокулярного зрения, врожденные или приобретенные в раннем возрасте, зачастую приводят к развитию амблиопии — некорригируемому снижению остроты зрения, наблюдаемое при отсутствии каких-либо видимых патологических изменений глазных сред. В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ динамики развития изменений *функциональной активности клеток, а также количества У-клеток* в глазоспецифичных слоях наружного колленчатого тела (НКТ) у котят, выращенных с экспериментальной депривационной амблиопией (модель врожденной катаракты) и дисбинокулярной амблиопией (унилатеральное конвергентное косоглазие). *Для оценки функциональной активности клеток использован гистохимический метод выявления фермента цитохромоксидазы (ЦО), уровень активности которого коррелирует с функциональной активностью нейронов; У-нейроны выявляли при помощи антител SMI-32, связывающихся с нефосфорилированными доменами тяжелого белка нейрофиламентов.*

У монокулярно депривированных котят изменения в относительной активности ЦО обнаружены в слоях НКТ обоих полушарий, получающих входы от депривированного глаза. При этом в полушарии, ипсилатеральном депривированному глазу, изменения возникают раньше, что объясняется

большей чувствительностью перекрестных путей к изменению зрительного опыта. Плотность Y-нейронов в слоях НКТ, получающих входы от депривированного глаза, снижена уже к месячному возрасту в обоих полушариях.

У котят с косоглазием динамика изменений ЦО-активности в полушарии, ипсилатеральном отклоненному глазу, сходна с таковой при монокулярной депривации. Однако в противоположном полушарии в слое, иннервируемом из отклоненного глаза, ЦО-активность превышала активность в интактном слое, но затем активность в интактном слое становится выше, чем в слое отклоненного глаза. Предполагается, что стратегия зрительного восприятия при дисбинокулярной амблиопии меняется от поочередной фиксации к подавлению косящего глаза. Изменения в плотности Y-нейронов обнаружены только в периферической части НКТ ипсилатерального полушария начиная с двухмесячного возраста, что может свидетельствовать об эффекте частичной зрительной депривации темпоральной части сетчатки, возникающей при конвергентном косоглазии.

### **Скелетотопия и прогнозирование положения поясничных и крестцовы**

Шкорбатова П. Ю.<sup>1</sup>, Ляховецкий В. А.<sup>1,2</sup>, Меркульева Н. С.<sup>1,2,3</sup>,  
Вещицкий А. А.<sup>1</sup>, Баженова Е. Ю.<sup>1</sup>, Павлова Н. В.<sup>1</sup>, Мусиенко П. Е.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

<sup>2</sup>Российский Научный Центр радиологии и хирургических технологий,

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет,

<sup>4</sup>Институт физиопульмонологии, Санкт-Петербург

Детальное изучение топографической организации сегментов спинного мозга имеет важное значение как для проведения лечебных и диагностических процедур, планирования хирургического вмешательства, так и для изучения спинальных локомоторных сетей, обеспечивающих сенсорные, моторные и висцеральные функции. Известно, что между границами позвонков и одноименных сегментов спинного мозга имеется несоответствие, возникающее вследствие неравномерного роста позвоночного столба и спинного мозга, которое особенно выражено в пояснично-крестцовом отделе. Установить положение сегментов внутри позвоночного канала неинвазивными методами довольно затруднительно. Целью настоящей работы являлась разработка алгоритма прогнозирования размеров поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга кошки и их положения относительно позвонков на основании размеров позвонков этого же животного. Определение положения сегментов (T13-S3) относительно тел позвонков (VT13-VL7) и измерения размеров этих сегментов были проведены на 17-ти

взрослых беспородных кошках разного пола. На основании этих измерений были разработаны процедуры оценки анализируемых параметров: для определения длины сегмента использовалась кубическая регрессия отношения длины сегмента к длинам позвонка VL2; а для определения положения сегментов — квадратичная регрессия отношения их положений относительно роstralной части VL2. Коэффициенты этих регрессий были рассчитаны на обучающей выборке (9 кошек) и затем были подтверждены на тестовой выборке (8 кошек). Хотя качество прогнозирования уменьшается в каудальном направлении, мы обнаружили высокие корреляции между прогнозируемыми и реальными данными. Таким образом, предложенный нами подход с высокой точностью позволяет определять положение относительно позвоночного столба, как минимум, люмбальных сегментов, в пределах которых локализуются основные локомоторные сети. Полагаем, что после введения соответствующих поправок и проведения добавочных измерений, предложенный алгоритм может быть применен и для других видов позвоночных животных, включая человека.

*Работа поддержана грантами РФФИ № 16-04-01791, № 17-04-01822, № 17-29-01034-офи-м.*

### **Влияние ингибирования рецептора TLR4 на экспрессию ноцицептивного рецептора TRPV1 в энтеральных нейронах толстой кишки крысы**

Шпанская А. А., Платонова О. Н., Быстрова Е. Ю.

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

Одним из ведущих симптомов воспаления при инфекционном поражении кишки является боль. Развитие болевого синдрома связано с активацией ноцицептивных рецепторов, в частности, ванилоидного рецептора TRPV1 [3]. В литературе имеются данные, указывающие на возможность функционального взаимодействия между рецептором врожденного иммунитета TLR4 и ванилоидным рецептором TRPV1 во время бактериальной инвазии и при воспалении [1,2].

Цель настоящего исследования — уточнение механизмов взаимодействия между рецепторами TLR4 и TRPV1 в энтеральных нейронах толстой кишки крысы. В эксперименте рецептор TLR4 блокировали специфическим ингибитором C34, после чего осуществляли подсчет нервных клеток, экспрессирующих рецептор TRPV1 в норме и при воспалении, индуцированном тринитробензенсульфонатом (TNBS). Экспрессию TRPV1 выявляли иммуногистохимическим методом на гистологических срезах, оценка экспрессии проводилась на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе

Carl Zeiss LSM 710 (Центр коллективного пользования «Конфокальная микроскопия» ИФ РАН).

В результате исследования было установлено, что после воздействия TNBS достоверно увеличивается количество энтеральных нейронов, экспрессирующих TRPV1, как в подслизистом, так и в межмышечном сплетениях кишки. При этом, животные, которым вводили ингибитор С34, характеризуются более низким уровнем экспрессии TRPV1. В группе, где было воздействие ингибитора, но не воспроизводилась модель воспаления, также происходит достоверное уменьшение экспрессии рецептора TRPV1 в межмышечном сплетении, однако нет достоверных отличий от интактной группы в нейронах подслизистого слоя.

Результаты исследования подтверждают данные о возможности функционального взаимодействия между рецепторами TRPV1 и TLR4 в энтеральных нейронах. Также можно предположить, что одним из путей модуляции активности рецептора TRPV1 и уменьшения боли при воспалении может быть опосредованное воздействие через рецептор врожденного иммунитета TLR4.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-04177.*

#### **Литература:**

1. Филиппова Л. В. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов ноцицептивными метасимпатическими нейронами / Л. В. Филиппова, Е. Ю. Быстрова, Ф. С. Малышев, О. Н. Платонова, А. Д. Ноздрачев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2015. — Vol. 159, № 2. — P. 106–113
2. Li Y. The Cancer Chemotherapeutic Paclitaxel Increases Human and Rodent Sensory Neuron Responses to TRPV1 by Activation of TLR4 / Y. Li et al. // The Journal of Neuroscience. — 2015. — Vol. 35, № 39. — P. 13487–13500.
3. Zhao R. Versatile Roles of Intracellularly Located TRPV1 Channel / R. Zhao, S. Y. Tsang // J Cell Physiol. — 2017. — Vol. 232, № 8. — P. 1957–1965.

### **Методика оценки возникновения и силы эффекта Макколлоу**

Якимова Е. Г.

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

Зрительные эффекты и иллюзии, которые отражают граничные условия работы фундаментальных механизмов формирования зрительного образа, активно используются в качестве стимулов для изучения этих пограничных условий работы механизмов мозга. Хорошим эффектом, на примере которого возможно изучение взаимосвязи обработки информации об ориентации и цвете, является иллюзия или эффект Макколлоу (McCullough effect) — феномен зрительного восприятия человека, при котором бесцветные решетки кажутся окрашенными в зависимости от ориентации решетки. Это эффект

последствия (aftereffect), требующий периода индукции для его возникновения. Наличие эффекта МакКоллоу и время, необходимое для его достижения, отражают адаптивные способности зрительной системы, и могут быть индикатором нарушений работы мозга. Эффект МакКоллоу — полезный инструмент для исследования целостности некоторых нейронных систем, которые осуществляют интегрированные нисходящие процессы контроля, и могут быть ценным инструментом в исследовании зрительных процессов, в том числе в патологии. Поэтому важное значение имеет разработка методов качественной и количественной оценки эффекта МакКоллоу.

В докладе будут представлены методические разработки по оценке порогов возникновения и силы эффекта МакКоллоу. В экспериментальном сете испытуемым предъявляются адаптивные стимулы, состоящие из горизонтальных зелено-черных и вертикальных красно-черных прямоугольных решеток с пространственной частотой 0,63 цикла на градус. Два кадра чередуются каждые 10 секунд в течение 4 минут. После адаптации испытуемым показывается тестовый стимул — черно-белые горизонтальные, вертикальные и ориентацией 45 градусов решетки. Участникам предлагается шкала с градуированными окрашенными блоками, испытуемый должен оценить, к какому из блоков ближе всего тестовый стимул по цвету.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00439.*

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

---

- Абушик П. А. 99  
Айзман Р.И. 14  
Акимов А. Г. 113  
Алексеева А. С. 80, 89, 96  
Алексеев С. В. 118  
Альдекеева А. С. 12  
Амахин Д. В. 105  
Анкудинов А. В. 111  
Антонова Е. П. 75, 78  
Ахмадиев П. А. 109  
Баженова Е. Ю. 13, 82, 119  
Базарбаева С. М. 14  
Бакутина Ю. Ю. 16  
Балботкина Е. В. 17  
Баякова А. А. 19  
Баранова Е. В. 20  
Баранова К. А. 22  
Бахтюков А. А. 23, 25  
Баюнова Л. В. 46  
Беляков А. В. 26  
Брулер Е. С. 75, 78  
Быстрова Е. Ю. 120  
Вайдо А. И. 64  
Варовин И. А. 28  
Васильева С. А. 29  
Васильев П. П. 38  
Вахрамеева О. А. 30  
Ветровой О. В. 10, 40, 101  
Вещицкий А. А. 13, 31, 119  
Вишневская О. Н. 67  
Гайнетдинов Р. Р. 49  
Гальперина Е. И. 61, 100  
Глинин Т. С. 5  
Голубева И. Ю. 79  
Гордыгина Н. О. 43  
Горский О. В. 13, 49, 82  
Грефнер Н. М. 80, 89  
Гринев А. М. 41, 94  
Грифлюк А. В. 33  
Громова Л. В. 80, 89, 96  
Гросу В. В. 34  
Груздков А. А. 80, 89  
Губаревич Е. А. 106  
Даев Е. В. 5  
Данилова Г. А. 36  
Денисова В. В. 37, 107  
Деркач К. В. 25, 46, 67, 68, 74  
Динмухамедова А. С. 14  
Дмитриева Ю. В. 89, 96  
Дюжикова Н. А. 43, 64  
Егорова М. А. 113  
Ермоленко Е. И. 96  
Ефимов А. Л. 41, 94  
Жукова О. В. 38  
Журавлев А. В. 40, 48  
Зайцев А. В. 33, 105  
Зарубайко А. Ю. 16  
Захарова И. О. 46  
Захаров Е. А. 41, 94  
Зачепило Т. Г. 43, 44, 112  
Зенько М. Ю. 45  
Зорина И. И. 23, 46  
Зубарева О. Е. 33  
Иванова Л. Е. 28, 83  
Ильиных А. А. 48  
Калинина А. Д. 103  
Калинина Д. С. 49  
Кануников И. Е. 51  
Карпинская В. Ю. 86  
Клеева Д. Ф. 51  
Клинникова А. А. 50  
Клюева Н. З. 87  
Ковалева Т. Е. 53  
Ковальская А. А. 30  
Козлова Л. И. 54  
Кокурина Т. Н. 56  
Колесник Е. А. 57  
Комарова М. С. 60  
Комкова О. П. 84  
Кондратьева О. Г. 91  
Крайнова Ю. С. 58  
Кручинина О. В. 61, 100  
Ламминпия А. М. 63  
Левина А. С. 64  
Лопатина Н. Г. 43  
Любашина О. А. 97  
Ляховецкий В. А. 82, 86, 119  
Магеррамова С. Т. 16  
Малахова Е. Ю. 66, 117  
Малашин Р. О. 71  
Мальцев Д. С. 30  
Медведева А. В. 29  
Меркульева Н. С. 13, 69  
Меркульева Н. С. 8, 13, 31, 82, 119  
Михайлова Е. В. 67, 68, 74  
Михалкин А. А. 69  
Моисеенко Г. А. 38, 71, 72, 73  
Морина И. Ю. 74  
Морозов А. В. 75, 78  
Муравьева С. В. 9  
Мусяенко П. Е.  
Мусяенко П. Е. 7, 13, 31, 49, 82, 119  
Мусихина Е. А. 76  
Никитин Н. И. 95  
Никитина Е. А. 29, 48, 116  
Николаев М. В. 60  
Обухова Е. С. 78  
Окуджава Л. Р. 51  
Павлова Н. В. 119  
Павлова Н. С. 13  
Пеннийнен В. А. 111  
Петропавловская Е. А. 95

- Платонова О. Н. 120  
Плеханов А. Ю. 12  
Подвигина Д. Н. 79  
Полозов А. С. 80, 89  
Пономарев С. В. 71  
Попов А. А. 82  
Постникова Т. Ю. 33, 105  
Правикова П. Д. 83  
Пронин С. В. 63  
Пунин Ю. М. 84  
Романова-Африкантова  
Н. И. 86  
Романова И. В. 46, 67,  
68, 74  
Руденко Е. Д. 58, 87  
Рудыч П. Д. 88  
Рыбакова Г. И. 56  
Рыжов Ю. Р. 23, 25  
Рязанцева М. А. 11  
Савватеева-Попова Е. В.  
29, 40, 48  
Савочкина Е. В. 80, 89  
Садовников А. С. 91  
Садртдинова И. И. 37,  
92, 107
- Сайранова Э. И. 92  
Сахно Д. С. 41, 94  
Семенов Д. Г. 26  
Семенова В. В. 95  
Сепп А. Л. 96  
Сергина С. Н. 75  
Сиваченко И. Б. 97  
Сигуа Б. В. 41, 94  
Ситникова В. С. 99  
Смоленский И. В. 105  
Соколов А. Ю. 97  
Станкова Е. П. 61, 100  
Стратиллов В. А. 101  
Судалина М. Н., 102, 115  
Сухов И. Б. 68  
Сысоев Ю. И. 49  
Терехин С. Г. 103  
Тимошук К. И. 111  
Токмачева Е. В. 29  
Толкачева Д. С. 61, 100  
Трофимова А. М. 105  
Туманова Т. С. 106  
Тюлькова Е. И. 101  
Файрушина А. И. 37, 107  
Федорова А. М. 109
- Федосова Д. Д. 43  
Филаретова Л. П. 4, 102  
Фомичева Д. А. 51  
Халисов М. М. 111  
Хараузов А. К. 28  
Хисматуллина З. Р. 37,  
92, 107  
Хлебаева Д. А. — А. 112  
Хорунжий Г. Д. 113  
Чурилова А. В. 102, 115  
Шапошникова Т. Н. 116  
Шелепин Е. Ю. 117  
Шелепин Ю. Е. 38  
Шестопалова Л. Б. 95  
Ширяева Н. В. 64  
Шкорбатова П. Ю. 118,  
119  
Шпаков А. О. 25, 46, 67,  
68, 74  
Шпанская А. А. 120  
Щемелева О. В. 38  
Якимова Е. Г. 73, 121  
Ярушкина Н. И. 84

Подписано в печать 07.10.2018. Формат 60 × 84<sup>1/16</sup>.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 7,21. Тираж 100 экз. Заказ № 705.

---

Отпечатано в Издательстве ВВМ.  
198095, Санкт-Петербург, ул. Швецова, 41.