

Федеральное агентство научных организаций
Российская Академия наук
Отделение физиологических наук
Научный совет по физиологическим наукам
Физиологическое общество им. И. П. Павлова
Санкт-Петербургский научный центр РАН
Объединенный научный совет “Биология и медицина” СПбНЦ РАН
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук

XV ВСЕРОССИЙСКОЕ СОВЕЩАНИЕ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И
VIII ШКОЛА
ПО ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ

*Посвященные памяти академика Л. А. Орбели
и 60-летию Института эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова*

17–22 октября 2016 года

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Санкт-Петербург
2016

УДК 612: 576.12 (043.2)
П99

П99 **Пятнадцатое Всероссийское Совещание с международным участием
и восьмая Школа по эволюционной физиологии.** Сборник материалов.
Санкт-Петербург, 17–22 октября 2016 г. — СПб.: ВВМ, 2016. — 293 с.

ISBN 978-5-9651-0998-2

*Издание выполнено при финансовой поддержке Федерального агентства научных
организаций, Российского Фонда Фундаментальных Исследований
(грант № 16–04–20771), Сбербанка, Правительства Санкт-Петербурга.*

ISBN 978-5-9651-0998-2

© Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт эволюционной
физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, 2016 г.

ОРГКОМИТЕТ XV ВСЕРОССИЙСКОГО СОВЕЩАНИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ И VIII ШКОЛЫ ПО ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ:

ак. Н. П. Веселкин (сопредседатель), ак. Ю. В. Наточин (сопредседатель), д.б.н. М. Л. Фирсов (сопредседатель), д.б.н. И. А. Журавин (зам. председателя), д.б.н. А. А. Никифоров (зам. председателя), д.б.н. Д. Б. Тихонов (зам. председателя), д.б.н. А. О. Шпаков (зам. председателя), к.б.н. Е. Н. Ребане (ответственный секретарь), д.б.н. Н. М. Айвазян, ак. А. Ф. Алимов, чл. - корр. РАН П. М. Балабан, ак., вице-президент РАН А. И. Григорьев, ак. Л. Н. Иванова, чл. - корр. РАН А. И. Кривченко, чл. - корр. РАН О. А. Крышталь, чл. - корр. РАН Л. Г. Магазаник, к. т. н. А. С. Максимов, д.б.н. Н. А. Михайлова, д.б.н. Н. Н. Наливаева, чл. - корр. РАН Н. Н. Немова, ак. Е. Е. Никольский, ак. А. Д. Ноздрачев, д.м.н. Г. А. Оганесян, ак. М. А. Островский, prof. J. Reperant, ак. М. П. Роцевский, чл. - корр. РАМН В. О. Самойлов, д.б.н. С. О. Скарлато, чл. - корр. РАН С. И. Сороко, ак. В. А. Ткачук, prof. A. J. Turner, ак. М. В. Узрюмов, чл. - корр. РАН Л. П. Филаретова

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА СОВЕЩАНИЯ и ШКОЛЫ:

Россия, 194223, С.-Петербург, ИЭФБ РАН, пр. Тореза, 44.
Телефоны для справок: (812) 552 7828; 552 7901
Факс: (812) 552 3012. Адрес сайта Института: www.iephb.ru
E-mail address: orbeli2016@mail.ru

ГРУППА ПОДГОТОВКИ ИЗДАНИЯ:

П. А. Абушик, О. С. Алексеева, И. А. Журавин, И. Н. Киселева

Материалы публикуются в авторской редакции

**ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ
ПАТОЛОГИИ ЦНС
(НА ПРИМЕРЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ЕГО
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ)**

Абдурасулова И. Н., Клименко В. М.

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: i_abdurasulova@mail.ru*

Известно, что организм человека колонизирован 10^{14} микроорганизмов, со многими из которых в ходе эволюции сложились симбиотические отношения. Микробиота кишечника участвует в обеспечении многих физиологических функций организма-хозяина, формируется представление о наличии оси кишечник — микробиота — мозг с двунаправленным влиянием, которое опосредуется нервными, эндокринными, метаболическими и иммунными механизмами. Предполагается, что нарушение сбалансированного состава кишечной микробиоты (дисбиоз) участвует в развитии различных заболеваний ЦНС. Наиболее ярким примером таких заболеваний является рассеянный склероз (РС) — тяжелое аутоиммунное хроническое демиелинизирующее заболевание и его модель на животных — экспериментальный аллергический (аутоиммунный) энцефаломиелит (ЭАЭ).

Наши исследования пациентов с РС подтвердили наличие дисбиоза кишечника, который характеризовался уменьшением симбиотических видов и увеличением патогенных и условно-патогенных видов бактерий. Сходные изменения состава микробиоты кишечника наблюдались и у животных с ЭАЭ в стадию выздоровления. Кроме того, нами был показан динамичный характер качественных и количественных изменений микробиоты кишечника в разные фазы ЭАЭ. Уже в индуктивную фазу (с 3-го дня) у животных, заболевших впоследствии, снижался уровень *Bacteroides fragilis* — способствующих дифференцировке регуляторных Т-клеток. По мере развития заболевания наблюдалось усугубление дисбиоза с увеличением числа видов патогенных бактерий. В стадию выздоровления не заболевшие и выздоровевшие крысы имели сходный микробный профиль, но у крыс, имевших остаточные симптомы заболевания, уровни ряда симбиотических бактерий были более высокими, чем у полностью выздоровевших или не заболевших животных. Таким образом, выявленные изменения состава кишечной микробиоты в клинике рассеянного склероза и при ЭАЭ у крыс свидетельствуют о наличии умеренного дисбиоза, который влияет не только на функции ЖКТ, но и на течение аутоиммунных заболеваний ЦНС.

ПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПЕПТИДА-АГОНИСТА PAR1 НА АСТРОЦИТЫ ПРИ ИШЕМИИ IN VITRO

Абрамов Е. А., Горбачева Л. Р.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
г. Москва. e-mail: nuler578@rambler.ru*

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидизации взрослого населения Земли. При ишемии головного мозга происходит гибель клеток ввиду отсутствия глюкозы и сниженного количества поступающего кислорода. Астроциты одни из первых реагируют на патологические условия ишемии и обеспечивают нормальное функционирование нейронов. Было показано, что сериновая протеаза гемостаза активированный протеин С (АПС) обладает протекторным действием на клетки мозга при ишемии. Однако, АПС обладает также антикоагулянтным действием, приводящим к развитию геморрагий, что ограничивает его применение в качестве терапевтического средства. Поскольку защитное действие АПС реализуется через рецептор, активируемый протеазами (PAR1), то роль такого аналога протеазы мог бы выполнять пептид-агонист данного рецептора, не обладающий антикоагулянтными свойствами. Целью данной работы являлось изучение действия нового пептида-агониста PAR1, пептида 9, на астроциты в модели ишемии *in vitro*.

Эксперименты были выполнены на культуре астроцитов, полученной из кортекса новорождённых крысят. Моделирование ишемии-реперфузии осуществляли помещением клеток в среде без глюкозы при 5 % O₂ и 5 % CO₂ на 5 часов с последующим возвращением к нормальным условиям (21 % O₂, 5 % CO₂, 4,5 г/л глюкозы).

Новый пептид-агонист PAR1 приводил к снижению уровня некроза астроцитов в постишемический период через 24 часа после реперфузии, а также отменял вызванную ишемией активацию астроцитов и их активную пролиферацию, подобно АПС. Обработка астроцитов пептидом 9 перед 5-ти часовой ишемией приводила к стабилизации цитоскелета. Актиновые филаменты перераспределялись из цитоплазмы в примембранную область клетки, что характерно для клеток в условиях нормы. Таким образом, новый синтетический пептид-агонист PAR1 обладает протекторным действием на астроциты при ишемии, подобно АПС.

МЕХАНИЗМ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА НА НЕЙРОНЫ КОРЫ МОЗГА В КУЛЬТУРЕ

**Аврова Н. Ф., Захарова И. О., Соколова Т. В., Власова Ю. А., Баюнова Л. В.,
Рычкова М. П.**

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

Окислительный стресс во многом определяет повреждение и гибель нейронов при нейродегенеративных, ишемических и других повреждениях мозга. Повышение жизнеспособности нейронов под влиянием альфа-токоферола (альфа-Т), основного

и наиболее активного компонента витамина E, в большой мере зависит от модуляции им активности сигнальных путей. Найдено, что альфа-Т в микро- и наномолярной концентрации повышает жизнеспособность нейронов коры мозга крыс, подвергнутых действию прооксиданта — H_2O_2 , при длительной (18 ч) преинкубации с ним. При этом наблюдается зависимость защитного эффекта альфа-Т от его концентрации — $1 \text{ нМ} < 10 \text{ нМ} < 100 \text{ нМ}$, а его эффект в микромолярных концентрациях не отличается от эффекта 100 нМ альфа-Т. Показано снижение индуцированного накопления активных форм кислорода в нейронах коры мозга под влиянием альфа-Т в микро- и наномолярных концентрациях. Найдено, что в этих нейронах H_2O_2 вызывает активацию ERK1/2 и Akt на ранних этапах ее действия, которая затем сменяется инактивацией Akt. Активность же ERK1/2 остается на своих максимальных значениях до 24 ч от начала действия H_2O_2 . Преинкубация с альфа-Т в микро- и наномолярной концентрации предотвращает инактивацию Akt, нормализует активность протеинкиназы С-дельта и снижает активность ERK1/2 в нейронах коры мозга через 5–24 ч после начала действия H_2O_2 , что также может определять защитный эффект альфа-Т, т.к. персистентная активация ERK1/2 приводит к гибели нейронов. При этом альфа-Т оказывает стабилизирующее воздействие на митохондрии, нормализуя в нейронах увеличение отношения про- к антиапоптотическому белку Bax/Bcl-2 и падение мембранного потенциала митохондрий, вызванные прооксидантом.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16–04–00408.

МЕХАНИЗМЫ ГИБЕЛИ ЭРИТРОЦИТОВ МИНОГИ *LAMPETRA FLUVIATILIS*, ИНДУЦИРОВАННОЙ ИОНОМИЦИНОМ И ТЕРТ-БУТИЛГИДРОПЕРОКСИДОМ

Агалакова Н. И., Иванова Т. И., Гусев Г. П., Назаренкова А. В., Суфиева Д. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nagalak@mail.ru*

Минога *Lampetra fluviatilis*, представитель класса круглоротых (Cyclostomes), является одним из самых древних ныне живущих позвоночных животных, поэтому её эритроциты могут служить уникальной природной моделью для исследования эволюции процессов старения и гибели эритроцитов. Целью работы было изучение особенностей гибели эритроцитов миноги, экспериментально индуцированной про-оксидантом терт-бутилгидропероксидом (tBHP) (50 мМ) или Ca^{2+} ионофором иономицином (1 мМ) в комбинации с 2.5 мМ Ca^{2+} . После 3-часовой инкубации с tBHP 56 % эритроцитов имели апоптотические признаки (связывали аннексин V-FITC), увеличивалось число клеток с активными каспазами 9 и 3/7 (в 6 и 26 раз, соответственно) и снижалась средняя величина митохондриального мембранного потенциала (на 42 %). Апоптоз, индуцированный tBHP, сопровождался уменьшением среднего размера эритроцитов (на 19 %), потерей ими K^+ (в 3 раза) и накоплением Na^+ (в 2.6 раз). Эти процессы частично предотвращались ингибитором каспаз Вос-D-FMK, но не ингибитором кальпаина PD150606 и ингибитором протеаз леупепти-

ном. Обработка эритроцитов иономицином в течение 3 ч приводила к появлению 9 % апоптотических клеток, но не оказывала влияния на размер клеток, активность каспаз 3/7, величину митохондриального мембранного потенциала и ионный состав эритроцитов, хотя активность каспазы 9 увеличивалась. Таким образом, главным механизмом гибели эритроцитов миноги является окислительное преобразование гемоглобина, нарушение целостности митохондриальной мембраны с последующей активацией каспаз. В отличие от эритроцитов млекопитающих, Ca^{2+} -зависимый путь играет вторичную роль в развитии апоптоза эритроцитов миноги.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТЕЙ ИОН-ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ СИСТЕМ ПО МЕРЕ СТАРЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Агалакова Н. И., Гусев Г. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия.*

Хотя процессы старения и гибели эритроцитов были предметом изучения в течение нескольких десятилетий, большинство работ выполнено на изолированных эритроцитах *in vitro*. Целью данной работы было изучить механизмы, лежащие в основе физиологического старения эритроцитов, в частности, идентифицировать ион-транспортные системы и внутриклеточные регуляторные молекулы, изменение активностей которых приводят к нарушению ионного баланса в старых клетках. По мере старения эритроциты накапливают Na^+ , но теряют K^+ , что приводит к выходу осмотически необходимой воды и, как следствие, уменьшению объёма и увеличению плотности. Однако на последней стадии жизни клеток вход Na^+ настолько превышает выход K^+ , что их объём увеличивается из-за обратного входа воды. В основе этих процессов лежит накопление свободного Ca^{2+} в цитоплазме вследствие снижения активности Ca^{2+} -насоса и стимуляции Ca^{2+} -каналов P/Q и L-типов. Повышение содержания Ca^{2+} в клетках приводит к активации Ca^{2+} -зависимых K^+ каналов. Однако в старых эритроцитах экспрессия Ca^{2+} и K^+ каналов снижается до минимального уровня, что замедляет потери K^+ клетками. С другой стороны, в стареющих клетках увеличивается экспрессия Na^+ -каналов и активность Na^+/H^+ обменника, что объясняет накопление Na^+ , сопровождаемое гидратацией и превышающее потери K^+ . По мере старения в эритроцитах уменьшается количество цитозольных РКС-альфа и РКС-зета, но увеличивается количество мембранно-связанной РКС-альфа, что свидетельствует о её активации и транслокации к мембранам. Вероятнее всего, именно РКС-альфа принимает участие в регуляции функционирования Ca^{2+} -каналов L и P/Q типов. Активация Na^+/H^+ обменника практически полностью опосредуется стимуляцией РКС.

Работа поддержана грантом РФФИ (14-04-01766).

**ПРОЯВЛЕНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ К МОДЕЛЬНЫМ
КОММУНИКАЦИОННЫМ СИГНАЛАМ В ОТВЕТАХ НЕЙРОНОВ
СЛУХОВОГО ЦЕНТРА СРЕДНЕГО МОЗГА ДОМОВОЙ МЫШИ
С РАЗЛИЧНЫМИ ПАТТЕРНАМИ АКТИВНОСТИ**

Акимов А. Г., Егорова М. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, eta6913@yandex.ru*

Нейроны слухового центра среднего мозга домовой мыши по паттернам ответов могут быть отнесены к двум принципиально различным типам. Первый отличается тоническими характеристиками активности, т.е. импульсный ответ нейрона продолжается в течение всего действия акустического сигнала. Среди ответов нейронов заднего холма среднего мозга мыши преобладание тонических характеристик активности показано для тонических, фазно-тонических, паузных и позднелатентных разрядов. Второй тип нейронов отличается фазными характеристиками активности, при которых ответ нейрона значительно короче длительности сигнала. Такие нейроны имеют фазный или пачечный разряд. В представленной работе показана различная избирательность нейронов центрального ядра заднего холма домовой мыши с фазными и тоническими характеристиками активности к моделям крика дискомфорта мышат «wriggling call». Обсуждается вклад быстрых и медленных рецепторов глутамата в избирательность реакций нейронов на различные модели коммуникационного сигнала.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 09–04–00656) и гос. бюджета по госзаданию на 2013–2017 годы (№ г.р.01201351571).

**ДЕЙСТВИЕ ПОВЫШЕННОГО ДАВЛЕНИЯ ИНДИФФЕРЕНТНЫХ
ГАЗОВ НА ОРГАНИЗМ (КИСЛОРОДОЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ)**

Алексеева О. С., Ветош А. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: osa72@inbox.ru*

Исследование действия на организм измененных газовых сред показало, что индифферентные газы, входящие в состав таких смесей, при повышенном давлении приводят к развитию патологического состояния, называемого наркозом. Он характеризуется нарушением поведенческих реакций, функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, усилением тонуса мышц конечностей. Очевиден и нейротропный характер наркоза. Однако данные о влиянии изменения содержания кислорода в дыхательных газовых смесях на течение наркоза немногочисленны и противоречивы.

Изучение роли гипоксии в механизмах развития азотного наркоза показало, что снижение содержания кислорода в смеси до 6–10 % на фоне компрессии азотом

усиливает наркоз. Уже при давлении 0,7 МПа развивались его начальные признаки (при нормоксии — при 1,7 МПа). Предварительные гипоксические тренировки крыс перед последующим повышением давления азота ослабляли азотный наркоз, даже однократная тренировка существенно отодвигала признаки наркоза (после 8 сеансов гипоксии суммарная устойчивость к азотному наркозу возрастала на 38,4 %). Повторные интервальные гипоксические тренировки оказались еще более эффективными. При 4-х кратных интервальных гипоксических тренировках начальные признаки азотного наркоза у крыс проявлялись при 2,5 МПа.

При замене азота на аргон также наблюдается наркотическое действие индифферентного газа на организм при повышенном давлении. Качественных различий в развитии аргонного и азотного наркоза выявить не удалось, но наркотическая потенция аргона в 1,84 раза выше. Снижение содержания кислорода в дыхательной смеси до 4–12 % на фоне компрессии аргоном увеличивала чувствительность животных к наркозу на 53 % и 11,4 % соответственно. После проведения 8 сеансов гипоксических тренировок снижение чувствительности к аргонному наркозу у животных составило 32,2 %. Гипоксическое прекондиционирование оказалось менее эффективно в условиях аргонного наркоза, нежели при азотном наркозе, где при аналогичном протоколе эффективность защиты была более 50 %.

Таким образом, гипоксия на фоне компрессии азотом и аргоном является фактором, усиливающим наркоз индифферентными газами. Это следует учитывать при дыхании как кислородно-азотными или кислородно-аргоновыми, так и смесями с более высокой плотностью. Предварительные интервальные гипоксические тренировки способствуют нейтрализации этого фактора. Можно предположить, что усиливающее наркоз индифферентными газами действие гипоксии осуществляется преимущественно через стволовую часть мозга и, главным образом, через центры, управляющие двигательными реакциями. В то же время, интервальные тренировки действуют через те же центры, но уже подготовленные ими к восприятию экстремального воздействия.

Работа выполнена в рамках госзадания на 2013–2017 годы (№ г.р. 01201351572).

КИСЛОРОД ПОД ПОВЫШЕННЫМ ДАВЛЕНИЕМ АКТИВИРУЕТ СУБЭПЕНДИМНУЮ МИКРОГЛИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Алексеева О. С.¹, Москвин А. Н.¹, Коржевский Д. Э.²

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

²*Институт экспериментальной медицины,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: osa72@inbox.ru*

Используемый в медицинской и водолазной практике метод насыщения организма кислородом под повышенным давлением — гипербарическая оксигенация (ГБО) — позволяет компенсировать кислородный долг организма при различных патологических состояниях. Однако при увеличении концентрации кислорода выше терапевтической наблюдается нейротоксический эффект, проявляющийся в виде мотор-

ных судорог. Молекулярные механизмы развития кислородного отравления изучены недостаточно. Известно, что ГБО усиливает продукцию активных форм кислорода (АФК), окисляющих нейрохимические компоненты клеточных структур, что приводит к нарушению функций нейронов. Одним из клеточных элементов нервной ткани, опосредующих повреждающее воздействие различных факторов, является микроглия, реагирующая на повреждающие факторы увеличением либо уменьшением числа клеток. Целью работы являлось изучение влияния ГБО на субэпендимную микроглию (СМ)—один из важнейших элементов ликворо-энцефалического барьера (ЛЭБ).

Исследования выполнены на крысах Вистар массой 200–250 г. Сеанс ГБО проводили в барокамере при давлении кислорода 0.3 МПа в течение 4 часов. При этом судорожный синдром не развивался. Через 14 дней после сеанса головной мозг животных подвергали иммуноцитохимическому исследованию. Идентификацию микроглиоцитов проводили с помощью поликлональных козьих антител к антигену Iba-1, являющемуся специфическим маркером микроглии. Препараты анализировали при помощи светового микроскопа Leica DM750.

Результаты исследования показали, что у интактных животных в субвентрикулярной зоне (СВЗ) боковых желудочков большинство тел микроглиальных клеток располагались под эпендимой и на поверхности эпителия сосудистого сплетения головного мозга. В глубине СВЗ тела этих клеток встречались редко. На 14 сутки после воздействия ГБО наблюдалось заселение СВЗ микроглиоцитами. Тела Iba-1-положительных клеток укрупнялись. Изменялся характер ветвления, увеличивалось количество вторичных отростков, проникающих в пласт эпендимоцитов и выходящих на поверхность эпендимы. Происходящие после ГБО изменения в популяции СМ, миграция на поверхность эпендимы и формирование супраэпендимных клеток свидетельствуют об активации защитной системы головного мозга на уровне ЛЭБ. Сходная активация микроглии происходит при кислородной недостаточности, вызванной окклюзией средней мозговой артерии. В основе процесса активации, возможно, лежит усиление синтеза АФК и их повреждающего действия на клетки мозга.

ОСОБЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РАННИЙ ПОСТЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИИ

Алексеева Т. А., Владимирова И. Г., Нечаева М. В., Озернюк Н. Д.

*Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова Российской академии наук,
Москва, Россия, e-mail: taalexeeva@mail.ru*

Целью настоящей работы являлось изучение влияния 10% гипоксии, на двигательную активность новорожденных крыс. Ранний постнатальный период имеет важное значение, особенно для жизни незрелорождающихся особей, к которым относятся и крысы, так как на этом этапе развития формируются важнейшие взаимоотношения организма с окружающей средой.

В экспериментальной работе животное помещали в термостатируемую камеру, затем, используя видеокамеру, проводили запись поведенческих реакций в течение

ние 40 мин в норме и при 10 % гипоксии. Фиксировали одиночные (менее 1 сек) и комплексные (более 1 сек) движения. В контроле на 1 и 5 сут, на долю одиночных движений приходилось 15–20 % относительно общего времени движения, на 7 сут количество одиночных и комплексных движений примерно равно. В условиях 10 % гипоксии характер движений менялся и во всех возрастах на протяжении 40 мин преобладали комплексные движения, которые составляли 90–95 %.

Продолжительность двигательной активности (ДА) в контроле в среднем составляла 11,2 мин на 1 сут, 10 мин на 5 сут и 8,4 мин на 7 сут, т. е. с возрастом животные становились более спокойными. При воздействии 10 % гипоксии уже через 10 мин ДА возрастала в 1,8 раз на 1 сут, в 2,1 раза на 5 сут и в 2,8 раза на 7 сут. Затем ДА на фоне гипоксии несколько снижалась, сохраняя достаточно высокие значения по сравнению с контролем. В целом за 40 мин гипоксии в возрасте 1 сут животные двигались в течение 17 мин (42 % времени) и 20–21 мин (50 % времени) в возрасте 5 и 7 сут.

Таким образом, 10 % гипоксия влияет на ДА крыс и при этом чувствительность животных меняется с возрастом.

СИНАПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ПЕРЕЖИВАЮЩИХ СРЕЗАХ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ И ГИППОКАМПА КРЫСЫ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ЭПИЛЕПТОПОДОБНОМ СОСТОЯНИИ

Амахин Д. В., Чижев А. В., Ергина Ю. Л., Веселкин Н. П., Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург*

Эпилепсия — распространенное заболевание ЦНС, характеризующаяся наличием судорожных приступов. В исследовательской практике для изучения механизмов эпилептических судорог широко применяются *in vitro* модели в переживающих срезах головного мозга крысы. Подобные модели — удобный инструмент исследования механизмов синхронизации нейронной активности.

Исследование синаптической активности в пирамидных нейронах глубоких слоев энторинальной коры осуществлялось с помощью одновременной регистрации пар нейронов методом пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка». Для вызова эпилептоподобного состояния в срезе использовался перфузирующий раствор с высоким содержанием ионов калия (8 мМ), низким содержанием ионов магния (0,25 мМ) и 50 мкМ 4-аминопиридина. Данная модель приводит к возникновению трех последовательно сменяющихся режимов синаптической активности. Первый соответствует интериктальным разрядам и представляет собой высокоамплитудные залпы ТПСТ длительностью около 1 с. Второй соответствует иктальным разрядам, он всегда начинался с высокоамплитудного залпа ТПСТ, переходящий в идущие с высокой частотой стандартизованные паттерны синаптических токов. Эти паттерны, составляющие тело иктального разряда, имели длительность около 1 с и, обычно начинаются с ТПСТ, переходящего в залп ВПСТ. После прохождения нескольких иктальных разрядов возникал третий режим активности, в котором паттерны генери-

ровались с относительно постоянной частотой (10–30 раз в минуту). Это позволило определить порядок активации постсинаптических рецепторов в ходе подобной активности. Было продемонстрировано, что возникающая на начальном этапе активация ГАМКа-рецепторов сменяется доминирующей активностью NMDA-рецепторов, а вклад токов, опосредованных АМРА рецепторами, мал. Таким образом, существует несколько устойчивых режимов синаптической активности в энторинальной коре, соответствующих основным типам эпилептической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ, проект 16–15–10201.

УЧАСТИЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ОБЛАСТЕЙ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ В АНАЛИЗЕ ПРИБЛИЖЕНИЯ И УДАЛЕНИЯ ИСТОЧНИКОВ ЗВУКА ПО ДАННЫМ ФМРТ

Андреева И. Г.¹, Гвоздева А. П.¹, Орлов В. А.², Ушаков В. Л.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова

Российской академии наук,

Санкт-Петербург, Россия,

²НИЦ «Курчатовский институт»,

Москва, Россия, ig-andreeva@mail.ru

Восприятие движущихся источников звука является важнейшим элементом ориентации человека по слуху. Цель нашего исследования заключалась в выявлении областей коры мозга, которые участвуют в анализе приближения и удаления источников звука. Наша гипотеза состояла в том, что мультисенсорные области, участвующие в анализе пространственной информации должны быть вовлечены в слуховую обработку этих сигналов. Для того, чтобы проверить эту гипотезу, мы выполняли функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) с использованием 3Т МР-томографа Magnetom Verio (Siemens), что позволило оценить изменения активности головного мозга во время прослушивания синтезированных моделей движения (Вартанян и др., 1999) и аудиозаписей реальных шагов, сделанных в замкнутом помещении с известными акустическими характеристиками. Результаты экспериментов показали, что, помимо увеличения интенсивности BOLD-сигнала в первичной и вторичных слуховых зонах, которое наблюдалось в ответ как на неподвижные, так и на движущиеся стимулы, выявлялись дополнительные зоны активации в других корковых областях при прослушивании движущихся стимулов. Прежде всего в мультисенсорных областях, участвующих в анализе пространственной информации и обработки информации о движении других модальностей, а также в соматосенсорных областях: верхней и средней лобных извилинах (зоны 9, 10 по Бродману), верхней теменной области (зона 7), постцентральной извилины (зоны 1, 2, 3), а также угловой или/и надкраевой извилины (зоны 39, 40).

Работа поддержана РФФИ (Грант № 15–04–02816).

РАЗНООБРАЗИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОРМ NMDA РЕЦЕПТОРОВ: ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МОЗГА

Антонов С. М.

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

Значение NMDA рецепторов для функционирования мозга позвоночных и человека трудно переоценить. Они обеспечивают когнитивные функции, формирование памяти и поведение, а также участвуют в патогенезе многих нейродегенеративных и психических заболеваний. Паттерн экспрессии дигетеромерных рецепторов, т. е. состоящих из двух GluN1 и двух одинаковых GluN2 субъединиц (GluN2A, B, C или D), существенно изменяется в онтогенезе и при патогенезе. На ранних стадиях эмбриогенеза нервной системы GluN1/2B рецепторы наиболее широко экспрессированы в различных отделах мозга. Однако, к началу постнатального развития в синапсах их заменяют GluN1/2A рецепторы, а GluN1/2B рецепторы становятся экстраинаптическими. В мозжечке в отличие от коры и гиппокампа экспрессируются GluN2C и D субъединицы. Принципиальной для функционирования является кинетика активации и десенситизации, которые у рецепторов существенно различаются. Определенные мутации гена GRIN2A, кодирующего GluN2A субъединицу NMDA рецепторов человека, вызывают эпилептические энцефалопатии, сопровождающиеся обширными нарушениями функционирования мозга человека и вызывающие значительное ухудшение когнитивных функций и поведения. Подобные мутации приводят к изменению кинетики десенситизации NMDA рецепторов, что показывает значение «правильных» параметров их активации для функционирования мозга. В наших исследованиях впервые обнаружены мембранные механизмы регуляции Ca^{2+} -зависимой десенситизации NMDA рецепторов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменником. Существование широких возможностей регуляции NMDA рецепторов и разнообразие их молекулярных форм, а также генетически детерминированный паттерн экспрессии этих рецепторов обеспечивает оптимизацию выполнения функций различных отделов мозга. Кроме того, молекулярное разнообразие рецепторов приводит к особенностям фармакологической чувствительности различных отделов мозга, что необходимо учитывать при выборе стратегии терапии заболеваний нервной системы.

Работа поддержана грантом РНФ (проект № 16–05–10192).

ВИДОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У ЛЕТУЧИХ МЫШЕЙ В ПЕРИОД ГИБЕРНАЦИИ

Антонова Е. П., Илюха В. А., Сергина С. Н., Хижкин Е. А., Белкин В. В.,
Морозов А. В., Курбатова И. В.

ФГБУН Институт биологии Карельского научного центра РАН (ИБ КарНЦ РАН),
Петрозаводск, e-mail: antonova88er@mail.ru

Изучены изоферментный спектр лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы) и содержание глутатиона (GSH) в органах у гибернирующих летучих мышей. Объектами служили северный кожанок (*Eptesicus nilssonii*), бурый ушан (*Plecotus auritus*) и ночницы: Брандта (*Myotis brandtii*), водяная (*M. daubentonii*) и усатая (*M. mystacinus*), обитающие в Карелии вблизи северной границы ареала этих видов. Изъятие животных проводили в период гибернации (с 30.09.2015 по 01.04.2016) в искусственных пещерах Республики Карелия.

В результате исследования была выявлена тканевые и видовые особенности антиоксидантной защиты органов, а также распределения изоферментных спектров ЛДГ, участвующих в регуляции метаболических процессов. Так, в почках северного кожанка выявлено наибольшее содержание изофермента ЛДГ-5 и минимальная активность СОД и каталазы по сравнению с другими изученными видами. Изоферментные спектры ЛДГ сердца и скелетной мышцы ночницы Брандта характеризовались максимальным содержанием субъединиц Н-типа среди других видов летучих мышей, а у водяной ночницы — минимальным. Проведен корреляционный анализ изученных показателей с эколого-физиологическими характеристиками исследованных видов летучих мышей (температура тела, воздуха и субстрата во время гибернации, влажность, место отлова, масса тела). Результаты свидетельствуют о различиях в характере приспособлений к условиям гибернации у пяти видов летучих мышей.

Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств Федерального бюджета на выполнение государственного задания (темы № 0221–2014–0001 и № 0221–2014–0006), гранта РФФИ (проект № 16–34–00283 мол_а) с использованием оборудования центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН.

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ УГЛЕВОДНО-ЖИРОВОГО ОБМЕНА У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6J ПОСЛЕ ПУБЕРТАЦИИ

Бажан Н. М., Бакланов А. В., Пискунова Ю. В., Казанцева А. Ю.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук,
г. Новосибирск, Россия, e-mail: bazhan-nm@yandex.ru*

Цель работы — описать характер изменений углеводно-жирового обмена и профиля транскрипции генов ключевых белков, вовлечённых в его регуляцию, у мышей линии C57BL/6J после пубертации. Исследовали самцов мышей 3 возрастов: 10 недель — ранний постпубертатный период, 15 недель — период окончательного созревания гормональной оси гипоталамус-гипофиз-семенники (ГГС) и 30 недель — период поддержания стабильной массы тела. Методом ПЦР в реальном времени измеряли уровень мРНК генов белков, контролирующих окисление свободных жирных кислот (СЖК) в мышцах (uncoupling protein 3, UCP3; carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1; glucose transporter type 4, Glut4), запасание триглицеридов в белом жире (hormone-sensitive lipase, HSL; lipoprotein lipase, LPL, Glut4) и расход энергии в буром жире (uncoupling protein 1, UCP1). В период 10–30 недель у мышей постоянно увеличивалась масса тела. В возрасте 15 недель экспрессия генов *GLUT4* и *HSL* в белом жире и генов *CPT1*, *UCP3* в мышцах значительно превосходили таковые в возрастах 10 и 30 недель. Активация процессов липолиза в белом жире и окисления СЖК в мышцах у 15-ти недельных мышей, по-видимому, препятствует накоплению жира и способствует увеличению мышечной ткани. Снижение интенсивности этих процессов у 30-ти недельных мышей способствует значительному увеличению у них доли белого и бурого жира. Таким образом, мы впервые показали, что у мышей после пубертации резко изменяется интенсивность жирового обмена. Это необходимо учитывать при формировании контрольных групп из мышей линии C57BL/6J для изучения влияния средовых и генетических факторов на углеводно-жировой обмен.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14–04–00669 и бюджетного проекта № 0324–2015–0004.

РОЛЬ IAP (SURVIVIN) И STAT-ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК ГИПОТАЛАМУСА НА ПОЗДНИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

Бажанова Е. Д.¹, Козлова Ю. О.¹, Анисимов В. Н.², Теплый Д. Л.³

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук,*

С.-Петербург, bazonova@mail.ru,

²*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения России,*

С.-Петербург,

³*Астраханский государственный университет,*
Астрахань, Россия

Survivin принадлежит к семейству ингибиторов апоптотических белков (IAP, Inhibitors of apoptosis proteins), и, по некоторым данным, связан с семейством STAT (signal transducers and activators of transcription). Роль survivin и STAT-факторов в процессе старения мозга до сих пор неясна. Ранее показано, что низкий уровень апоптоза нейронов при старении у HER2/neu трансгенных мышей связан с супрессией p53-зависимого каскада. Однако резистентность клеток к апоптозу может быть обусловлена также активностью цитокин-зависимых апоптоз-лимитирующих систем (STAT-сигнальный путь), в том числе высокой экспрессией антиапоптотического белка survivin. В связи с этим целью нашего исследования было изучить роль survivin и STAT1,3,5,6 в механизмах нейронального апоптоза при физиологическом и патологическом (сверхэкспрессия HER2) старении. В эксперименте были использованы HER2-трансгенные мыши молодые и старые, контроль — дикий тип, линия FVB/N, материал для исследования — супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса. Уровень апоптоза определяли с помощью метода TUNEL, экспрессию белков — методом Western blotting (STAT1,3,5,6, p53, caspase-8,3) и иммуногистохимии (survivin).

Мы обнаружили повышение экспрессии антиапоптотического фактора STAT1 и супрессию белков оси STAT3(5,6)-survivin, что коррелировало с активацией синтеза p53, caspase-8,3 в нейронах у старых мышей дикого типа. Определенно, эти изменения являются одной из причин индукции апоптоза нейронов гипоталамуса при физиологическом старении.

Наши результаты показали включение survivin в механизмы устойчивости нейронов к апоптозу при старении у HER2-трансгенных мышей. Активация of STAT3(5,6)-survivin оси приводит к ингибированию caspase-8 и caspase-3 и, соответственно, низкому уровню апоптоза у старых трансгенных мышей. Таким образом, сверхэкспрессия онкогена HER2 усиливает выживание клеток посредством активации STAT-сигнального пути и сверхэкспрессии белка survivin.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-04-00425).

ВИДОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА СОБАЧЬИ

Баишникова И. В., Ильина Т. Н., Белкин В. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биологии Карельского научного центра РАН,
г. Петрозаводск, Россия, e-mail: iravbai@mail.ru

Целью работы было изучение уровня витаминов А (ретинола) и Е (α-токоферола) в тканях пяти видов семейства Собаچьи (*Canidae*) с различной экологической специализацией: песца или полярной лисицы (*Alopex lagopus* L.), серебристо-черной лисицы (*Vulpes vulpes* L.), лисо-песцовых гибридов (*Vulpes-Alopex*), волка (*Canis lupus*) и енотовидной собаки (*Nyctereutes procyonoides* Gray). Витамины А и Е локализируются в биологических мембранах и принимают участие в адаптационных процессах. Их содержание в организме млекопитающих может определяться экологическими особенностями вида. У всех исследованных собачьих самый значительный уровень витаминов отмечен в печени и почках, выполняющих регулирующую роль в метаболизме этих нутриентов. В этих же органах наблюдалась самая большая вариабельность изученных показателей. Высокое содержание витамина А обнаружено у волков, что связано, вероятно, с питанием этих хищников в естественных условиях, а также у лисо-песцовых гибридов, у которых более эффективное использование нутриентов корма и повышенный уровень метаболизма могут являться основой для проявления гетерозиса. Содержание витамина Е в печени и почках было выше у енотовидных собак и песцов. Эти виды способны запасать в организме значительные жировые резервы, которые у песцов обеспечивают выживание в северных условиях, а у енотовидных собак способствуют поддержанию обменных процессов в состоянии зимнего сна. В сердечной и скелетной мышечных тканях низкий уровень витамина Е наблюдался у волков, что может определяться более высоким уровнем обмена веществ и активным образом жизни этих животных.

Исследование проведено при финансовом обеспечении из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (тема № 0221–2014–0001).

ИЗМЕРЕНИЕ УРОВНЯ МРНК ГЕНОВ КЛЮЧЕВЫХ БЕЛКОВ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ, ПРИ РАЗВИТИИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

Бакланов А. В., Бажан Н. М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук,
г. Новосибирск, Россия, e-mail: alexandr.baklanov.v@gmail.com

Мыши с мутацией *Yellow* в локусе *Agouti* (*A^y*) имеют сниженную активность меланокортиновой системы, что приводит к развитию ожирения, а также диабету

2 типа (Д2Т) до развития ожирения. Одним из главных регуляторов углеводного обмена является печень. Целью настоящей работы было выяснить, будут ли у *A^y* мышей нарушения углеводного обмена до развития ожирения связаны с изменением экспрессии генов ключевых ферментов метаболизма глюкозы в печени: *глюкоза-6-фосфатазы (Г6Ф)*, *фосфоенолпируваткорбоксикиназы (ФЕПКК)*—маркёры глюконеогенеза, *глюкокиназы (ГК)*—маркёр гликолиза, *ГЛЮТ2*—транспортёр глюкозы 2 типа. Для оценки уровня мРНК использовали ПЦР в реальном времени. Контролем являлись мыши стандартного генотипа линии — C57BL/6J. Мышей каждого генотипа разделили на 3 возрастные группы: отсутствие ожирения, умеренное ожирение, значительное ожирение у *A^y* мышей относительно контроля. У контрольных мышей с возрастом уровни глюкозы и инсулина в крови не изменялись. У *A^y* мышей толерантность к глюкозе была снижена относительно контроля уже в группе без ожирения. При выраженном ожирении наблюдались признаки Д2Т: гипергликемия, гиперинсулинемия. В контроле экспрессия всех генов не изменялась с возрастом. До появления ожирения экспрессия всех генов у *A^y* мышей не отличалась от контроля. Однако, у *A^y* мышей наблюдалась выраженная возрастная динамика: экспрессия гена *ГЛЮТ2* была увеличена до появления ожирения, гена *ГК*—при умеренном ожирении, а гена *Г6Ф*—при выраженном ожирении. Экспрессия гена *ФЕПКК* не изменялась. Таким образом, до развития выраженного ожирения мутация *A^y* повышала экспрессию генов *ГЛЮТ2* и *ГК*, что, возможно, направлено на компенсацию нарушений углеводного обмена, вызванных мутацией.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-00669 и бюджетного проекта № 0324-2015-0004.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ МЕТОДЫ В ИЗУЧЕНИИ РОЛИ ИНКРЕТИНА В ОСМОРЕГУЛЯЦИИ

Балботкина Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Liravega@mail.ru*

Применение методов эволюционной физиологии к изучению физиологических функций позволяет глубже понять их механизмы и этапы становления. Л. А. Орбели включил в число этих методов клинический, ибо нарушение функций может происходить в обратной последовательности к их развитию в онтогенезе. Задача настоящей работы—исследование участия инкретина—глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) в регуляции осмотического гомеостаза у детей при патологии, связанной с нарушением функции тонкой кишки, локуса образования ГПП1.

Обследовано 15 здоровых взрослых (ЗВ) в возрасте от 24 до 36 лет и 47 детей от 10 до 18 лет (11—с целиакией (Ц), 17—с хроническим гастродуоденитом (ХГД) в стадии обострения и 19 практически здоровых детей (ЗД)). Обследуемым натощак давали ВН в объеме 1 % от массы тела. Пробы мочи собирали до и через 1 ч после ВН, капиллярную кровь—за 5 мин до и через 5 мин после ВН. Параметры деятель-

ности почек рассчитаны на 1.73м^2 площади поверхности тела за 1 ч и представлены как $\text{М}\pm\text{m}$.

У ЗВ и ЗД в течение 1 ч после ВН почки выделили $47\pm 5\%$ и $45\pm 6\%$ выпитой воды ($p>0.05$). Выведение осмотически свободной воды ($\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$) у ЗД в 1.9 раза меньше, чем у ЗВ. При Ц и обострении ХГД почки выделили $21\pm 4\%$ и $27\pm 3\%$ выпитой жидкости ($p<0.05$). При Ц это обусловлено снижением образования $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ и воды, свободной от натрия, при ХГД — уменьшением клиренса осмотически активных веществ и воды, свободной от натрия. У обследованных всех групп базальная концентрация ГПП-1 в крови одинакова. ВН у ЗВ, ЗД и при Ц стимулировала рост концентрации ГПП-1 в плазме крови ($\Delta\text{ГПП1}_{\text{ЗВ}}=3.9\pm 0.1$, $\Delta\text{ГПП1}_{\text{ЗД}}=1.9\pm 0.7$, $\Delta\text{ГПП1}_{\text{Ц}}=2.7\pm 1.2$ пмоль/л, $p<0.05$), у пациентов с обострением ХГД его уровень не менялся. Таким образом, показано участие ГПП1 в осморегуляции у детей, ее нарушение и снижение секреции инкретина при некоторых формах патологии желудочно-кишечного тракта.

Работа поддержана программой президиума РАН № 1.19П и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2017 года (№ з.р. 01201351572).

СА²⁺-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РАЗМЕРОВ КВАНТА МЕДИАТОРА

Балезина О. П.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия. e-mail: balezina@mail.ru*

Актуальным вопросом синаптической физиологии является раскрытие роли кальция как регулятора изменений размеров кванта медиатора у интактных и развивающихся, функционально незрелых, синапсов. В данной работе проведен анализ причин повышения амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) и генерации гигантских МПКП в ответ на действие рианодина — активатора выброса депонированного кальция из нервных терминалей моторных синапсов в норме и в период их структурно-функционального созревания в ходе моторной реиннервации скелетной мышцы. Установлено, что прирост амплитуды МПКП под действием рианодина предотвращается блокатором рианодиновых рецепторов дантроленом, или нагрузкой терминалей внутриклеточным Ca^{2+} -буфером ЭГТА-АМ. Потенцирующие эффекты рианодина в отношении амплитуд МПКП предотвращались также блокадой активности ферментов САМКП и ПКА, но не ПКС. Сделано предположение, что эффекты рианодина связаны с Ca^{2+} - и САМКП-зависимой секрецией из терминалей эндогенного КГРП в составе везикул с электронно-плотным содержимым и его аутокринным действием на нервные терминали, приводящим к активации ПКА и усилению накачки АХ в везикулы. В пользу выдвинутой гипотезы свидетельствует обнаруженная способность экзогенного КГРП вызывать аналогичный рианодину везамикол- и ПКА-зависимый прирост амплитуды МПКП в нормальных и созревающих нервно-мышечных синапсах, а также впервые обнаруженная способность избирательного блокатора КГРП рецепторов — пептидного фрагмента КГРП 8–37 — предотвращать потенцирующие эффекты в отношении амплитуды МПКП как экзогенного КГРП, так и рианодина. Таким образом, установле-

но, что в зрелых и развивающихся моторных синапсах мыши возможно увеличение размеров кванта АХ при выбросе Ca^{2+} из пресинаптических Ca^{2+} -депо, обусловленное Ca^{2+} -зависимой секрецией из терминалей эндогенного КГРП и его стимулированием — по принципу положительной обратной связи — активности пресинаптической ПКА и процессов накачки АХ в везикулы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ПЕРАМПАНЕЛА НА КАЛЬЦИЙ-ПРОНИЦАЕМЫЕ И КАЛЬЦИЙ-НЕПРОНИЦАЕМЫЕ АМРА РЕЦЕПТОРЫ НЕЙРОНОВ МОЗГА КРЫСЫ

Барыгин О. И., Дронь М. Ю., Комарова М. С., Николаев М. В., Тихонов Д. Б.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Oleg_Barygin@mail.ru*

Перампанел — это противоэpileптический препарат, недавно одобренный для лечения парциальных судорожных припадков. Показано, что он является неконкурентным аллостерическим антагонистом ионотропных глутаматных рецепторов АМРА типа. Вместе с тем, опубликованные данные об активности перампанела сильно варьируют в разных исследованиях. Это может быть следствием неоднородности в сорте различных подтипов АМРА рецепторов к перампанелу или следствием разницы в экспериментальных протоколах. В данной работе мы исследовали действие перампанела на кальций-проницаемые и кальций-непроницаемые АМРА рецепторы изолированных нейронов мозга крыс линии Вистар с помощью метода локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка». Мы показали, что активность и кинетика действия перампанела на кальций-проницаемые АМРА рецепторы гигантских интернейронов стриатума и кальций-непроницаемые АМРА рецепторы пирамидных нейронов зоны СА1 гиппокампа достоверно не отличаются (IC_{50} около 60 нМ). Кроме того, он одинаково ингибировал токи, вызванные аппликацией каината и глутамата. Стоит отметить, что эффективность действия перампанела не зависела от потенциала на мембране. С другой стороны, его активность достоверно снижалась в присутствии аллостерического потенциатора АМРА рецепторов циклотиазида (IC_{50} увеличилась до 1.2 ± 0.2 мкМ). Мы также показали, что перампанел конкурирует за сайт связывания с классическим аллостерическим антагонистом АМРА рецепторов GYKI-52466.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-04-01080А. ОИБ благодарит за финансовую поддержку в виде стипендии Президента РФ СП-208.2016.4.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА *IN VITRO* И *IN VIVO*

Бахтюков А. А.¹, Деркач К. В.¹, Дарьин Д. В.², Шпаков А. О.¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,

²Санкт-Петербургский государственный университет,
Россия, г. Санкт-Петербург, e-mail: bahtyukov@gmail.com

В последние годы ведется разработка низкомолекулярных агонистов рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГ), которые, в отличие от гонадотропинов, не вызывают десенситизацию рецепторов ЛГ и сохраняют биологическую активность при пероральном способе введения. Наибольшие надежды связывают с тиенопиримидиновыми производными, которые являются структурными гомологами соединения Org 43553. Цель работы состояла в синтезе новых тиенопиримидиновых производных TP03 и TP04, в изучении их регуляторного эффекта на активность фермента аденилатциклазы (АЦ) в семенниках крыс, а также в оценке способности этих производных стимулировать синтез тестостерона при различных способах введения самцам крыс. Соединения TP03 и TP04 в концентрациях 10^{-6} – 10^{-3} М повышали базальную активность аденилатциклазы (АЦ) в тестикулярных мембранах крыс со значениями EC_{50} 390 и 759 нМ. В концентрации 10^{-4} М стимулирующие АЦ эффекты TP03 и TP04 составили 213 и 122 %, что свидетельствует о более высокой активности TP03 в условиях *in vitro*. Повышение уровня тестостерона через 3 ч после однократного в/б введения TP03 в дозе 25 мг/кг на 60 % превышало таковое для TP04. Соединение TP03 также повышало уровень тестостерона при пероральном способе введения (50 мг/кг), в то время как соединение TP04 в этом случае было менее активным. Таким образом, впервые синтезированное и изученное нами соединение 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксаид (TP03) может быть использовано для разработки лекарственных препаратов, которые стимулируют стероидогенез в клетках Лейдига, вызывают повышение уровня тестостерона при парентеральном и пероральном способах введения и предотвращают андрогенный дефицит.

Работа поддержана РФФИ (№ 16–04–00126).

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА И ТИЕНОПИРИМИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НА ЭКСПРЕССИЮ ФЕРМЕНТОВ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И НА УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ ИХ ВВЕДЕНИИ САМЦАМ КРЫС

Бахтыков А. А., Деркач К. В., Шпаков А. О.

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

Российской академии наук,

г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bahtyukov@gmail.com

Низкомолекулярные агонисты рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГР), созданные на основе тиенопиримидинов, являются активаторами стероидогенеза, что выражается в повышении синтеза тестостерона (Т) семенниками и эстрогенов яичниками. По этому показателю они сопоставимы с гонадотропинами. Однако влияние тиенопиримидинов на стероидогенные ферменты *in vivo* не изучено. Целью работы было сравнить влияние введения тиенопиримидинового производного 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил) тиено[2,3-*d*] пиримидин-6-карбоксамида (ТП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) половозрелым самцам крыс Wistar на экспрессию ферментов стероидогенеза в семенниках и на уровень Т в крови. Препараты вводили в течение трех дней в суточных дозах 25 мг/кг для ТП (в/б) и 100 МЕ/крысу для ХГЧ (п/к). Образцы тканей семенников и крови для анализа забирали через 3 ч после последнего введения препаратов. Исследовали экспрессию генов, кодирующих ключевые ферменты стероидогенеза — белок StAR, осуществляющий перенос холестерина в митохондрии, и цитохромы P450_{ssc} и P450_{c17}, непосредственно вовлеченные в синтез Т, а также экспрессию гена *Lhr*, кодирующего ЛГР. Трехдневная обработка крыс ТП приводила к повышению уровня Т в 10 раз, в то время как обработка ХГЧ повышала уровень гормона только в 2 раза. ТП слабо влиял на экспрессию генов для ЛГР и цитохромов P450_{ssc} и P450_{c17}, но заметно повышал экспрессию гена *Star* (на 116 %). В свою очередь, ХГЧ повышал экспрессию генов, кодирующих белок StAR (на 473 %) и цитохром P450_{ssc} (на 396 %), снижал экспрессию гена *P450c17* (на 54 %) и почти полностью подавлял экспрессию гена для ЛГР. Таким образом, трехдневная обработка крыс как ТП, так и ХГЧ повышает экспрессию StAR, ключевого белка стероидогенеза. Однако чувствительность семенников к ХГЧ при этом резко снижается, что связано с подавлением экспрессии гена *Lhr*. При обработке ТП чувствительность ЛГР к агонистам сохраняется, с чем и связан более выраженный стимулирующий эффект ТП на синтез Т.

Работа поддержана РФФИ (№ 16-04-00126).

ДИНАМИКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Бахчина А. В.^{1, 2}

¹Институт Психологии Российской Академии Наук, Москва, Россия;

²Нижегородский Государственный Университет им. Н. И. Лобачевского,
Нижегород, Россия; e-mail: nastyal8-90@mail.ru.

Стресс—это неспецифическая активация организма для устранения чрезмерного рассогласования между актуальным и имеющимся результатами поведения (Парин, 2008; Селье, 1956). Неспецифичность стресса к природе рассогласования показана на нейрохимическом уровне (Парин, 2008). Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить динамику вегетативного обеспечения поведения (Вейн, 2003) специфичную для стресса и универсальную для разного рода стресс-факторов. Для этого определяли вариабельность сердечного ритма (СР) с использованием динамического спектрального анализа. Оценивали динамику общей мощности (ОМ (мс²)) спектра СР и индекса вегетативного баланса (ИВБ—соотношение мощностей спектра СР в диапазонах низких (0,04–0,15Гц) и высоких (0,15–0,6Гц) частот). В исследовании приняли участие: специалисты экстремального профиля в контексте тренировки в газово-дымовой камере (48 чел.), водители общественного транспорта в процессе рабочей смены (11 чел.), студенты в контексте публичного выступления (37 чел.). В контексте публичного выступления у 76 % испытуемых наблюдается двухфазная динамика ОМ и ИВБ: 1 фаза—совместное возрастание, 2 фаза—снижение ОМ и возрастание ИВБ. У специалистов экстремального профиля такая динамическая структура наблюдается в 84 % случаев. У водителей общественного транспорта при непредсказуемых событиях такой паттерн наблюдается в 89 % случаев. Такая же динамика получена и в лабораторных экспериментах на крысах с использованием моделей иммобилизационного и электроболевого стрессов. Таким образом, показано, что вегетативным маркером начала стресс-активации является 2-х фазная динамическая структура спектральных показателей СР.

Выполнено при поддержке гранта РФФИ, проект № 16–36–60044 мол_а_дк.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПРОТЕИНОВ В МЕЗЭНЦЕФАЛЬНОМ, ТАЛАМИЧЕСКОМ И ТЕЛЭНЦЕФАЛЬНОМ СЛУХОВЫХ ЦЕНТРАХ ГОЛУБЯ. ЭВОЛЮЦИОННЫЙ КОНСЕРВАТИЗМ И ПЛАСТИЧНОСТЬ

Белехова М. Г., Кенигфест Н. Б.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: belekhova@yahoo.com;
kenig51@yahoo.com*

Преимущественно комплементарное распределение различных типов кальций-связывающих протеинов характерно для ростральных слуховых центров приматов, отражая их организацию по принципу центр-периферия (core-belt). Центральный, лемнисковый, отдел содержит парвальбумин (PV)-иммунореактивные (ir) клетки; периферический, экстралемнисковый, отдел — калбиндин (CB)-ir (Jones, 2003). У субприматов и зауропсидных амниот (рептилии, птицы) core-belt организация также характерна для слуховых центров, однако плотность и распределение PV и CB иммунореактивности в их лемнисковых отделах значительно варьирует у разных видов внутри каждого таксона в зависимости от уровня специализации слуховой системы.

У голубей, обладающих неспециализированной слуховой системой, иммуногистохимически показано, что в центральных (core) отделах мезэнцефального (MLd) и таламического (Ov) центров имеется широко перекрывающееся распределение PV- и CB-ir нейропиля и нейронов. Значительная вариабельность распределения CB и PV иммунореактивности в лемнисковых отделах этих центров у разных видов птиц может быть связана с различной локализацией в них проекций стволовых слуховых входов, кодирующих информацию о разных аспектах звуковой сигнализации. Она отражает их **эволюционную пластичность**, обусловленную экологически зависимой функциональной специализацией. Напротив, в периферических (belt) отделах этих центров голубя, как у всех исследованных видов птиц, содержится исключительно CB-ir клетки и нейропил, что свидетельствует об их высокой **эволюционной консервативности**. Она обусловлена тем, что экстралемнисковые отделы MLd и Ov имеют множественные связи с другими, неслуховыми, центрами мозга, благодаря которым осуществляется участие слуховой информации в реализации различных, жизненно важных функций мозга, обеспечивающих выживание вида. В телэнцефальном слуховом центре голубя (поле L) в его главном таламорецептивном отделе L2, сопоставимом со слоем IV первичной слуховой коры млекопитающих, выявлено преобладание PV-ir нейронов гранулярного типа. Клетки разных морфотипов, иммунореактивных к PV и CB, неравномерно распределены в периферических отделах L1, L3 и каудомедиальном мезопаллиуме, обнаруживая сходство с клетками супрагранулярных корковых слоев у млекопитающих.

Результаты настоящего исследования на голубях и их анализ в контексте сравнения с данными, полученными на других видах птиц и млекопитающих, позволяют: 1)

поддержать представление о **гомологии** слуховой таламо-кортикальной системы птиц и млекопитающих (Karten, 2015); 2) выявить черты **эволюционной консервативности** и **пластичности** в ее организации.

ФЕНОМЕН ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО РАЗВИТИЯ КАРДИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. СУТЬ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ

Белостоцкая Г.Б.^{1,2}, Голованова Т.А.¹, Нерубацкая И.В.¹, Галагудза М.М.²

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

²*Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gbelost@mail.ru*

Ранее в экспериментах на культуре клеток миокарда крыс нами впервые был выявлен феномен внутриклеточного развития кардиальных стволовых клеток (КСК) в зрелых кардиомиоцитах с формированием структур «клетка-внутри-клетки» (КВК) [Belostotskaya, et al., 2015]. Затем путем анализа суспензии свежеизолированных клеток миокарда мы не только подтвердили существование этого явления у крыс различных возраста, годовалого бычка, взрослых мышей и человека, но и получили доказательства высвобождения из КВК-структур транзиторных клеток (ТК), позитивных в отношении одного из КСК-антигенов (c-kit⁺, Isl1⁺, Scal⁺) и кардиальных белков. Более того, наши *in vitro* эксперименты показали, что гипоксия и ацидоз стимулируют внутриклеточное развитие КСК, увеличивая в несколько раз количество КВК-структур. Это дало возможность предположить, что ТК, вышедшие из внутриклеточной капсулы КВК-структур в наших исследованиях,— это и есть те мелкие незрелые неонатально-подобные кардиомиоциты, которые были выявлены другими исследователями у взрослых млекопитающих при гипоксии [Kimura et al., 2015] и ишемии [Tang et al., 2016]. Поскольку по нашим данным вскрытые КВК-структуры и ТК, вышедшие из них, в “значительном количестве” присутствуют в миокарде крыс в 1-й день жизни и в качестве редкой популяции у взрослых и старых млекопитающих, включая человека, мы предполагаем, что ТК являются теми клетками, которые не только формируют постнатальное сердце, но и участвуют в образовании новых кардиомиоцитов в ходе онтогенеза. Более того, поскольку ТК представляют собой популяцию мелких кардиальных клеток (по сути прекардиомиоцитов), мы полагаем, что именно ТК способны восстанавливать поврежденный миокард как у новорожденных животных [Porrello et al., 2011], так и у взрослых млекопитающих при различных патологиях. В свою очередь, осознание и принятие факта внутриклеточного развития КСК и тщательное изучение популяции ТК сможет открыть новые перспективы в использовании клеточных технологий в регенеративной медицине.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕИНАЗАМИ, В РЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ МЫШИ

Белюсова Ю. В., Гайдуков А. Е., Балезина О. П.

*ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, биологический факультет,
Москва, Россия, e-mail: dzhulia.belousova@yandex.ru*

PAR (Proteinase-Activated Receptor)—семейство G-белок сцепленных метаболитных рецепторов, активируемых как протеиназами гемостаза, так и синтетическими пептидами—PAR-агонистами. Использование PAR-агонистов выявило присутствие PAR и в нервных терминалях, где они участвуют в регуляции кальциевого гомеостаза и синаптической пластичности. Показано наличие PAR1 в моторных синапсах, но их роль в регуляции секреции ацетилхолина (АХ)—мало изучена. Целью работы было исследование действия экзогенного пептида-агониста PAR1—TRAP6—на параметры спонтанной секреции квантов АХ.

Эксперименты проводились на нервно-мышечном препарате диафрагмы мыши с использованием микроэлектродной регистрации миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП). Анализировали амплитуду МПКП, частоту и временной ход.

TRAP6 (1 мкМ) увеличивал амплитуду МПКП на 39 % от контроля, не изменяя частоту и временной ход МПКП. В ходе отмывки от TRAP6 амплитуда МПКП не возвращалась к контрольным значениям. В присутствии специфического непептидного антагониста PAR1—FR171113 (1 мкМ)—TRAP6 утрачивал способность увеличивать амплитуду МПКП.

Ингибитор везикулярной Н-АТФазы—бафиломицин А1 (0,5 мкМ) предотвращал прирост амплитуды МПКП, вызываемый TRAP6. Блокатор протеинкиназы А (ПКА)—Н-89 (1 мкМ) также предотвращал возрастание амплитуды МПКП под действием TRAP6. Эти данные позволяют предполагать, что на пресинапсе следствием активации PAR1 является усиление накачки АХ в везикулу с участием ПКА, что приводит к росту размера кванта.

Анализ сигнальных механизмов выявил участие депонированного кальция в реализации эффектов TRAP6. Блокатор рианодинных рецепторов рианодин (5 мкМ)—не изменил прирост амплитуды МПКП при аппликации TRAP6, однако полностью предотвращал увеличение амплитуды МПКП на отмывке.

Таким образом, впервые показано: активация PAR1-рецепторов экзогенным пептидом-агонистом приводит к росту амплитуды МПКП в моторных синапсах мыши за счет прироста размера кванта АХ с участием депонированного кальция.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭКЗАПТАЦИЯ И МИТОХОНДРИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Беляева Е. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alenab61@mail.ru*

Процесс, посредством которого формы или структуры, развившиеся в ходе эволюции, чтобы выполнять одну функцию, кооптируются, чтобы обслуживать другие функции, называется экзаптацией (Gould, Vrba, 1982). В настоящее время концепция молекулярной экзаптации широко распространена в эволюционной биологии. В этой связи, данные, накопленные молекулярной физиологией митохондрий — одной из наиболее быстро развивающихся областей биологии, достижения которой имеют огромное значение для развития современной теории эволюции, требуют своего переосмысления. Как известно, в процессе эволюции статус клеточных органелл — митохондрий изменился от паразитического (симбиотического) до важнейшего регуляторного, влияющего на клеточный метаболизм, адаптивный ответ на стресс и клеточную гибель. В последние годы было выяснено, что многочисленные компоненты митохондрий, такие как различные элементы системы окислительного фосфорилирования, белки-посредники (цитохром с и апоптоз-индуцирующий фактор), а также предполагаемые составляющие неселективной поры внутренней мембраны митохондрий проявляют множественные независимые активности. Это позволяет митохондриям управлять огромной совокупностью тесно взаимосвязанных физиологических (метаболических) и патологических (гомеостатических и летальных) процессов, происходящих в клетке, обладая при этом относительно небольшим числом различных белков. Было обнаружено, в частности, что неселективная пора внутренней мембраны митохондрий, играющая важнейшую роль в регуляции различных форм клеточной смерти, образуется путем «ассамблирования» уже существующих белков, таких как циклофиллин D, F_1F_0 -АТФаза, транслоказа адениновых нуклеотидов, фосфатный переносчик, различные компоненты электрон-транспортной цепи, включая дыхательные комплексы I, III and IV, и других. В литературе имеются также свидетельства, указывающие на то, что комплекс I дыхательной цепи митохондрий может играть роль Na^+/H^+ обменника, комплекс IV участвует в формировании и регуляции митохондриального Ca^{2+} -активируемого калиевого канала большой проводимости, а комплекс II — в формировании и регуляции АТФ-зависимого калиевого канала митохондрий. Были высказаны различные гипотезы происхождения неселективной поры и ее эволюции, включая гипотезу о возможном происхождении поры посредством множественной молекулярной экзаптации (Vianello et al., 2012). Целью данной работы является анализ современной литературы по данному вопросу для стимуляции широкой дискуссии и привлечения внимания к исследованиям в данном направлении, что очень важно для дальнейшего развития эволюционной теории и решения проблем эволюции функций и функциональной эволюции.

ВТОРОЙ КОМПЛЕКС ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Беляева Е. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alenab61@mail.ru*

В настоящее время известно, что сукцинат: убихинон оксидоредуктаза или второй комплекс дыхательной цепи митохондрий (СII)—это важнейший регулятор активных форм кислорода (АФК) в митохондриях. Так, СII может не только сам служить источником АФК, но и усиливать или подавлять АФК, генерируемые первым (CI) и третьим (CIII) митохондриальными дыхательными комплексами. Кроме того, СII считается сенсором индукции апоптоза и мишенью для новых противораковых агентов, таких как различные аналоги витамина Е и кофермента Q (CoQ_{10}). Цель данной работы состояла в том, чтобы проверить влияние нескольких ингибиторов СII, а именно малоната и теноилтрифлуороацетона (ТТФА) на цитотоксическое действие тяжелых металлов. В качестве экспериментальной модели использовались ионы двухвалентного кадмия (Cd^{2+}) и клетки двух линий крысы (нейрон-подобной PC12 и асцитной гепатомы AS-30D), а также изолированные митохондрии печени крысы. Было обнаружено, что малонат улучшал в присутствии Cd^{2+} дыхательную функцию изолированных митохондрий печени крысы, энергизованных субстратами CI, в частности он частично восстанавливал дыхание в состоянии 3 по Чансу и максимально разобщенное дыхание, а также сглаживал изменения скоростей базального дыхания и дыхания в состоянии покоя, вызываемые данным тяжелым металлом на изолированных митохондриях, энергизованных как CI, так и СII субстратами. Малонат оказывал также некоторое защитное действие против индуцированного Cd^{2+} некроза как AS-30D, так и PC12 клеток, и снижал усиленную Cd^{2+} продукцию АФК на PC12 клетках. Примечательно, что ТТФА—ингибитор Q-связывающего сайта СII, сам вызывал апоптоз AS-30D клеток, который подавлялся при совместной инкубации с Cd^{2+} . В свою очередь, децилубихинон (аналог CoQ_{10}) не защищал AS-30D клетки от индуцированного Cd^{2+} некроза и усиливал вызываемый данным тяжелым металлом апоптоз AS-30D клеток. Все это указывает на СII как перспективную мишень для новых фармакологических стратегий при лечении различных заболеваний и патологических состояний, где митохондриальная дисфункция играет существенную роль.

СПОНТАННАЯ АКТИВНОСТЬ СЛУХОВЫХ НЕЙРОНОВ ПРОДОЛГОВАТОГО И СРЕДНЕГО МОЗГА АМФИБИЙ

Бибиков Н. Г.

*АО Акустический институт имени акад. Н. Н. Андреева,
Москва, Россия, e-mail: nbibikov1@yandex.ru*

Проведено сопоставление основных характеристик спонтанной активности, регистрируемой в двух наиболее крупных образованиях слуховой системы травяной лягушки (*Rana t. temporaria*). Активность нейронных элементов слуховой системы в отсутствие стимуляции отражает внутренние особенности преобразования сигналов в исследуемой области мозга. На периферии слуховой системы она позволяет обеспечить высокую чувствительность и высокую частоту передачи временной информации. На самых высоких уровнях динамика ее хаотической вариабельности может служить важным фактором в процессах пластичности и обучения. Наши работы велись в звукоизолированной камере на обездвиженных объектах в течение ряда лет. Наиболее подробно исследовали дорсальное ядро продолговатого мозга (аналог кохлеарного ядра млекопитающих) и полукружный торус среднего мозга (аналог задних холмов млекопитающих). Всего в каждом из отделов было зарегистрировано несколько сотен одиночных нервных элементов. При этом оказалось, что процент спонтанноактивных клеток претерпевает резкое снижение при переходе от продолговатого мозга к более центральным структурам слухового пути. Если в дорсальном ядре более половины нейронов генерировали спонтанную активность при средней частоте, превышающей 0,5 имп/с, то в среднем мозге таких клеток было менее 10 %. Были подробно изучены статистические характеристики этой активности, рассматриваемый как точечный хаотический временной процесс. Исследовались распределения межимпульсных интервалов, функции риска автокорреляционные функции, стандартные и локальные коэффициенты вариации, наличие и степень выраженности пачковой активности, а также некоторые характеристики, характеризующие свойство фрактальности: факторы Фано и Аллана и коэффициент Херста. Результаты работы показывают, что фрактальные свойства присущи спонтанной активности обоих ядер. Однако характер распределения межимпульсных интервалов, свойства автокорреляционной функции и анализ пачковости позволяет утверждать, что, несмотря на резкое снижение вероятности генерации спонтанной активности в среднем мозге, она становится более разнообразной. В частности, повышается пачковость и вероятность появления на автокорреляционной функции после паузы, определяемой рефрактерностью, выраженного максимума. Высказываются соображения относительно роли слухового центра среднего мозга в выделении особенностей временного течения звукового сигнала и проводится сопоставление данных с материалами, полученными на млекопитающих.

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ТКАНЕВЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ЛЁГКИХ В ФЕТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ КРЫСЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РАКА ЖЕЛУДКА

Боклов Д. А., Неверова П. С., Горьков Д. А., Томчук О. Н.

*Оренбургский государственный медицинский университет,
г. Оренбург, Россия, e-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru*

Возникновение эмбриотипических процессов в фетальный период онтогенеза может быть следствием повреждения морфогенеза и, соответственно, индукции эмбриональных ректификаций (по Л. Д. Лиюзнеру), либо недостижения регуляторного потенциала, ослабленного в предшествующий критический период. Данные проблемы нуждаются в дальнейшем изучении. В запатентованной модели экспериментального рака желудка (RUS2401463) с использованием обзорных светооптических (гематоксилин Майера и эозин) и иммуногистохимических (моноклональные антитела к цитокератину и CD34) методов исследовали процесс органоидифференцировки лёгких у плодов лабораторных беспородных крыс. У крыс с индуцированным раком желудка достоверно возрастала доля крысят, которые немедленно после рождения погибали, несмотря на то, что в их лёгкие поступал воздух. Анализ лёгких у плодов на 20–22 день беременности показал, что весь комплекс структурных условий органоидифференцировки не соответствовал параметрам эффективного газообмена. Во-первых, лёгкие находились на саккулярной стадии развития. При этом, в паренхиме наблюдались лишь отдельные зачатки альвеол — мешочки, разобщённые обширными недифференцированными участками, содержащими многочисленные эпителиальные тяжи. Мешочки были выстланы кубическим эпителием, который лишь в отдельных из них начал трансформироваться в плоский. Данное условие является ведущим в определении гистофизиологической несостоятельности газообмена. В строме лёгких преобладали клеточные элементы, волокнистый компонент, обеспечивающий растяжимость, ещё не развит. Следует подчеркнуть, что в таких лёгких не сформированы взаимоотношения между сосудистым и респираторным аппаратом. Уровень дифференцировки тканевых элементов и объёмная плотность сосудов микроциркуляторного русла здесь не могут обеспечить необходимые условия перфузии кровью. Таким образом, токсикогенный рак желудка в эксперименте стал условием пролонгации эмбриотипии лёгких в фетальный период развития.

Работа поддержана грантом Правительства Оренбургской области (Постановление № 411-п от 15.06.2016 г.)

НЕОНКОГЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА SRC. РЕГУЛЯЦИЯ НОВОГО ТКАНЕВОГО ПРОЦЕССА: ФЕНОМЕНЫ И УСЛОВИЯ

Боков Д. А., Горьков Д. А., Неверова П. С.

*Оренбургский государственный медицинский университет,
г. Оренбург, Россия, e-mail: cells-tissue.bokov2012@yandex.ru*

Исторически обусловленная роль гена Src на сегодняшний день не установлена. Цель – показать регуляторное значение гена Src в активно трансформирующихся тканях на конкретных этапах онтогенеза с верификацией необходимого диапазона гистогенетических процессов. Для реализации сравнительно-морфологического подхода, в качестве модельного объекта развития были выбраны представители птиц (*fam. Anatidae*). У данных животных изучали перестройку В-иммунитета в период начала полового созревания. С использованием обзорных светооптических (гематоксилин Майера и эозин), гистохимических (метиловый зелёный-пиронином, ШИК-реакция) и иммуноцитохимических (моноклональные антитела против белковых продуктов гена Src) методов анализировали структурные механизмы функционального переключения железы Гардера (ЖГ) после завершения инволюции сумки Фабрициуса. В ЖГ подвергаются деструкции концевые отделы желёз. Происходит гиперплазия стромы и её интенсивное заселение иммунocyтaми, которые здесь начинают активно пролиферировать. Наблюдается бласттрансформация лимфоцитов и их вторичная дифференцировка в плазматические клетки. Орган адаптируется к заселению иммунocyтaми. По периферии регионов со значительным скоплением лимфоидных элементов железистый эпителий замещается на нежелезистый, образованный тёмными эпителиоцитами. Последние характеризуются собственным профилем секретируемых продуктов (положительная реакция на мукополисахариды, невосприимчивость к пиронину) и, соответственно, другой линией дифференцировки. В этих клетках в большом количестве накапливается метка маркера экспрессии гена Src, чего не наблюдается в железистом эпителии концевых отделов. Таким образом, в ЖГ формируются В-инклюзивные гистионы, что повышает иммунореспондентный статус органа в период наступления половозрелости. Перестройка ЖГ сопровождается сменой типов эпителиев, их фактической метаплазией. Реализация такого морфогенетического потенциала связана, в том числе, с активностью гена Src.

*Работа поддержана грантом Правительства Оренбургской области
(Постановление № 411-п от 15.06.2016 г.)*

ИЗМЕНЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫСЫ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ 10 МИНУТ ОСТАНОВКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Бугрова М.Л.

*Нижегородская государственная медицинская академия,
г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: marysmir@mail.ru*

Цель настоящей работы — выявить морфометрические характеристики кардиомиоцитов (КМЦ) правого предсердия (ПП) и левого желудочка (ЛЖ) крыс через 60 минут постреперфузионного периода (ПРП) после 10 минут остановки кровообращения. Эксперименты проведены на 10 аутобредных крысах-самцах, массой 200–220 г. Остановку кровообращения моделировали пережатием сердечно-сосудистого пучка по методу В. Г. Корпачева. Для электронно-микроскопического анализа ПП и ЛЖ брали у интактных крыс и через 60 мин ПРП. Иммуноцитохимические реакции проводили на ультратонких срезах ПП с применением поликлональных антител к предсердному натрийуретическому пептиду (ПНП). Производили морфометрический анализ площадей митохондрий (Мх), саркоплазматического ретикулула (СПР), миофибрилл (Мф) и саркоплазмы КМЦ ПП и ЛЖ с помощью программы AnalySIS. Оценивали количество иммуномеченных гранул с ПНП в КМЦ ПП, используя классификацию: считали гранулы А-типа («зрелые») с хорошо видимой мембраной и осmioфильным содержимым, и гранулы В-типа («растворяющиеся») с «размытой» границей и менее электронноплотным центром. Результаты обрабатывали с применением критерия Манна-Уитни и коэффициента корреляции Спирмена, считая статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Было выявлено достоверное увеличение площади СПР КМЦ ПП на 61 %, ЛЖ — в 10 раз; снижение площади Мф КМЦ ЛЖ на 13 % по сравнению с показателями интактных крыс. Количество секреторных гранул, содержащих ПНП увеличилось: А-типа на 30 %; В-типа на 45 %; общее число на 74 %. Была показана прямая корреляция между общим количеством гранул с ПНП и площадью СПР КМЦ ПП: $r=0,43$. Таким образом, выявлены и обсуждаются количественные ультраструктурные характеристики КМЦ ПП и ЛЖ через 60 минут ПРП после 10 минут остановки кровообращения.

УГНЕТЕНИЕ КОРКОВОЙ И ГИППОКАМПАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ СТРЕССЕ КАК ЧАСТЬ МЕХАНИЗМА АДАПТАЦИИ

Булава А. И., Александров Ю. И.

*Институт психологии Российской академии наук,
г. Москва, Россия, e-mail: ai.bulava@mail.ru*

Цель исследования состояла в выявлении закономерностей научения в условиях острого стресса. Была поставлена задача сравнить паттерны мозговой активности в ситуациях авersive и неавersive научения. В качестве клеточного маркера нейрональной активности был взят транскрипционный фактор c-Fos. Животных

(крысы Long-Evans) разделили на две группы: одних обучали активному избеганию электрического тока; других — пищедобывательному поведению. Fos-позитивные нейроны метили иммуногистохимическим методом по стрептавидин-биотин-пероксидазному протоколу. Обнаружено значимое снижение уровня экспрессии c-Fos в зонах первичной соматосенсорной, ретроспленальной и моторной коры, а также в поле CA1 гиппокампа при научении в стрессогенных условиях, по сравнению с пищедобывательным научением. Активация подкорковых зон на примере базолатерального, центрального и медиального ядер амигдалы сохраняется на одном уровне в обоих случаях. Наблюдаемое уменьшение корковой и гиппокампальной активности при стрессе рассматривается как эволюционно сформированный механизм адаптации к стрессу. Вследствие которого на фоне сохранения активности структур, обеспечивающих эволюционно более старое поведение, угнетается активность структур более нового поведения. Клеточный механизм этого перехода может крыться в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и внегипоталамической системы кортиколиберина и усилении их влияния на корковые структуры мозга на фоне повышения концентрации глюкокортикоидов, возможный смысл которого в угнетении сложных когнитивных процессов, осуществляемых в нормальных условиях для повышения внимания по отношению к стрессовым факторам среды.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 15–06–99697) в рамках исследовательской программы Ведущей научной школы РФ (НШ-9808.2016.6).

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕССА И КИСЛОРОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА В ДИНАМИКЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ У ЧЕЛОВЕКА

Бурых Э. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, edwb66@mail.ru*

Вопрос о взаимосвязи показателей стресс-реакции и кислородно-энергетического обеспечения организма в динамике острой гипоксии изучен недостаточно.

В исследовании принимали участие 12 человек (мужчины, возраст 24.5 ± 3.6 лет). Гипоксическое воздействие осуществляли с помощью кислородо-азотной газовой смеси с 9 % содержанием кислорода с временем экспозиции в зависимости от индивидуальной устойчивости 5–40 минут. Непрерывно регистрировали реоэнцефалограмму, на основании которой оценивали изменения мозгового кровотока, а также ряд других физиологических показателей. В фоне, на, 5-й, 10-й, 20-й и 40-й минутах гипоксии осуществлялся забор венозной крови из локтевой вены для последующего анализа ряда биохимических показателей — глюкозы, лактата, пирувата, адреналина, норадреналина и кортизола.

При анализе взаимосвязи изменений по сравнению с догипоксическим периодом мозгового кровотока и содержания в крови адреналина, лактата и глюкозы было обнаружено, что на 5-й и 10-й мин гипоксии значения корреляции указанных пока-

зателей не достигают уровней статистической значимости. На 20-й мин появляется значимая корреляция между изменением мозгового кровотока с одной стороны и изменением содержания адреналина и глюкозы в крови — с другой, 0.60 и 0.61, соответственно. На 40-й мин гипоксии обнаруживается тесная корреляция уже между всеми вышеупомянутыми показателями.

Выдвинуто предположение, что увеличение мозгового кровотока на относительно поздних стадиях гипоксии связано с катехоламиновым компонентом стресс-реакции, который усиливает также и анаэробный обмен и направлен на мобилизацию энергетических ресурсов для избегания гипоксии.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН I. 19П.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ СТРЕССОМ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ, В ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ И БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС

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

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия; Irinabutkevich@yandex.ru*

Цель настоящей работы состояла в изучении влияний кратковременного стресса материнской изоляции и воспалительной боли у однодневных и двухдневных или у семидневных и восьмидневных крысят (модель недоношенного и рожденного в срок ребенка человека, соответственно) на уровень тревожности и депрессии, способность к пространственному обучению и на болевую чувствительность у самцов и самок крыс (Вистар), достигших взрослого возраста. В тесте горячая пластина ранняя воспалительная боль вызвала повышенную гипоалгезию у взрослых крыс обоего пола. В формалиновом тесте обнаружена повышенная гипералгезия у самцов и самок, испытывавших стресс материнской изоляции в первые два дня жизни; у самцов, подвергнутых ранней воспалительной боли, гипералгезия выявлена независимо от возраста воздействия. Обнаруженные у взрослых крыс увеличение уровня тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте и депрессивноподобного поведения в тесте принудительного плавания и ухудшение способности к пространственному обучению в лабиринте Морриса зависели от типа неонатального повреждающего воздействия, возраста, в котором животные были подвергнуты этим воздействиям, и пола особи. Хроническое введение агониста 5-HT_{1A} рецепторов буспилона в препубертатный период развития было использовано с целью коррекции исследованных показателей у взрослых крыс. Обнаружено, что буспирон вызвал анальгетический, анксиолитический и антидепрессорный эффекты у взрослых животных, которые были подвергнуты ранним болевым и стрессорным воздействиям, что усиливает представление о препубертатном периоде, как критическом с высокой пластичностью ЦНС. Таким образом, показано, что повторные стрессорные и болевые воздействия в раннем возрасте снижают способность взрослых крыс справлять-

ся со стрессом в последующем онтогенезе, повышают болевую чувствительность, ухудшают когнитивную функцию. Буспирон нормализует показатели исследованных типов поведения, когнитивной сферы, базальной и воспалительной боли у животных, подвергнутых в раннем возрасте стрессорным и болевым воздействиям.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 14-04-00106.

ВОСПРИЯТИЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ИНТОНАЦИЙ РЕЧИ ДЕТЬМИ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА — КЛЮЧ К МЕХАНИЗМАМ ОНТОГЕНЕЗА СЛУХОРЕЧЕВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Вартанян И. А.¹, Ланге Н. К.²

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vart939@mail.ru

²*Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение
гимназия № 41 им. Э. Кестнера,*

г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nk-lange@mail.ru

Общение является определяющим фактором в интеллектуальном, социальном и сенсорном онтогенезе ребенка. Развитие восприятия и воспроизведения интонаций детьми младшего школьного возраста лежит в основе реализации основных функций речи. Задачи исследования — показать динамику развития интонационного слуха у детей 7–10 лет и выявить причины ошибок при оценке и воспроизведении интонаций. Испытуемые — 15 детей 7–10 лет без отклонений в развитии, исследованные многократно в течение 3 лет. Контроль — 10 взрослых 20–23 лет. Стимулы — фразы, смысл которых зависел от интонационного контура. Оценка — экспертная по 5-бальной шкале. Установлено, что трудности в восприятии интонаций являются результатом 1. нарушения оценки временных интервалов в звуковых последовательностях, 2. дефицита кратковременной слуховой памяти, 3. недостаточной функции выделения сигнала на фоне шума, 4. минимального (доклинического) снижения слуха, 5. ограничения эмоциональных контактов. Разработан метод, показавший, что восприятие и воспроизведение интонаций и текста фраз осуществляется отдельно с участием разных уровней центральной нервной системы, созревание которых происходит гетерохронно.

ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ НЕЙРОНАУКИ

Васильев Д. С.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dvasilyev@bk.ru*

Понимание механизмов функционирования центральной нервной системы невозможно в отрыве от понимания особенностей её формирования в филогенезе. К настоящему времени накоплены значительный объём сведений о строении и особенностях функционирования нервной системы представителей различных таксонов многоклеточных животных. Было отмечено значительное разнообразие в её строении. И если ранее усилия большинства исследователей были направлены на описания общих принципов работы ЦНС, то в настоящее время растёт интерес к специфическим особенностям её функционирования у представителей различных таксонов. При этом произошли изменения в методологии исследований в области эволюционной нейроморфологии и нейрофизиологии. В последние десятилетия значительный интерес при выполнении работ в области эволюционной нейрофизиологии представляет изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования отделов нервной системы в ходе онтогенетического развития. Эволюционная биология развития («evo-devo») оказалась крайне информативной при выяснении гомологии и для понимания эволюционных преобразований структурных и функциональных элементов нервной системы. Благодаря этому подходу удалось выяснить, как различия в паттерне пролиферации и миграции клеток в ходе раннего онтогенеза связаны с разнообразием в строении отделов головного мозга у разных классов и отрядов позвоночных животных, какие изменения паттерна экспрессии генов, регулирующих регионализацию зародыша, лежат в основе различий в организации ЦНС позвоночных и первичноротых беспозвоночных. Большинство таких вопросов не могло быть однозначно решено лишь на основании сравнительно-анатомического метода.

Выполнено в рамках работ по госзадаанию на 2013–2017 годы (№ г.р. 01201351571).

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙРОНОВ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПОСЛЕ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОМ

Васильев Д. С.¹, Туманова Н. Л.¹, Журавин И. А.¹, Ким К. Х.¹, Лукомская Н. Я.¹,
Магазаник Л. Г.^{1,2}, Зайцев А. В.¹

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

²*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург*

Известно, что однократное введение пентилентетразола (ПТЗ) крысам вызывает острое судорожное состояние, не вызывая дальнейшего развития эпилепсии, при

этом нет данных, однозначно свидетельствующих о транзиторном характере морфофункциональных изменений в ткани головного мозга, вызванных действием этого конвульсанта. Было проведено исследование молекулярно-клеточных изменений в гиппокампе крыс в первую неделю после введения ПТЗ. Через 24 часа после введения ПТЗ в гиппокампе крыс повышалось содержание переносчика возбуждающих аминокислот EAAT1 по сравнению с контролем, однако уже на третьи сутки оно возвращалось к уровню интактного контроля. Содержание переносчика ГАМК (GAT1) демонстрировало кратковременное повышение в первые часы после введения ПТЗ, при этом, в первые сутки после введения, соотношение содержания переносчиков EAAT1 и GAT1 было сдвинуто в сторону переносчика возбуждающего медиатора. В этот период было показано появление гиперхромных нейронов пирамидного слоя в полях CA1 и CA3. Отмечено, что разные отделы гиппокампа не одновременно реагировали на введение ПТЗ. Появление гиперхромных нейронов в поле CA3 начиналось раньше и было более растянуто во времени, чем в поле CA1. Однако, и в поле CA1 и в поле CA3 гиперхромные нейроны были наиболее многочисленны в первые сутки и полностью исчезали к 5–7-м суткам после введения ПТЗ. В поле CA2 гиперхромные клетки не обнаружены. Гиперхромность может свидетельствовать об обратимом изменении функционального состояния клеток, они полностью исчезали к концу первой недели после введения ПТЗ. Следует отметить, что у таких гиперхромных клеток отсутствовали признаки необратимой гибели. Общее количество нейронов в полях CA1-CA3 гиппокампа не менялось. Экспрессия маркерного белка NeuN в телах нейронов, как нормохромных, так и в гиперхромных, указывало на их жизнеспособность. Таким образом, при пентилентетразоловой модели были выявлены морфофункциональные корреляты обратимых изменений состояния пирамидных нейронов в гиппокампе.

Поддержано РФФИ 14-04-00413.

МОБИЛИЗАЦИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ ОПОСРЕДУЕТ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

**Ветровой О. В.^{1,2}, Сариева К. В.^{1,2}, Зенько М. Ю.², Галкина О. В.¹,
Рыбникова Е. А.²**

¹*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет,
биологический факультет, кафедра биохимии;*

²*ФГБУН Институт Физиологии имени И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, e-mail: vov210292@yandex.ru*

В нашей лаборатории разработан неинвазивный метод посткондиционирования посредством предъявления трех сеансов умеренной гипобарической гипоксии (гипоксическое посткондиционирование, ГПостК) — воздействия на организм пониженным атмосферным давлением, приводящим к ослаблению кислородного снабжения. Показано, что ГПостК эффективно предотвращает индуцируемую тяжелой гипобарической гипоксией (ТГ) гибель нейронов гиппокампа и неокортекса,

нормализует активность гормональной системы и поведение крыс. В частности, ГПостК ап-регулирует уровень HIF1 α в CA1 поле гиппокампа и сенсомоторной коре. Информации о конкретных путях вовлечения HIF1 α в реализацию протективного действия посткондиционирования умеренной гипобарической гипоксией в настоящее время нет. На основании литературных данных о мишенях транскрипционной активности HIF1 можно предположить, что ГПостК стимулирует работу пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы. Если это так, то будет наблюдаться повышение активности ферментов пентозофосфатного пути, таких как глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа, увеличение количества восстановленного НАДФ в цитозоле и, как следствие, увеличение общей антиоксидантной активности ткани, так как основные ферментативные системы антиоксидантной защиты функционируют НАДФН-зависимо. В рамках конференции будут представлены уникальные данные, полученные в ходе проверки этой гипотезы.

Работа осуществлена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант № 16–34–00027, 16–04–00987). Часть исследований проведено с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Обсерватория экологической безопасности» (НИР № 118–99).

ГИГАНТСКИЕ БЕЛКИ САРКОМЕРНОГО ЦИТОСКЕЛЕТА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ИНАКТИВАЦИИ: ГРАВИТАЦИОННАЯ РАЗГРУЗКА VS ГИБЕРНАЦИЯ

**Вихлянцев И. М., Попова С. С., Грицына Ю. В., Салмов Н. Н., Уланова А. Д.,
Лосев А. А., Шенкман Б. С.*, Подлубная З. А.**

Институт теоретической и экспериментальной биофизики

Российской академии наук,

г. Пуццо, Россия, e-mail: vikhlyantsev@iteb.ru

**ГНЦ РФ—Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,
г. Москва, Россия.*

Исследованы изменения содержания и уровня фосфорилирования гигантских белков саркомерного цитоскелета титина/тайтина и небулина скелетных мышц гибернантов (длиннохвостого суслика, бурого медведя) в период гипобиоза и млекопитающих (крысы, мыши, монгольской песчанки, человека) в условиях гравитационной разгрузки. Атрофические изменения в мышцах человека и животных в условиях гравитационной разгрузки сопровождались повышенным протеолизом титина и небулина, снижением содержания этих белков и гиперфосфорилированием титина. Продолжительная мышечная инактивация у гибернантов в период гипобиоза не сопровождалась снижением содержания гигантских белков саркомерного цитоскелета и увеличением уровня фосфорилирования титина скелетных мышц. Обнаруженные изменения и возможные молекулярные механизмы обсуждаются в контексте адаптации скелетных мышц млекопитающих к условиям микрогравитации и гибернации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 14–04–00112, 14–04–92116).

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ

Владимирова И. Г., Клейменов С. Ю., Алексеева Т. А., Нечаева М. В.,
Озернюк Н. Д.

*Институт биологии развития Российской академии наук,
Москва, Россия, e-mail: ozernyuk@mail.ru*

Для анализа влияния гипоксии особый интерес представляет ранний период постнатального развития млекопитающих, когда формируются физиологические механизмы регуляции метаболизма. Целью нашей работы было изучение влияния гипоксии на энергетический метаболизм в первые 7 сут постнатального развития крыс.

Уровень потребления кислорода измеряли проточным методом при температуре 33°C. Эксперимент состоял из трёх периодов продолжительностью 40 минут каждый. В первые 40 минут в камеру с животным подавали воздух, в следующие 40 минут — гипоксическую смесь газов (10 % кислорода и 90 % азота), затем — вновь воздух.

При нормоксии интенсивность потребления кислорода (в расчете на 1 г. массы тела крысы) увеличивается в течение первых 3 сут после рождения и уменьшается позднее. Гипоксия вызывает уменьшение интенсивности потребления кислорода в процессе изученного периода развития. Эффект гипоксии наиболее выражен в первые 4 сут после рождения, когда потребление кислорода уменьшается на 30–40 %. На более поздних стадиях развития ингибирование составляет 10–15 % от нормоксического уровня. Особенности метаболизма в разных условиях опыта проанализированы также при помощи аллометрической зависимости между скоростью потребления кислорода и массой тела животного. Выявлено различие коэффициентов a и k уравнения $V_{O_2} = aM^k$ в нормоксических и гипоксических условиях.

Способность к восстановлению уровня энергетического обмена после действия гипоксии увеличивается в течение исследованного периода развития. Вероятно, переход от гипоксической чувствительности энергетического метаболизма к относительной толерантности начинается в течение первой недели после рождения крыс.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Власова К. М., Копылова С. В.

*Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23; ksyuhavlasov@rambler.ru*

Исследование влияния эндогенной интоксикации на некоторые показатели системы гемостаза проводили на 40 белых крысах (самки породы Wistar, массой 180–200 г.), лабораторные животные были разделены на 3 группы: интактные, контроль (однократно вводили 0,1 мг/кг физиологического раствора) и опыт — эндогенная

интоксикация (однократно внутривенно вводили 0,5 мг/кг адреналин гидрохлорид). Определение показателей осуществляли на 10-й день наблюдений на гематологическом анализаторе «Abacus junior» и на анализаторе показателей гемостаза «Минилаб 704». В опытной группе было отмечено снижение показателя тромбоцитарного звена гемостаза (70 % относительно группы «интактные животные»), гиперактивация внешнего пути свертывания крови (по данным ПТВ-теста), угнетение внутреннего пути свертывания (по данным АчТВ-теста), увеличение ТВ, характеризующего конечный этап свертывания, при снижении содержания фибриногена в плазме крови на 43 % относительно группы «интактные животные». Со стороны противосвертывающей системы зарегистрировано уменьшение уровня антитромбина III. Также было отмечено повышение конечных продуктов свертывания, о чем свидетельствует увеличение показателя РФМК.

Таким образом, адреналовая интоксикация сопровождалась выраженной гиперкоагуляцией на фоне сниженной фибринолитической активности крови у крыс.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У 12–16 ЛЕТНИХ ПОДРОСТКОВ СЕВЕРА РОССИИ

Власова О.С., Бичкаева Ф.А., Третьякова Т.В.

Институт физиологии природных адаптаций Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики Российской академии наук»,

г. Архангельск, Россия, e-mail: olgawlassova@mail.ru

Жиры (ЖК), с одной стороны, совместно с углеводами являются основными источниками энергии в организме человека, с другой стороны, их содержание может изменять интенсивность углеводного обмена. При этом в северных регионах, отличающихся экстремальностью условий проживания, отмечают разные типы функционирования метаболических процессов. В связи с этим целью работы явилось изучение насыщенных жирных кислот (НЖК), параметров углеводного обмена и их взаимоотношений у подростков 12–16 лет приарктического (ПР) и арктического (АР) регионов Севера России, 354 и 362 человека соответственно.

Содержание в сыворотке крови среднецепочечных (СЦ) и длинноцепочечных (ДЦ) НЖК определяли на хроматографе «ГАЛС-311» (Люмекс); глюкозы (ГЛЮ), лактата (ЛАК) и пирувата (ПИР) на биохимическом анализаторе «МАРС» с помощью наборов «Chronolab AG», рассчитывали величины индекса ЛАК/ПИР. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы SPSS13.0 (дескриптивный, корреляционный анализы).

У подростков АР, относительно ПР, установлено снижение уровня ГЛЮ, ЛАК, величины ЛАК/ПИР и тенденция увеличения ПИР на фоне повышения ДЦ ЖК и разнонаправленной динамики содержания СЦ ЖК — снижения концентраций лау-

риновой, миристиновой и повышения ундекановой и пентадекановой кислот.

Корреляционными взаимосвязями доказано разнонаправленное влияние НЖК на гомеостаз ГЛЮ и ее метаболитов. Так, в ПР НЖК оказывали стимулирующее влияние на уровень ГЛЮ, а на ЛАК и величину индекса ЛАК/ПИР — ингибирующее. При этом в АР связи имели противоположные знаки, и не отмечено влияния основных НЖК — пальмитиновой и стеариновой на содержание ГЛЮ.

Выявленные особенности могут свидетельствовать о более интенсивном течении процессов глюконеогенеза при стимулирующем воздействии ЖК в ПР на аэробные реакции окисления, а в АР — на анаэробные, при предпочтительном их использовании в качестве источника энергии.

НАРУШЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО СТРЕССА

Вольнова А. Б.¹, Курзина Н. П.¹, Калинина Д. С.², Журавин И. А.²

¹*Биологический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, e-mail: a.volnova@spbu.ru,*

²*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия.*

Пренатальный стресс является одним из факторов, приводящих к патологии развития нервной системы. В экспериментах на грызунах показано, что гипоксическое стрессорное воздействие, перенесенное в критический период эмбриогенеза (Е14, нормобарическая гипоксия 7.0 % O₂ в течение 3 часов), приводит как к морфофункциональным нарушениям в развитии ЦНС, так и к нарушениям способности к обучению. Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить нарушения пространственной памяти у взрослых крыс после пренатальной нормобарической гипоксии. Эксперименты (10 крыс-самцов линии Wistar в контрольной и 10 в экспериментальной группе) проводились в установке «Red Box»: ящик из красного оргстекла без крышки, перегородженный в отношении 1:2 дверцей, на дне большей части установки расположены 36 лунок, на которые ставят кубики как индикатор пищевого подкрепления. Положение кубиков на одном уровне от животного соответствовало наличию подкрепления, на разных уровнях — отсутствию подкрепления. При обучении первой части поведенческой задачи (положение кубиков на одном уровне, подкрепление присутствует) крысы обеих групп показали практически 100 % правильных реакций. Во второй части эксперимента положение одного из кубиков меняли, располагая его ближе к животному, в этом случае подкрепление отсутствовало под обоими кубиками. Положение кубиков соответствующее наличию или отсутствию пищевого подкрепления меняли в псевдослучайном порядке. Правильной считали реакцию животного, не сдвигающего ни один из кубиков при отсутствии подкрепления. На 6-й день эксперимента крысы контрольной группы достигли 19,6 % правильных реакций, у крыс, перенесших пренатальный гипоксический стресс, процент

правильных реакций не превысил 2 %. Полученные данные свидетельствуют о нарушении формирования пространственной памяти у крыс после пренатальной гипоксии и, вероятно, являются следствием повреждения гиппокампальных структур на ранних этапах онтогенеза.

Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда № 14–25–00065.

КООПЕРАЦИЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ КОММУНИКАЦИЯ У КРЫС В ИНСТРУМЕНТАЛЬНОМ ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ

Гаврилов В. В.

*Институт психологии Российской академии наук,
г. Москва, e-mail: nvvgav@mail.ru*

Исследование кооперации проведено на 32 крысах Long Evans (16 пар). Крысы предварительно обучались инструментальному пищедобывательному поведению — нажатию на педаль для получения пищи в кормушке — индивидуально каждая в своей половине экспериментальной клетки, а затем были вынуждены для получения пищи учиться синхронизировать свое поведение с поведением партнера, реализующего такое же поведение в соседнем отсеке экспериментальной клетки. *Установлено*, что крысы научаются кооперировать, однако для научения синхронизировать свое поведение с поведением конспецифика им требуется значительно больше времени по сравнению с начальным формированием опыта инструментального поведения индивидуально, то есть, эта задача для них является более трудной. Обученные кооперировать крысы эффективно кооперируют с крысами из других пар.

В кооперативном поведении УЗ-вокализация была выражена в разной степени в разных парах, у крыс из одной пары и в разных тестовых сессиях — retest'ax. Крысы издавали ультразвуки преимущественно в начале экспериментальной сессии, которые были приурочены к педальной части поведенческого цикла «педаль-кормушка». Зарегистрированы оба описанных ранее типа УЗ: «50 кГц» и «22 кГц». Есть основания полагать, что крысы «вступают в УЗ-диалог»: крысы в паре попеременно издавали УЗ при реализации пищедобывательного поведения. По-видимому, ультразвуки у крыс отражают не только их эмоциональное состояние, но и используются крысами для координации совместного поведения. Полученные нами данные свидетельствуют, что крысы могут кооперировать для совместного достижения результатов, а УЗ-вокализация является способом коммуникации при кооперации.

Работа выполнена в соответствии с Государственным заданием ФАНО РФ № 0159–2016–0012.

ТЕРМОДИНАМИКА ЭНДОТЕРМНЫХ ЖИВОТНЫХ И РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕРМИИ В ЭВОЛЮЦИИ ПТИЦ

Гаврилов В. М.

*Кафедра зоологии позвоночных и Звенигородская биологическая станция
им. С. Н. Сكاдовского Московского государственного университета*

им. М. В. Ломоносова,

Москва, Россия, e-mail: vmgavrilov@mail.ru

Ключевое значение эндотермии состоит не только в поддержании высокой температуры тела, но в усилении аэробного метаболизма и в образовании базального метаболической мощности, обеспечивающей стабильную работу функциональных систем организма в состоянии покоя. Это приводит к увеличению теплопродукции, как в покое, так и при активности, и требует системы терморегуляции, не связанной с испарительной отдачей тепла в окружающую среду. Лишь после увеличения аэробного метаболизма и продолжительности высокой активности предки птиц и млекопитающих столкнулись с проблемой перегрева при активности, и выработали приспособления для регуляции теплоотдачи. Стало выгодно замедлять теплоотдачу и остывание тела при коротких паузах в активности, чему могли способствовать покровы с низкой теплопроводностью.

Проведен эколого-аллометрический анализ данных теплопродукции современных птиц и млекопитающих, а также данных о минимальной и максимальной теплопроводности в покое у птиц. Показано, что при адаптации виды могут изменять удельную теплопроводность, толщину покровов и соответственно теплопроводность. Птицы с длинными подвижными перьями, помимо сезонного изменения теплопроводности при линьках, способны к моментальному изменению теплопроводности путем распушения перьев или их прижимания. Птицы с короткими перьями имеют более постоянную теплопроводность и, следовательно, более узкую термонейтральную зону. Они вынуждены компенсировать резкие сезонные колебания температур путем изменения теплопродукции, а не теплоотдачи. В наибольшей степени этот эффект развит у отряда воробьеобразных. Сравнение теплопроводности млекопитающих с птицами показало, птицы имеют физическую изоляцию лучшую, чем млекопитающих той же массы тела. Теплоизолирующие покровы замедляют и скорость остывания. Оценен эффект теплоизолирующих покровов и показана невозможность рептилиями сохранения относительно высокой температуры тела при их более, чем на порядок низком метаболизме. Данные биофизического моделирования тепловых отношений рептилий и динозавров показывают, что становление эндотермии в эволюции происходило постепенно и сходно с развитием эндотермии у птиц с птенцовым типом онтогенеза.

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПОСЛЕ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Галахова А. А., Хиразова Е. Э.

*Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова,
Москва, Россия, e-mail: basyanka9@mail.ru.*

Гипоксия — это пониженное содержание кислорода в организме или отдельных тканях, в этом случае организм оказывается в условиях дезадаптации, выражающейся в значительном изменении деятельности основных систем организма. Влияния гипоксии на деятельность сердца выражаются в реакциях, направленных на компенсацию недостатка O_2 , в развитии которых активно участвует вегетативная нервная система. Важным параметром при изучении гипоксии являются процессы восстановления после воздействия. Одним из диагностических параметров является сердечный ритм, вариабельность которого контролируется вегетативной нервной системой. Целью данного исследования было оценить вклад компонентов вегетативной регуляции в восстановление после острой гипобарической гипоксии, который оценивался введением веществ-блокаторов М-холино- и $\beta 1$ -адренорецепторов — атропина и атенолола.

Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar. Контрольной группе вводили физиологический раствор в объеме 1 мл/кг внутривенно, опытным животным вводили либо атропин (в/б, 2 мг/кг), атенолол (в/б, 2 мг/кг), либо совместно атенолол и атропин в тех же дозах. Через 15 минут после введения веществ регистрировали ЭКГ, затем проводили моделирование острой гипобарической гипоксии (ОГГ) в барокамере при разрежении воздуха до 145 мм.рт.ст. (соответствует высоте 11500 м над уровнем моря, 5 % O_2). Сразу после окончания ОГГ проводили регистрацию ЭКГ до момента восстановления активной позы животного.

Проведение ОГГ после введения атропина, на фоне которого наблюдалось уменьшение вклада парасимпатического и, соответственно, увеличение вклада симпатического компонента вегетативной нервной системы показал, что процесс восстановления имеет тот же баланс вегетативной регуляции. Тогда как на фоне введения атенолола, уменьшающего вклад симпатического компонента, острое гипоксическое воздействие не привело к значимому изменению параметров вегетативной регуляции. Совместное введение атенолола и атропина не оказало никаких статистически значимых эффектов по сравнению с контролем на вариабельность сердечного ритма ни до, ни после ОГГ. Таким образом, можно сделать вывод, что основной вклад в восстановление сердечного ритма в постгипоксический период вносит парасимпатическая нервная система.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПАТТЕРНОВ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КОРКОВЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ И ГРУППОВЫХ ДАННЫХ

Гальперина Е. И., Кручинина О. В., Рожков В. П.

*ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава РФ, ИЭФБ РАН,
Санкт-Петербург, Россия, galperina-e@yandex.ru*

Разнообразие свойств личности, врожденных способностей, темпераментов, интеллекта делают актуальным поиск индивидуальных особенностей в нейрофизиологических механизмах когнитивной деятельности. Цель работы состояла в оценке соотношения между общим и индивидуальным в организации пространственного взаимодействия корковых процессов, обеспечивающих различные виды когнитивной деятельности. Подростки 15–17 лет ($n=39$) выполняли вербальные (восприятие на слух русского и английского стихотворений) и невербальные (опознание на ощупь объемных фигур и знаков азбуки Брайля) задания. С помощью дискриминантного анализа проведена классификация эпох анализа ЭЭГ по показателям топического распределения уровней пространственной синхронизации биопотенциалов (ПСБП) в фоне и при выполнении заданий в отдельности у каждого подростка, а также по объединенным по всей группе подростков данным. ЭЭГ каждого из подростков в фоне и при вербальной деятельности правильно классифицировались, в среднем, в 91 % случаев. Вероятность правильной дискриминации паттернов ЭЭГ в объединенных по группе данных составила в среднем 24.8 %, варьируя от 22 % при восприятии русского стихотворения до 60 % при опознании символов азбуки Брайля. Существенно больший процент правильной дискриминации паттернов ЭЭГ был достигнут при использовании индивидуальных данных для каждого испытуемого. Средний процент правильной классификации при этом варьировал от 86 до 100 % для различных заданий. Сходство паттернов ПСБП у каждого испытуемого даже при выполнении различных заданий оказалось существенно выше, чем у разных испытуемых при выполнении одного и того же задания. Очевидно, что индивидуальные особенности организации ПСБП проявляются не только в исходном состоянии, определяя “фон”, на котором разворачивается деятельность, но сугубо индивидуальными являются также паттерны взаимодействия корковых процессов при различных видах когнитивной деятельности.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССА ПОНИМАНИЯ ПРИ ЧТЕНИИ У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ. ЭЭГ И фМРТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гальперина Е. И., Шемякина Н. В., Нагорнова Ж. В., Новиков А. А.,
Поздняков А. В., Корнев А. Н.

*ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, ИЭФБ РАН,
Санкт-Петербург, Россия, galperina-e@yandex.ru*

Цель исследования состояла в изучении нейрофизиологических коррелятов процесса понимания при чтении текстов в зависимости от уровня понимания. Исследованы связанные с событиями потенциалы (ССП) и BOLD сигнал у 2 групп студентов (средний возраст 19.3 ± 1), предварительно отобранных по уровню понимания письменного текста из 135 человек — условно «сильные» (с лучшим результатом, $n=12$) и «слабые» чтецы (с худшим результатом, $n=9$). Далее эти испытуемые выполняли тесты на чтение буквальных и метафорических фраз в исследовании ССП, а также задания на чтение слов, квазислов, фраз и текстов в фМРТ исследовании. Показано различие стратегий обработки читаемого текста в группах испытуемых. В сильной группе были выявлены отличия ССП между восприятием буквальных и метафорических фраз на двух этапах — на предъявление начала фразы на 240–340 мс в лобных зонах (Fp1, F7, Fz), а также на предъявление заключительного слова фразы, определяющего ее буквальный или метафорический смысл (в теменной зоне — Pz) на 290–340 мс. У слабой подгруппы различия проявились только при восприятии последнего слова фразы в лобном отведении F3 на 220–380 мс. Полученные данные могут отражать разные механизмы принятия решения в исследуемых группах испытуемых. У «сильных» чтецов, предположительно, больше выражены антиципационные процессы, проявляющиеся в различиях при восприятии уже начала фразы. Пилотное фМРТ исследование проведено с участием 10 «сильных», 7 «слабых» читающих. Выявлено увеличение BOLD сигнала (в сравнении с состоянием покоя) в лингвальной извилине слева — при чтении текстов, билатерально — при чтении фраз; в нижней затылочной извилине слева при чтении слов и квазислов и в веретеновидной извилине слева при чтении квазислов. В «слабой» подгруппе различий не выявлено, что может объясняться как малочисленностью группы, так и ситуацией, при которой активации в группе «слабо» читающих могли не достигать достоверного уровня различий в BOLD сигнале.

Поддержано РФФИ № 14–06–00360, № 15–06–08349

ИДЕЯ ЭВОЛЮЦИИ В ИСТОРИЧЕСКОМ КОНТЕКСТЕ

Гапанович С. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия*

Цель доклада: вкратце обрисовать научно-исторический контекст, в котором появилась работа Дарвина «Происхождение видов», как эволюционные идеи продолжают развиваться в настоящее время, и те «вызовы современности», с которыми им приходится сталкиваться. В XIX в эволюционные идеи интенсивно развивались в самых разных науках, главным образом, относящимся к гуманитарному направлению — лингвистика, обществоведение, антропология. Создание эволюционной теории в биологии оказало самую серьезную поддержку развитию этих и многих других наук. В наше время делаются попытки переосмыслить роль эволюционного учения, а иногда и даже отказаться от его дальнейшего развития. Науки о поведении, где пересекаются «интересы» гуманитарных и естественнонаучных дисциплин (и в первую очередь биологии) служат полем, где возникает упорная полемика, зачастую имеющая в своей основе конфликт изначальных психологических установок. В докладе подчеркивается важность эволюционного учения для выбора стратегии развития науки и образования и предлагаются варианты решения некоторых проблем.

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА СЕРТОНИН-МОДУЛИРУЕМОГО АНТИКОНСОЛИДАЦИОННОГО БЕЛКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДХОДОВ ПРОТЕОМИКИ

Гарина Д. В.¹, Большаков В. В.¹, Рябцева И. П.¹, Мехтиев А. А.², Андреева А. М.¹

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН,
Борок, Россия.*

²*Институт физиологии им. А. И. Караева НАН Азербайджана,
Баку, Азербайджан*

Ранее установлено, что серотонин-модулируемый антиконсолидационный белок (СМАБ), выделенный из мозга быка, вызывает нарушение консолидации следов памяти как у высших позвоночных (млекопитающих) в различных условно-рефлекторных моделях обучения (Гусейнов, Мехтиев, 2012; Mekhtiev et al., 2015), так и у низших (костистых рыб) при введении им СМАБ в желудочек мозга перед обучением (Гарина, Мехтиев, 2014). Цель настоящей работы — 1) выяснить состав серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка (СМАБ) с помощью Ds-Na-электрофореза в полиакриламидном геле и затем идентифицировать выявленные белковые фракции с помощью масс-спектрометрии MALDI, 2) на основании полученных данных о составе СМАБ выдвинуть гипотезу о его роли в обучении и формировании долговременной памяти у животных. Установлено, что СМАБ состоит из 10–12 белковых компонен-

тов, среди которых доминируют 4. С помощью масс-спектрометрии MALDI проведена их идентификация: спектрин, дигидропиримидиназа-подобный белок-2 (DPYL2), тубулин и актин. Предположено, что наиболее вероятный кандидат, ответственный за негативный эффект СМАБ на формирование памяти—это дигидропиримидиназа-подобный белок-2 (DPYL2): нейроспецифичный белок массой 62 кДа, медиатор Sema3A сигналинга и нейрональной дифференциации, участвующий в развитии и поляризации нейронов, регуляции роста аксонов и клеточной миграции. Выдвинута гипотеза, что антиконсолидационный эффект СМАБ обусловлен эффектом DPYL2, блокирующим прорастание аксонов и/или его цитостатической активностью, нарушающей образование в результате обучения новых нейронов в головном мозге.

ПОРОГИ ОБНАРУЖЕНИЯ РЕЧЕВОГО СИГНАЛА НА ФОНЕ РЕЧЕВОГО МАСКЕРА В УСЛОВИЯХ ИХ РАЗДЕЛЕНИЯ ПО РАССТОЯНИЮ

Гвоздева А. П.¹, Андреева И. Г.¹, Огородникова Е. А.², Пак С. П.²

*¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской
академии наук,*

*²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки, Институт
физиологии им. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия, kukumalu@mail.ru*

При бинауральном прослушивании наблюдается улучшение восприятия речевой информации, которое зависит от пространственной конфигурации источников целевого речевого сигнала и маскира. В исследовании (Westermann, Buchholz, 2015) продемонстрирована значимая роль признаков локализации звуковых источников по расстоянию при прослушивании речевых сигналов в условиях моделирования замкнутого помещения с реверберацией. В нашей работе проверялась гипотеза об эффективности бинауральных механизмов слуха в условиях свободного поля при решении задачи пространственной настройки на речевой целевой сигнал для наиболее значимого для контакта с субъектом диапазона расстояний от 1.0 до 4.0 м. Для пятнадцати взрослых испытуемых с нормальным слухом определяли пороги обнаружения речевых стимулов, которые представляли собой восемь двусложных слов русской речи, произнесенных дикторами разного пола и возраста. В качестве маскира использовали фрагменты шума, представлявшего собой результат микширования всех речевых стимулов. Применяли шесть пространственных конфигураций «маскер-целевой речевой стимул» в диапазоне расстояний 1–4 м от слушателя (0° элевации, 0° азимута). Оценивали вероятности обнаружения целевого речевого сигнала интенсивностью 50 дБ УЗД. Выяснили, что при соотношении сигнал/шум –14 дБ в пространственных конфигурациях, обеспечивающих максимальное разделение источников целевого речевого сигнала и маскира, наблюдается достоверно меньшее число ошибок при обнаружении речевого сигнала, чем в конфигурациях с их меньшим пространственным разделением или в отсутствии такого разделения.

Полученные данные позволяют утверждать, что в условиях свободного поля бинауральные механизмы слуха эффективны для выделения целевого речевого сигнала на фоне речевого маскира в условиях ближнего поля (1–4 м).

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ НА РАННЕЕ ПСИХОМОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТЕНЫШЕЙ БЕЛЫХ КРЫС

Гедзун В. Р., Водорезова К. Г., Сарычева Н. Ю., Дубынин В. А.

*МГУ имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра
физиологии человека и животных, лаборатория общей физиологии
и регуляторных пептидов,
Москва, Россия, vrgedzun@gmail.com*

Пренатальная алкоголизация приводит к развитию у детей комплекса морфологических и психических патологий, известных как фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН). Эти нарушения возникают вследствие употребления матерью алкоголя во время беременности. В качестве экспериментальной модели ФАСН используется хроническая принудительная алкоголизация самок крыс во время беременности.

В нашей работе исследовалось влияние пренатальной интоксикации алкоголем на становление ряда моторных рефлексов: переворот со спины на лапы (6 постнатальный день — ПНД), отрицательный геотаксис (на поверхностях, расположенных под углом 15° и 45° к земле, 13 ПНД), выход из круга — «gaît» (11 ПНД). В дни проведения тестов проводили оценку показателей физического развития, таких как: масса тела, длина хвоста, длина и ширина головы. Оценка ориентировочно-исследовательской активности проводилась с помощью теста «Открытое поле» (21 ПНД). В работе участвовали две группы крысят: «контроль» — потомство самок, получавших во время беременности в качестве питья воду; «опыт» — потомство самок, получавших во время беременности 10 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости. В тесте «открытое поле» локомоторная активность крысят опытной группы снижена, по сравнению с показателями контрольной группы, что проявляется в уменьшении количества пройденных секторов и активности в центре арены. Также выявлены различия между группами в динамике изменений стоек и эпизодов груминга. Морфометрия показала, что крысята опытной группы, отстают в весе и имеют меньшие размеры головы. В тестах на моторные рефлексy статистически значимых различий выявлено не было. Полученные результаты позволяют предположить, что крысята с ФАСН имеют комплекс поведенческих и физических нарушений, сходных с последствиями пренатальной алкогольной интоксикации у детей. Модель ФАСН на грызунах можно рассматривать как объект для тестирования препаратов, применяемых для лечения этой патологии у людей.

Работа была проведена при поддержке гранта РФФИ 16–04–01009 А.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГОРМОНОВ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Гершкорн Ф. А., Диденко В. М., Самойлова А. А.

*Сибирский федеральный университет,
Красноярск, gfa.2@rambler.ru*

Цель настоящей работы заключалась в определении уровня гормонов стресс-реакции — кортизола и тироксина при различных видах патологических состояний.

Основной путь реализации стресс-реакции — активация гипоталамо-гипофизарной системы (Зеличенко Л. И., Порядин Г. В., 2009), что сопровождается стимуляцией коры надпочечников и щитовидной железы. (Melmed, S., 2011; Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., 2007). Следовательно, определение уровня гормона коры надпочечников — кортизола и гормона щитовидной железы — тироксина может свидетельствовать о степени напряжения гипоталамо-гипофизарной системы при патологических состояниях различного генеза.

Содержание гормонов кортизола и тироксина в сыворотке крови определялось методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Были исследованы образцы сыворотки крови больных с ишемической болезнью сердца, диффузно-токсическим зобом, хроническим панкреатитом и перитонитом. В качестве контроля использовалась сыворотка крови здоровых людей. Кровь забиралась натощак, в утреннее время суток из локтевой вены.

Выявлено повышение содержания кортизола у людей с ишемической болезнью сердца ($p=0,035$); повышение содержания кортизола и тироксина у людей с диффузно-токсическим зобом ($p=0,01$); повышение содержания кортизола ($p=0,04$) и тироксина ($p=0,05$) у больных хроническим панкреатитом; повышение содержания кортизола ($p=0,01$) у людей с перитонитом (содержание тироксина при данной патологии соответствовало уровню гормона у здоровых людей).

Полученные данные свидетельствуют о повышенном уровне активации гипоталамо-гипофизарной системы при разных видах патологии, при этом более значительные изменения происходят в оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники».

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ МОЗГА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ ОДНОКОРЕННЫХ СЛОВ

**Гийемар (Цапарина) Д.М., Цицерошин М.Н., Зайцева Л.Г., Цапарина Л.Ю.,
Панасевич Е.А.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: diana-tsap@yandex.ru, ciceromn2@yandex.ru*

В настоящей работе у взрослых и у детей 7–8 лет исследовали системную реорганизацию межрегиональных взаимодействий активности коры больших полушарий при выполнении заданий на словообразование. Результаты показали, что у взрослых испытуемых при мысленном образовании однокоренных слов наблюдается преимущественное усиление внутриполушарных кросскорреляционных и когерентных связей ЭЭГ зон левого полушария, включая зоны Брока и Вернике, при одновременном снижении межполушарных связей ЭЭГ (по сравнению с состоянием спокойного бодрствования).

Следует подчеркнуть, что выявленная в данном исследовании топологическая реорганизация дистантных связей ЭЭГ значительно отличается от структуры межрегиональных взаимодействий, наблюдаемых при выполнении речевых заданий, связанных с опознанием фонем в словах, грамматических и семантических ошибок в предложениях, а также при мысленном синтезе слов из набора фонем или при синтезе предложений из набора слов (Цапарина (Гийемар) и др., 2007, 2008; Цицерошин, Гийемар, Зайцева, 2013). При всех этих речевых заданиях в особой мере наблюдалось усиление межполушарных взаимодействий, преимущественно нижнелобных и височных отделов при крайне незначительном усилении внутриполушарных связей как в левом, так и в правом полушариях. Эти данные позволяют предположить, что мозговые механизмы, лежащие в основе процессов создания одних языковых единиц (дериватов) на базе других (т.е. на морфологическом уровне языка) существенно отличаются от центральных механизмов, лежащих в основе обеспечения речевой деятельности на других уровнях языка.

Данные, полученные в пилотном исследовании у детей 7–8 лет показали, что, помимо существенного усиления, как и у взрослых, внутриполушарных связей ЭЭГ левого полушария, у детей в значимо большей степени, чем у взрослых, наблюдалось усиление и межполушарных взаимосвязей ЭЭГ, что согласуется с известными представлениями о незрелости у детей младшего школьного возраста способности к созданию одних языковых единиц на базе других на морфологическом уровне языка (Цейтлин, 2000).

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ: МЕХАНИЗМЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Глазова М. В., Зосен Д. В., Баришевская О. Н., Наслузова Е. В.,
Черниговская Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, MGlazova@iephb.ru*

При различных поражениях регенерация ЦНС у половозрелых животных сильно лимитирована. Введение некоторых активных веществ, таких как цитокины и нейротрофины, стимулирует рост аксонов и дендритов в поврежденных участках, индуцируя тем самым частичную регенерацию. С другой стороны такие патологические состояния, как судорожная активность у животных или эпилептические припадки у людей, приводят к активации aberrантного нейрогенеза в гиппокампе. Наличие нейрогенных зон и диффузно распределенных нейрональных стволовых клеток (НСК) в мозге взрослых млекопитающих свидетельствует о наличии потенциала для полноценной регенерации нервной ткани. Изучение молекулярных механизмов регуляции нейрогенеза позволит выявить потенциальные мишени и разработать методы воздействия для осуществления регуляции нейрогенеза. Показано, что и некоторые сигнальные белки апоптоза, такие как Bcl-2, p53 и белки семейства каспаз, включены в процессы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток. Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение характера и механизмов влияния p53 на пролиферацию и дифференцировку НСК. In vitro были исследованы механизмы p53-зависимой дифференцировки НСК, изолированных из гиппокампа мышей. Полученные данные показали, что активация p53 введением Nutlin-3 стимулирует дифференцировку клеток по нейрональному типу опосредованно через активацию MAPK-каскада и ингибирование GSK-3 β , что приводит к усилению транскрипционной активности CREB и, как следствие, к повышению экспрессии Wnt5a, также являющегося одним из факторов регуляции нейрональной дифференцировки. Таким образом, мы показали, что один из путей активации нейрональной дифференцировки может быть вызван стимуляцией p53/Raf/ERK/CREB/Wnt5a каскада. Также были проведены исследования роли p53 в регуляции нейрогенеза гиппокампа у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), генетически предрасположенных к аудиогенным судорогам. У крыс линии КМ было показано, что продолжительная судорожная активность приводит к снижению числа пролиферирующих клеток в гиппокампе. Однако, введение селективного ингибитора p53 Pifithrin- α не только значительно повышает уровень нейрогенеза, но и снижает тяжесть судорожных припадков, что сопровождается также снижением активности ERK-зависимого сигнального каскада. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что манипуляции, направленные на изменение уровня активности p53 могут быть одним из факторов в разработке протоколов для контроля нейрогенеза при патологических состояниях.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ (РФФИ-16-04-00777, РФФИ 16-04-00681)

ПОСТАКТИВАЦИОННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРА КВАНТА МЕДИАТОРА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭНДОГЕННОГО КГРП В ЗРЕЛЫХ И НОВООБРАЗОВАННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСАХ МЫШИ

Голикова Е. А., Богачева П. О., Балезина О. П.

ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова,
Москва, Россия, e-mail: *katushka123321@mail.ru*

В данной работе исследовали возможность высвобождения эндогенного кальцитонин ген родственного пептида (КГРП) в синаптическую щель при интенсивной активности синапсов и его влияние на секрецию ацетилхолина (АХ) в зрелых и формирующихся, новообразуемых моторных синапсах мыши. Для этого изучали параметры спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП), регистрируемых при помощи микроэлектродной техники в зрелых моторных синапсах мышцы голени мыши (m.EDL) и в синапсах на ранней стадии их формирования в ходе реинервации m.EDL после передавливания малоберцового нерва. Вслед за записью МПКП в покое, стимулировали нерв (2 мин, 30 Гц), затем в течение часа регистрировали максимально возможное количество МПКП для последующей оценки постактивационных изменений их амплитуды.

В интервале 20–30 минут после длительной стимуляции наблюдалось выраженное увеличение амплитуды МПКП на 25 %, а также сдвиг гистограммы распределения амплитуд МПКП в сторону более высоких значений как в зрелых, так и в новообразованных синапсах. Блокатор везикулярного транспортера АХ везамикол, апплицируемый сразу после окончания стимуляции, предотвращал этот прирост, что указывает на пресинаптическую природу постактивационного увеличения амплитуды МПКП, связанного, по-видимому, с усилением закачки АХ в везикулы и увеличением размера кванта АХ. Присутствие блокатора рецепторов к КГРП (КГРП₈₋₃₇) также полностью предотвращало постактивационное увеличение амплитуды МПКП. Это позволяет предполагать в качестве причины роста амплитуды МПКП и квантов АХ пресинаптическое действие выделившегося в синаптическую щель эндогенного КГРП.

Сделано заключение, что и в зрелых, и в формирующихся функционально незрелых синапсах, по-видимому, имеет место качественно сходное явление – высвобождение эндогенного КГРП в синаптическую щель в ходе продолжительной высокочастотной стимуляции и его аутокринное действие на нервные терминалы, приводящее к увеличению размеров кванта АХ и облегчению передачи.

ЭКСКРЕЦИЯ ИОНОВ НАТРИЯ И ВОДЫ ПОЧКОЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ВАЗОПРЕССИНА И ОКСИТОЦИНА

Голосова Д. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dholasava@gmail.com*

Окситоцин (ОТ)—нонапептид нейрогипофиза рыб, амфибий и млекопитающих; вазопрессин секретируется нейрогипофизом млекопитающих. Нонапептиды участвуют в поддержании водно-солевого баланса. Цель исследования: сравнить эффекты АВП и ОТ на выведение ионов натрия и воды почкой крыс.

Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар. АВП (0.05–10 нмоль/кг), ОТ (0.5–5 нмоль/кг), агонист V_{1a} -рецепторов ($V_{1a}R$) (1 нмоль/кг) инъецировали внутримышечно. Антагонист $V_{1a}R$ 10 нмоль/кг, антагонист V_2 -рецепторов (V_2R) 50 нмоль/кг и антагонист ОТ-рецепторов (OTR) 10 нмоль/кг вводили внутрибрюшинно. Исследования проведены в условиях нагрузок—солевой (СН)—18 мл/кг 2.5 % раствор NaCl внутрибрюшинно, и водной (ВН)—вода 50 мл/кг per os. Сбор мочи проводили при произвольных мочеиспусканиях. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Максимальное усиление экскреции Na^+ в 23 раза отмечалось при инъекции 5 нмоль/кг АВП или 2.5 нмоль/кг ОТ. Антагонист $V_{1a}R$ вдвое снижал натрийурез, вызванный ОТ. Инъекция агониста $V_{1a}R$ усиливала экскрецию Na^+ до 2350 ± 170 мкмоль/кг. Инъекция OTR антагониста снижала в 1.3 раза натрийурез вызванный $V_{1a}R$ агонистом, но усиливала реабсорбцию осмотически свободной воды (T_{CH_2O}) вдвое.

Введение 0.5 нмоль/кг АВП или 2.5 нмоль/кг ОТ на фоне ВН усиливало T_{CH_2O} с -17.5 ± 2.5 до 7.9 ± 2.5 и -7.3 ± 2.6 мл/кг и экскрецию Na^+ с 50 ± 20 до 290 ± 120 и 1230 ± 130 мкмоль/кг.

СН вызывала гипернатриемию и секрецию АВП. Натрийурез при СН коррелировал с ростом экскреции АВП с мочой ($r=0.66$, $p<0.05$). При блокаде $V_{1a}R$ или OTR на фоне СН снижалась экскреция Na^+ в 1.5 раза и T_{CH_2O} в 1.2 раза, при блокаде V_2R вдвое снижалась T_{CH_2O} и усиливался натрийурез.

Таким образом, АВП и ОТ способствуют экскреции Na^+ за счет активации OTR и $V_{1a}R$. АВП усиливает T_{CH_2O} за счет активации V_2R . ОТ оказывает меньший эффект на реабсорбцию воды в почке.

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 14–04–00990, программой Президиума РАН № 1.19П и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2017 годы (№ г.р. 01201351572).

СЛЕДСТВИЯ РАЗНОВРЕМЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДВУХ КЛАССОВ ЭНДОТЕРМНЫХ ЖИВОТНЫХ, МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ПТИЦ

Голубева Т. Б.¹, Зуева Л. В.², Гаврилов В. М.^{1,3}

¹Кафедра зоологии позвоночных Московского государственного
университета имени М. В. Ломоносова,
Москва;

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург;

³Звенигородская биологическая станция им. С. Н. Скадовского Московского
государственного университета имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия, e-mail: tbgolubeva@list.ru, vmgavrilov@mail.ru

Млекопитающие развивали аэробный метаболизм и появились в триасе, когда содержание кислорода в атмосфере было приблизительно на 50 % ниже уровня такового в юре. Птицы произошли в юре. В условиях низкого содержания кислорода млекопитающие избавились от ядер в эритроцитах, уменьшили их размеры, приобрели двояковогнутую форму, благодаря чему площадь их поверхности увеличилась, а диаметр капилляров уменьшился. Все это обеспечило более эффективный перенос кислорода гемоглобином. Птицы в условиях высокого содержания кислорода уменьшили по сравнению с амфибиями и рептилиями размеры эритроцитов, но ядра сохранили. Предпосылкой расцвета эндотермов было превращение скелета в основной источник синтеза гемоглобина. И у птиц, и у млекопитающих масса костного мозга больше, чем у низших позвоночных. При этом птицы смогли освободить важные для полета кости от кроветворной функции, сделать их полыми. У млекопитающих *pia mater* обогащена кровеносными сосудами, питающими распластанную по поверхности больших полушарий кору мозга, требующую интенсивного снабжения кислородом. У птиц *pia mater* не выделяется из тонкой *meninx*. Развитые большие полушария птиц заняты компактными структурами, аналогичными коре мозга млекопитающих и филогенетически продолжают линию рептилий. Основная анализаторная система птиц — зрительная. Глаза птиц огромны. У млекопитающих между сетчаткой и витриальным телом имеется большое количество сосудов, сетчатка птиц лишена сосудов, но сохранен *pecten*. Респираторные белки усиливают приток кислорода к определенным тканям, и сетчатка, как и мозг млекопитающих, содержит большое количество нейроглобина. В глазах цыпленка помимо нейроглобина идентифицирован глобин E (GbE). GbE был найден и у других птиц, но отсутствует в других классах позвоночных. Анализ филогении и генной синтении GbE показал его древнее происхождение. Таким образом, различия в содержании кислорода в атмосфере Земли в момент происхождения птиц и млекопитающих определило их дальнейшую эволюцию. Это обстоятельство и привело к различиям в строении мозга и глаз у птиц и млекопитающих.

ФЕРОМОНЫ САМЦОВ ДРОЗОФИЛЫ, В ЧАСТНОСТИ, ЦИС-ВАКЦЕНИЛ АЦЕТАТ, УГНЕТАЮТ ИХ ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

Гончарова А. А.

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

Контакты между особями дрозофилы происходят преимущественно в пределах скоплений. В скоплениях самцы ухаживают за самками, спариваются с ними, соперничают друг с другом. Самцы дрозофилы синтезируют феромоны, в чьи функции входит привлечение насекомых обоих полов, а также подавление ухаживания и агрессии. Ранее мы показали, что содержание в однополых группах приводит к сильному (до трех раз) и длительному (до 5 суток после изоляции из группы) подавлению двигательной активности самцов. В настоящей работе мы решили выяснить, опосредовано ли наблюдаемое подавление двигательной активности действием феромонов, синтезируемых самцами дрозофилы, в частности цис-вакценил ацетатом (цВА).

Самцов *Drosophila melanogaster* содержали поодиночке или в группе из 20 особей. На 3 сутки в индивидуальных камерах тестировали их двигательную активность. Были использованы следующие линии дрозофилы: линия дикого типа Canton-S (CS), а также мутантные линии с нарушенным обонянием (*Orco*, *odorant receptor co-receptor*). Двигательная активность самцов дикого типа была измерена при тестировании в присутствии гексановой вытяжки из половозрелых самцов CS и синтетического цВА.

Было показано, что самцы мутантных линий *Orco* не снижали свою двигательную активность после группового содержания. Самцы CS, содержавшиеся индивидуально, при тестировании в присутствии вытяжки из половозрелых самцов наоборот, снижали свою двигательную активность до уровня самцов, содержавшихся в группе. Наличие вытяжки не оказало влияния на поведения насекомых, предварительно содержавшихся в группе. При аппликации цВА наблюдалась картина, аналогичная с нанесением гексановой вытяжки.

Известно, что цис-вакценил ацетат снижает межсамцовую агрессию и интенсивность ухаживания за самками. Наши данные убедительно показали, что он также подавляет двигательную активность самцов. Эти эффекты необходимы для уменьшения конфликтных ситуаций и поддержания стабильности скоплений насекомых.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13–04–02153.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА (ГГАС) ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ У ПРИМАТОВ: ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Гончарова Н.Д.^{1,2}, Чигарова О.А.¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской приматологии,

²Сочинский государственный университет,

Сочи, РФ, e-mail: ndgoncharova@mail.ru

Цель работы—изучение возрастных особенностей реакции ГГАС на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие (ОВ) у обезьян, различающихся типу адаптивного поведения. В эксперименте участвовали 8 молодых половозрелых и 8 старых самок *Macaca mulatta* с контрольным стандартным поведением (SB) и такое же количество молодых и старых макак с депрессивноподобным и беспокойным поведением (DAB). Все животные подвергались ограничению подвижности в течение 2-х часов (в 15.00). В плазме крови определяли содержание АКТГ и кортикостероидов, а в эритроцитах—малонового диальдегида для оценки интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ). Реакция ГГАС на ОВ носила сходный характер у молодых животных со SB и DAB. Старение ГГАС происходило неодинаково у животных со SB и DAB. Выраженные возрастные изменения были характерны главным образом для животных со SB. При старении у животных со SB в ответ на ОВ резко снижалась величина подъема концентрации АКТГ без существенных изменений в реакции кортизола (F). В тоже время у старых животных с DAB по сравнению с молодыми животными в ответ на ОВ отмечалась тенденция к более высокой секреции АКТГ и более низкой F. Разнонаправленный характер возрастных изменений в стресс реактивности ГГАС у животных со SB и DAB сопровождался выраженными межгрупповыми различиями в стресс реактивности ГГАС у старых животных с более высокой реакцией АКТГ и более низкой F и дегидроэпиандростерона сульфата (DHEAS) у животных с DAB. Молярное соотношение F/DHEAS, рассматриваемое как лучший показатель наличия гиперкортизолемии в организме приматов, чем измерение только F, было существенно выше у старых животных с DAB и ассоциировано с максимальной интенсивностью ПОЛ. Таким образом, возрастные изменения реакции ГГАС на ОВ носят зависимый от особенностей ВНД (адаптивного поведения) характер, что сопровождается формированием выраженных индивидуальных различий в реакции ГГАС на ОВ у старых животных с более выраженными инволютивными изменениями у индивидов с DAB.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15–04–07896.

ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ

Горбачёва Е. Л.¹, Никитина Л. С.^{1,2}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,

²Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: jengorbacheva@gmail.com

Известно, что гормоны гипоталамо-гипофизарно-адrenокортикальной системы могут оказывать разнонаправленное действие на судорожный припадок. Так интрацеребральное введение кортиколиберина вызывает развитие судорожного припадка у молодых крыс (Baram et al., 1992). Введение АКТГ при инфантильных судорогах приводит к отмене или снижению тяжести судорожного припадка (Wang et al., 2004). Целью данного исследования была оценка морфофункционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адrenокортикальной системы крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), генетически предрасположенных к аудиогенным судорожным припадкам, и крыс линии Вистар, нечувствительных к звуку. С помощью иммуногистохимического метода оценивалось содержание кортиколиберина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (ПВЯ), наружной зоне срединного возвышения, также содержание ПОМК/АКТГ в аденогипофизе. Концентрация АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови оценивалась с помощью иммуноферментного анализа.

Мы показали, что концентрация АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови крыс линии КМ и линии Вистар не различалась. Содержание кортиколиберина в ПВЯ и в волокнах наружной зоны срединного возвышения у крыс линии КМ было ниже, чем у крыс линии Вистар. У крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар было выявлено повышенное число клеток аденогипофиза, содержащих ПОМК/АКТГ-иммунопозитивное вещество. Оптическая плотность ПОМК/АКТГ-иммунопозитивного вещества в клетках аденогипофиза у крыс линии КМ и Вистар не отличалась. Вестерн-блоттингом было выявлено повышенное содержание ПОМК в аденогипофизе у крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар.

Повышение ПОМК в аденогипофизе на фоне снижения кортиколиберина в гипоталамусе и при не отличающемся содержании АКТГ и кортикостерона в крови косвенно указывают на повышенную стресс-реактивность гипофизарного звена гипоталамо-гипофизарно-адrenокортикальной системы крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар.

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

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ УРОВЕНЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ ПРИМАТОВ ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАГРУЗКАХ В ФИЛО- И ОНТОГЕНЕЗЕ

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

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия.*

И. П. Павлов писал, что наша система в высшей степени саморегулируемая. *Саморегуляция* — свойство систем организма с помощью поведенческих, эмоциональных, вегетативных и психических реакций адаптироваться к внешним влияниям. Установлено, что у низших и высших обезьян и у детей 2–7 лет при психоэмоциональных нагрузках в процессе достижения цели отмечались качественно сходные, но количественно различные типы реакций саморегуляции.

При усилении эмоционального напряжения у всех приматов доминировали реакции пассивного избегания, двигательной разрядки и контактов с экспериментатором. Дополнительно у шимпанзе и детей наблюдались реакции на себя, переключения и голосовые реакции: вокализация у шимпанзе и вербальные реакции у детей (особенно младших). Увеличение реакций саморегуляции у шимпанзе и младших детей в сравнении со старшими, вероятно, связано с незрелостью их тормозных процессов.

Доминирование двигательной разрядки и пассивного избегания при усложнении экспериментальной задачи свидетельствует об устойчивости этих реакций в онтогенезе, и отражает филогенетические корни адаптивного поведения у разных видов приматов.

Достоверное увеличение разнообразия поведенческих реакций саморегуляции от макаки к шимпанзе и ребенку отражает увеличение адаптивных возможностей к психоэмоциональным нагрузкам в филогенезе приматов.

Сужение спектра проявляемых поведенческих реакций саморегуляции по мере взросления ребенка может свидетельствовать о развитии торможения побочных поведенческих реакций, увеличении социального самоконтроля над их проявлением и появлении способности к волевому усилию.

Большее включение речевых реакций у детей 2–3 лет в сравнении со старшими отражает их потребность во внешнем проявлении мыслительного процесса. Дети же 6–7 лет, обладая уже развитой внутренней речью, способны к созданию внутреннего, мысленного образа действий, не требующего проговаривания. Однако включение *собственной* речи даже детьми с задержкой психического развития помогает им в понимании конкретной задачи и выполнении всего задания в целом.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ИММУННОГО КАСКАДА ПРОТО-КОМПЛЕМЕНТА

Горбушин А. М.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: agorbushin@gmail.com*

Прослежены этапы молекулярной эволюции базовых генов системы активации комплемента—важного компонента как врождённого, так и приобретённого иммунитета. Исследованы гомологи компонентов комплемента четырех структурных групп молекул—прото-комплемент: 1) тиозфир-содержащий белок C3, иммуно-рецепторная молекула C1q и белки из семейства сериновых протеаз C2, фактор В (Bf) и семейство MASP.

В эволюционной истории многоклеточных животных все эти гены (прото-комплемент) появляются у книдарий—группы примитивных животных, с характерной радиальной симметрией (медузы, актинии, кораллы). Последний общий предок более продвинутых билатеральных животных также обладал этим набором генов. Однако дальнейшая специализация Bilateria на Deuterostomia и Protostomia сопровождалась радикально различной эволюционной судьбой генов прото-комплемента.

У первых исходный набор генов претерпел несколько раундов геномной дупликации, многократно усложнился и в результате приобрел черты современной системы комплемента млекопитающих животных. Эта система хорошо исследована клиническими иммунологами и включает около 30 генов, кодирующих разнообразные белковые компоненты и кофакторы.

Судьба предкового набора генов активации комплемента у первичноротых животных оказалась совсем иной. В целом, эволюционный тренд генов комплемента в этой группе может быть описан, как процесс деградации набора предковых молекул. В частности, современные представители круглых червей (Nematoda) утратили все предковые гены комплемента, за исключением C1q. На ранних этапах эволюции первичноротых были утрачены гены, кодирующие сериновые протеазы C1r/C1s/MASP. Другие сериновые протеазы—C2/Bf деградировали постепенно, по мере дальнейшей специализации первичноротых. Например, у членистоногих (Arthropoda) эти гены присутствуют в геномах представителей Chelicerata и Arachnida (пауки)—животных, рано отделившихся от основного эволюционного ствола группы. Однако эволюционно продвинутые Arthropoda: раки и насекомые напротив не имеют генов, гомологичных C2/Factor B. Сходная эволюционная динамика обнаружена и у моллюсков: более примитивные Bivalvia обладают этими генами, а продвинутые Gastropoda—нет. Похожий процесс претерпел и ген, кодирующий компонент комплемента C3 у членистоногих—гомолог есть в базовых группах (пауки и клещи), но отсутствует в более специализированных (насекомые).

Таким образом, вопреки современным представлениям, «простота и примитивность» системы активации комплемента у первичноротых животных является следствием вторичной деградации, а не исходной чертой их иммунной системы.

**ПРОРЫВНЫЕ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИННОВАЦИИ
И ПРАКТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ. ОПЫТ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА ИМ. В. М. БЕХТЕРЕВА**

Горелик А. Л.^{1,2}, Нарышкин А. Г.^{1,2}, Егоров А. Ю.²

¹*ФГБУ «Научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ,*

²*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, algorelik@bekhterev.ru*

В рамках Договора между НИПНИ им. Бехтерева и ИЭФБ РАН ведётся работа по развитию системных представлений в нейромедицине. Современные технологии позволили осуществить прорыв в области электрофизиологических исследований, что привело к формированию концепции «Интегративной Нейрореконструкции», ориентированной на восстановление интегративной деятельности повреждённого мозга. Её ядром является отказ от навязывания мозгу тех или иных восстановительных стратегий и создание условий, при которых мозг сам «выбирает» ту или иную стратегию самовосстановления. Центральную роль в этом играют прорывные реконструктивные технологии: вестибулярную дерецепцию, микрополяризацию, электро- и магнитную стимуляцию. Их комплексное применение разрушает патологические функциональные системы и облегчает формирование компенсаторных функциональных систем. К работе привлекаются отделения института, а объединяющей площадкой выступает Кабинет функциональной диагностики, который представляет собой полномасштабное отделение клинической нейрофизиологии, объединяющее полную линейку функционально-диагностических и нейротерапевтических технологий. Методическая база кабинета содержит весь комплекс ЭЭГ-исследований, ЭНМГ, ВП, комплексы для психофизиологических исследований и диагностики вегетативной нервной системы, а также оборудование для микрополяризации, электро- и магнитной стимуляции. При полной загрузке ежедневная пропускная способность Кабинета составляет до 40 различных диагностических и до 50 нейротерапевтических процедур. До 30 % и тех, и других осуществляются в рамках комплексных реабилитационных программ для тяжёлых пациентов, основанных на концепции «Интегративной нейрореконструкции». Клинический эффект, не сопоставимый с результатами общепринятой терапии, указывает на высокую эффективность и перспективность данного подхода. Результаты работы не исчерпываются только клинической практикой. Основные положения концепции введены в программы профессиональной переподготовки и усовершенствования врачей, осуществляемые Учебным Центром института.

РОЛЬ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ФОРМИРОВАНИЯ МОТОРНЫХ КОМАНД У НАСЕКОМЫХ

Горелкин В. С., Ивлев С. В., Князев А. Н.

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

В работе приведены результаты исследований, по изучению роли зрительной системы в процессах формирования целенаправленных двигательных реакций, адекватных условиям внешней среды, у древне- и новокрылых насекомых. Исследованы стрекозы *Aeschna grandis* L.—воздушные хищники, обладающие быстрым высокоманевренным полетом и часто использующие свои конечности для захвата крупных насекомых в полете, и тараканы *Periplaneta americana* L.—сумеречные насекомые, таким полетом не обладающие, но способные к быстрой высокоманевренной ходьбе. Так как стрекозы ловят добычу на лету, было интересно выяснить изменяется ли характер импульсной активности в моторном нейропиле второго торакального ганглия в ответ на перемещение в поле зрения стрекозы диска, сходного по величине объектам охоты. Сравнение гистограмм плотности распределения длительностей интервалов между потенциалами действия, регистрируемыми при отсутствии движения и во время перемещения диска, показало, что их частота увеличивалась более чем вдвое. Результаты исследований сопоставлены с данными, полученными на другом объекте—таракане. Установлено, что и у тараканов, и у стрекоз наблюдалось увеличение частоты импульсных разрядов в моторном нейропиле второго торакального ганглия. Возможно, одинаковые электрофизиологические реакции у стрекоз и тараканов на движущийся объект имеют разную поведенческую основу. Для стрекоз небольшой объект, который движется со скоростью, присущей летящим насекомым (10–15 см/с), может означать появление потенциальной добычи, а для тараканов—опасности. Но сходны они, вероятно потому, что в обоих случаях требуются для запуска похожих систем локомоции «быстрого и точного реагирования». Исследования позволяют сделать вывод о том, что в инициации и корректировке программ, которые обеспечивают организацию направленной локомоции, адекватной условиям внешней среды, у насекомых важную роль выполняют сигналы, поступающие из зрительной системы.

ПОСТИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

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

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

В течение 21 дня после ишемии головного мозга, вызванной 12-ти минутной окклюзией обеих сонных артерий с управляемой гипотензией (45 ± 3 мм рт.ст.), методом прижизненной микрофотосъемки исследовали изменение реакций пиальных артери-

альных сосудов крыс линии Wistar на орошение поверхности головного мозга раствором (10^{-5} М, 3 мин) ацетилхолина (АЦХ) для оценки функционального состояния эндотелия, его вазодилаторной функции. Постишемические изменения оценивали в отсутствие и на фоне блокады e-NOS (L-NAME, 1 %, в/в, 1,5 мг/100 г массы) в 5-ти отдельных группах крыс: через 1 час, 2, 7, 14 и 21 день после реперфузии.

У ишемизированных крыс, по сравнению с интактными, в течение 21 дня после ишемии отмечено снижение числа дилаторных реакций сосудов на АЦХ с 54.36 ± 6.51 % до 19.74 ± 4.07 % и увеличение констрикторных — с 33.49 ± 8.84 до 53.05 ± 3.04 % ($p < 0.05$). Число сосудов, не изменивших диаметр, во всех группах составило в среднем 20 %. Максимальное уменьшение числа дилатаций наблюдалось через 14 дней после ишемии (4.3 ± 1.32 % сосудов расширились, 76.16 ± 4.91 % — сузились, 21.26 ± 5.25 % — не изменяли диаметра, $p < 0.05$). Введение L-NAME приводило к уменьшению числа дилатаций на АЦХ у интактных крыс (в среднем на 44,22 %) и к увеличению числа дилатаций в группах крыс через 2, 7 и 14 дней после ишемии (в среднем в 2–3 раза), в группах через 1 час и 21 день после ишемии число расширившихся на АЦХ сосудов достоверно не менялось.

Установлено, что однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит к нарушениям вазодилаторной функции эндотелия, наблюдаемым в течение 21 дня после перенесенной ишемии, вероятно вызванным изменениями эндотелий-опосредованной продукции вазоактивных соединений, связанными с разобщением синтеза азота на уровне ферментных систем.

ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА МИКРОРЕЛЬЕФ ПОВЕРХНОСТИ ПЛАЗМОЦИТОВ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОТРЯДА DICTYOPTERA

Гребцова Е. А.

*ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет «НИУ БелГУ»,
г. Белгород, Россия, grebtsova_e@mail.ru*

Целью данной работы является изучение влияния гипо- и гиперосмотической нагрузки на морфометрические параметры плазмоцитов *Nauphoeta cinerea*, *Blaberus craniifer*, *Blatta orientalis*, *Gromphadorhina portentosa*, *Shelfordella tartara*, *Periplaneta americana*. Исследования проведены с использованием сканирующего зондового микроскопа Интегра Вита NT-MDT. Обработку полученных АСМ-изображений осуществляли с помощью программного обеспечения Image analysis 3.5. Был проведен анализ следующих амплитудных среднестатистических параметров шероховатости поверхности в соответствии с международными стандартами: Средняя квадратическая шероховатость S_q (nm); S_z — параметр, характеризующий толщину поверхностного, возмущенного слоя. sds — число элементов микрорельефа на единице площади ($1/\mu m^2$).

Высокой шероховатостью поверхности обладают плазмоциты *N. cinerea*, наиболее же гладкая мембрана свойственна клеткам *B. craniifer* и *B. orientalis*: s_q принимает значения 130 и 50–55 соответственно. Гемоциты *N. cinerea* демонстрируют макси-

мальную высоту возвышений мембраны, минимальная характерна для *B.orientalis*. Параметр *sds* у *N. cinerea* составляет около 0,65, толщина возмущенного слоя 230 nm, у остальных видов эти показатели значительно выше. Изменения величин перечисленных параметров при инкубации клеток различных условиях менее заметны у *B. craniifer* и *B.orientalis*. Плазмциты *G.portentosa*, *N. cinerea* и *S.tartara* демонстрируют сильную вариабельность параметров шероховатости в различных условиях среды. При этом большее влияние оказывает гипосмотическая нагрузка. Толщина возмущенного слоя уменьшается на 20–50 %, а в гипертонической среде увеличивается не более, чем на 15 %. Значительные изменения в плотности распределения элементов микрорельефа у *B. craniifer*, *P. americana* и *S. tartara* вызывает гипертоническая среда: *sds* увеличивается на 20 %, а в гипотонических условиях изменяется не более, чем на 2–10 %. Для гемоцитов *G. portentosa* характерна обратная ситуация — более значимым оказывается влияние гипотонической среды — величина *sds* уменьшается на 60 %. Плазмциты *N. cinerea* и *B.orientalis* с одинаковой интенсивностью реагируют как на действие гипосмотической, так и гипертонической нагрузки: *sds* изменяется в пределах 10 % в обоих случаях. Применение методов атомно-силовой микроскопии позволило изучить микрорельеф клеточной поверхности. Описаны изменения топографии поверхности плазмцитов при контактных взаимодействиях с твердым субстратом и при воздействии сред, отличных от физиологически нормальной.

ВКЛАД МОЛЛЮСКОВ В ИЗУЧЕНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

Гринкевич Л. Н.

ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: Larisa_Gr_spb@mail.ru

В связи с развитием эпигенетики в последние годы достигнут существенный прогресс в понимании молекулярных механизмов долговременной памяти (ДП). Первые значимые результаты были получены на моллюсках, животных с достаточно просто устроенной ЦНС. Нами в качестве модели обучения используется выработка рефлекса пищевой аверзии у моллюска *Helix*. Проведенные исследования показали, что в формировании данного рефлекса важную роль играют эпигенетические модификации гистонов (ацетилирование и метилирование) причем как по сайтам, активирующим экспрессию генов, так и ингибиторным. Изучение регуляторных путей показало, что важную роль в индукции данных эпигенетических модификаций играет активаторный медиатор серотонин, опосредующий болевой безусловный стимул, а также тормозной нейропептид FMRF-амид. Причем их воздействие на модификации гистонов носит реципрокный характер как на уровне отдельных структур ЦНС, так и на уровне командных нейронов оборонительного поведения париетальных ганглиев, являющихся основным пластическим звеном оборонительных рефлексов. При этом в симметричных левых и правых нейронах наблюдается асимметрия в индукции эпигенетических процессов, что вероятно связано с экспрессией различных форм рецепторов и лежит в основе функциональной асимметрии пластичности обо-

ронительного рефлекса у *Helix*. Дисфункция серотонинергической системы *Helix* приводит к нарушению ДП и характеризуется нарушением процессов ацетилирования и метилирования гистонов. И что важно, ДП может быть реверсирована через активацию процессов ацетилирования применением ингибиторов гистондеацетилаз.

Изучению ацетилирования и метилирования гистонов в функционировании ЦНС в настоящее время придается исключительно важное значение как в связи с их вовлечением в ментальные процессы, так и с потенциальной возможностью восстановления когнитивных процессов, нарушенных при ряде заболеваний, в том числе нейродегенеративных, через воздействие на эпигенетические процессы.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-04-01681.

РОЛЬ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ОРИЕНТИРОВОЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ПОВЕДЕНИИ ТАРАКАНА *PERIPLANETA AMERICANA*

Грицай О. Б., Дубынин В. А.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
г. Москва, Россия, e-mail: gokio1996@mail.ru*

Проведено исследование влияния лигандов дофаминовых рецепторов D1/D2-агониста апоморфина, D1-антагониста SCH 23390, D2-антагониста клебоприда, D2-агониста бромкриптина, а также L-DOPA и дофамина на локомоторную функцию таракана *P. americana* в тесте «открытое поле». Высокий уровень первоначальной активности насекомого, стимулированный новизной арены, рассматривался, с одной стороны, как проявление тревожности, с другой — как ориентировочно-исследовательская реакция. Оценку поведения производили на основе регистрации двух параметров: горизонтальной локомоторной активности (ГА) и количества измерений направлений перемещения — стоек и поворотов (СП). Величину параметра ГА оценивали по числу участков, которые насекомое преодолевало за каждую минуту 5-минутного интервала наблюдений. Регистрация проводилась через 30, 60, 90 и 120 мин после инъекции препаратов в гемолимфу насекомого в дозах 25, 50 и 100 мкг/г. В большинстве экспериментов использованные препараты тормозили поведенческую активность насекомых. Тем не менее, в ряде случаев они мозги проявлять двухфазный характер действия: дофамин и клебоприд усилили интенсивность ГА (дозы 25 и 50 мкг/г), а L-DOPA и апоморфин — показатель СП (дозы 10 и 25 мкг/г).

Полученные данные позволяют заключить, что влияние на процесс формирования ориентировочно-исследовательского поведения *P. americana* лигандов рецепторов дофамина может в зависимости от вводимой дозы препарата являться как анксиогенным, так и анксиолитическим. Мы предполагаем, что рассмотренные параметры поведения контролируются различными группами дофаминовых рецепторов насекомых, которые по своим фармакологическим характеристикам значительно отличаются от соответствующих рецепторов позвоночных.

ВИДОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ В НЕВЕСОМОСТИ У ГЕККОНОВ

Гулимова В. И.¹, Барабанов В. М.¹, Бердиев Р. К.², Савельев С. В.¹

¹ФГБНУ НИИ морфологии человека, Москва, Россия;

²Учебно-научный центр реабилитации диких животных Биологического
факультета МГУ им. М. В. Ломоносова,
Москва, Россия.

Исследованно поведение хрящепалых gekkonov (*Chondrodactylus turneri*) (ХГ) и украшенных фельзум (*Phelsuma ornata*) (ФО) в условиях невесомости на борту непилотируемых спутников.

Оба вида реагировали на невесомость быстрым прикреплением к поверхностям контейнера. Адгезивность контролировалась в течение всего полёта; флотации составляли около 1 % времени и были отмечены как у бодрствующих, так и у спящих ХГ. Бодрствующие ХГ могли флотировать при неосторожном движении и при сосредоточенности внимания на внешних событиях или собственном состоянии (линька). Во сне у ХГ отмечалось частичное открепление лап с зависанием тела под углом к поверхности. Прерывание контакта всех лап приводило к коротким (на 1–2 толщины тела) или длинным флотациям. В первом случае ХГ ventральной выбросом лап и резким движением хвоста восстанавливал прежнее положение. Во втором gekkon флотировал, сохраняя позу, а проснувшись, совершал следующие действия: ventральный выброс лап с движениями поиска субстрата, в его отсутствие следовали рефлекторные 1 — принятие позы парашютиста 2 — поворот тела (righting reflex), переходящий в плавное планирующее флотирование с коррекцией направления полёта изгибанием тела и движениями хвоста, в редких случаях — гребными движениями лап.

ФО флотировали главным образом в бодрствующем состоянии. Частичного открепления лап и коротких флотаций у ФО не обнаружено. Продолжительные флотации начинались переходом в позу парашютиста и были хаотичными: планирование, быстрые вращения по оси тела, фронтальные вращения (кувыркание), кружение тела в горизонтальной плоскости. Существенно, что вестибулярный рефлекс на падение у ФО срабатывал не только при неосторожном движении на открытой поверхности или при попытке забраться в укрытие, но и внутри него, или при флотировании. Следовательно, рефлекторная реактивность может быть неблагоприятна при резких изменениях условий обитания.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16–04–00815).

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАННЕГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Гуляева Н. В.^{1,2}, Степанicheв М. Ю.¹, Онуфриев М. В.^{1,2}, Кудряшова И. В.¹, Тишкина А. О.¹, Аниол В. А.¹, Новикова М. Р.¹, Моисеева Ю. В.¹, Лазарева Н. А.¹, Фрейман С. В.^{1,2}, Горбунова А. А.¹, Гришкина М. Н.², Дружкова Т. А.², Гехт А. Б.²

¹Учреждение Российской Академии Наук институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва;

²Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия, e-mail: nata_gul@pisem.net

Работа посвящена исследованию механизмов патогенеза депрессивных расстройств, индуцированных ранними провоспалительными стрессами, в т. ч. инфекционными заболеваниями. На модели, воспроизведенной на крысах, в динамике показано развитие поведенческих симптомов тревоги и депрессии по мере взросления животных. Изменения поведения происходили на фоне дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушений стресс-реактивности животных, изменения процессов нейрогенеза, а также сдвигов синаптической пластичности гиппокампа. Развитие постстрессорных нарушений зависело от пола животных и, как правило, было более выражено у самок. Нейрохимические нарушения, вызванные ранним стрессом, включали динамические изменения процессов нейровоспаления и систем нейротрофинов в структурах мозга, а также изменения реактивности микроглии и астроглии. Ряд нарушений, продемонстрированных в эксперименте, в т. ч. провоспалительные изменения и сдвиги нейротрофинов, отмечены также в клинике при исследовании переживших ранний детский стресс молодых пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами.

Исследование поддержано Российским Научным Фондом, проект № 14–25–00136

ЛЕЧЕНИЕ КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ИНТРАНАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ ВОССТАНАВЛИВАЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ

Деркач К. В.¹, Иванцов А. О.^{1,2}, Чистякова О. В.¹, Сухов И. Б.¹, Бузанаков Д. М.¹, Куликова А. А.¹, Шпаков А. О.¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук,

²Институт онкологии им. Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: derkach_k@list.ru

Интраназально вводимый инсулин (ИИ) широко применяется для лечения болезни Альцгеймера. Имеются данные о его положительном влиянии на энергетический обмен при сахарном диабете 2-го типа. В то же время терапевтический потенциал ИИ при лечении метаболического синдрома (МС) не исследован. Целью

работы было изучить влияние 10-тинедельного лечения ИИ (0.5 МЕ/крысу/сутки) крыс с МС, вызванным кафетерий-диетой, на метаболические показатели, функции панкреатических β -клеток, инсулиновую систему в печени. У МС-крыс, леченых ИИ (группа МСИ), отмечали нормализацию уровней глюкозы и инсулина, снижение уровней триглицеридов и атерогенного холестерина. В группе МСИ повышалась толерантность к глюкозе, на что указывает снижение уровня глюкозы в глюкозотолерантном тесте (значение AUC_{0-120} в группе МСИ достоверно снижалось в сравнении с группой МС, $p=0.011$). Лечение ИИ усиливало стимулированную инсулином утилизацию глюкозы, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня глюкозы через 60 и 120 мин после совместного введения глюкозы и инсулина в инсулино-глюкозотолерантном тесте (значения AUC_{0-120} в группе МСИ было ниже такового в группе МС, $p=0.039$). При этом число и диаметр панкреатических островков, а также число β -клеток в группах МСИ и МС отличались незначительно. В печени крыс группы МСИ восстанавливалась активность компонентов инсулиновой системы. В группе МСИ отмечали восстановление экспрессии генов для инсулинового рецептора и IRS1-белка, сниженной при МС, усиление экспрессии генов для IRS2-белка и Akt2-киназы (в 3.5 и 1.6 раза в сравнении с контролем), а также снижение экспрессии гена для фосфатазы PTP1B, негативного регулятора инсулинового сигналинга. В группе МСИ повышалось количество фосфорилированных по остатку Ser473 форм Akt-киназ. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения ИИ для коррекции метаболических показателей и ослабления инсулиновой резистентности при МС.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРАМ СЕРПАНТИННОГО ТИПА, КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Деркач К. В., Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: derkach_k@list.ru*

Нарушение активности сопряженных с G-белками рецепторов (GPCR)—одна из причин множества метаболических и эндокринных заболеваний. Эти нарушения могут быть вызваны выработкой антител на антигенные детерминанты, локализованные в различных локусах GPCR, вследствие их повреждения в ходе опухолевых и воспалительных процессов. Эти антитела специфично влияют на активность GPCR и нарушают передачу через них гормональных сигналов. Предполагается, что выработка аутоантител к GPCR может быть причиной ряда эндокринных заболеваний. Это доказано для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, вызываемых стимулирующими и ингибирующими антителами к внеклеточным участкам рецептора тиреотропного гормона. В то же время сведения о возможной роли аутоантител к GPCR в развитии метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) отсутствуют. Важную роль в этом могут играть антитела к мела-

нокортиновым рецепторам 3-го и 4-го типов (МК₃P и МК₄P), выработанные на их внеклеточные участки. Эти рецепторы вовлечены в центральную регуляцию пищевого поведения, углеводного и жирового обмена. Нами изучены функциональные последствия длительного выключения МК₃P и МК₄P с помощью многократной, в течение года, иммунизации крыс пептидом 11–25, соответствующим N-концевому участку МК₃P, и пептидом 269–280, соответствующим третьей внеклеточной петле МК₃P. Иммунизация МК₄P-пептидом приводила к типичным признакам MC и раннего СД2, вызывая повышение массы тела и жировой ткани, нарушение липидного обмена и толерантности к глюкозе, инсулиновую резистентность. Иммунизация МК₃P-пептидом также нарушала липидный метаболизм и повышала массу жировой ткани, но не вызывала повышения общей массы тела, что свидетельствует о жировом перерождении тканей. Таким образом, выработка аутоантител к внеклеточным участкам МК₃P и МК₄P может быть одной из причин развития MC и раннего СД2, что важно для понимания этиологии и патогенеза этих заболеваний.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СОМАТО-ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА ХОЛИНЭСТЕРАЗ ЭЗЕРИНА И ПРЕМЕДИКАЦИИ Н-ХОЛИНОБЛОКАТОРАМИ

Дмитриева Л. Е., Сизонов В. А., Кузнецов С. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ksv@iephb.ru*

На новорожденных однодневных крысятах исследовали функциональную активность сердечной, дыхательной и соматомоторной систем в норме и в условиях активации холинореактивных структур после применения ингибитора холинэстеразы эзерина.

Установлено, что инъекция эзерина в дозе $\frac{1}{4}$ LD50 вызывает значительное замедление ритма сердцебиений, на фоне которого возникают комплексы выраженной брадикардии, следующие сначала в околоминутном, а затем многоминутном ритме. Одновременно с изменением ритма сердцебиений существенно увеличивается двигательная активность животных. Нарушается ритм и снижается частота дыхания. Причиной гибели животных при инъекции высоких доз эзерина является остановка дыхания.

Для выявления роли различных типов холинорецепторов в развитии патологических реакций проводили премедикацию животных Н-холинолитиками с последующим введением эзерина. Использовали внутрибрюшинное введение ганглерона (20 мг/кг), гексония (20 мг/кг) и дигидро- β -эритроидина (3 мг/кг).

Блокада Н-холинорецепторов вызывает незначительное снижение частоты дыхания и сердцебиения. Премедикация животных Н-холинолитиками с последующим введением эзерина уменьшает выраженность циклов брадикардии, но не устраня-

ет их полностью. Эзерин на фоне действия ганглера приводит к значительному снижению ритма сердцебиений, в дальнейшем переходящему в учащение. Дыхание остается нестабильным, частота его снижается, характер двигательной активности соответствует реакции на введение эзерина. Премедикация гексонием приводит к слабому урежению сердечного ритма и более значимо уменьшает выраженность циклов брадикардии по сравнению с действием ганглерона. Изменения сердечного ритма, вызываемые инъекцией ингибитора холинэстеразы на фоне предварительного введения дигидро- β -эритроидина, занимают промежуточное положение между реакцией сердечной системы на эзерин с премедикацией ганглерином и гексонием. Активность дыхательной и соматомоторной систем после введения гексония и дигидро- β -эритроидина аналогична активности этих систем после применения эзерина на фоне инъекции ганглера.

Показано, что предварительная блокада Н-холинорецепторов частично нивелирует нарушения сердечного и дыхательного ритма, но не устраняет возникновение комплексов брадикардии и изменений соматомоторной активности, вызванных введением эзерина.

ПРЕДПОЧТЕНИЕ АЛКОГОЛЯ КРЫСАМИ: ВЛИЯНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ САХАРОЗЫ

Дорофейкова М. В.¹, Егоров А. Ю.¹, Филатова Е. В.^{1,2}, Орлов А. А.¹

¹ИЭФБ РАН, ²НИПНИ им. В. М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, e-mail: mvdorofeykova@mail.ru

Целью данного исследования стало изучение влияния диеты с высоким содержанием сахара в подростковом возрасте на предпочтение алкоголя. 36 самцов крыс стока Вистар в возрасте 2 месяцев были разделены на 2 равные группы, одна из которых в качестве питья потребляла 10 % раствор сахарозы на протяжении месяца. Через 3 месяца каждая из групп была вновь разделена на 2 подгруппы, животные в которых имели в неограниченном доступе 10 % этанол либо воду. Ежемесячно 4-кратно проводились тесты «открытое поле», предпочтения алкоголя и ангедонии. Также проводили тест на наличие тревоги через неделю после окончания потребления сахарозы (тест защитного избегания, defensive withdrawal test).

Было выявлено предпочтение алкоголя крысами, потреблявшими сахарозу, до начала периода питья спирта ($F=7,72$, $p=0,010$). При этом различий в уровне тревожности после окончания периода потребления сахарозы не было ($p=0,654$). Через 2 месяца после начала периода доступа к этанолу влияние его стало более значимым: крысы, потреблявшие этанол, предпочитали его в двустаканном тесте (14,8 сек vs 3,2 сек, $F=14,56$, $p=0,001$). Животные, в подростковом возрасте находившиеся на «сладкой» диете, демонстрировали более выраженную тревожность ($F=4,81$, $p=0,035$) и незначительно больше предпочитали этанол. Уровень ангедонии не показал различий между какими-либо группами ($F=0,151$, $p=0,929$). Финальные тесты предпочтения алкоголя показали, что статистически значимые различия среди 4 подгрупп ($F=3,499$, $p=0,029$) существуют за счет разницы между группами «сахароза+этанол»

и «вода+вода». Таким образом, были получены данные, свидетельствующие о нарушении системы награды с помощью легко доступной вкусной пищи в подростковом возрасте как триггере предпочтения алкоголя.

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по госзадаанию на 2013–2017 годы (№ 01201351570).

ОТСТАВЛЕННЫЙ ВО ВРЕМЕНИ ЭФФЕКТ НАРУШЕНИЯ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ У КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРА КАСПАЗЫ-3 В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

**Дубровская Н. М.^{1,2}, Алексеева О. С.¹, Васильев Д. С.^{1,2}, Тихонравов Д. Л.¹,
Журавин И. А.^{1,2}**

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

²*Государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ndub@iephb.ru*

В большинстве исследований, демонстрирующих важную роль каспазы-3 в процессах обучения и памяти, тестирование поведения после инъекции ингибитора осуществляется, когда еще может сохраняться измененная активность этого фермента. Авторы таких исследований делают вывод об участии каспазы-3 в процессах обучения и памяти, однако, при этом характер действия (прямое или опосредованное) этого фермента на память остается не вполне ясным. В наших работах было показано, что пренатальная гипоксия приводит к временному (на P20-P30) увеличению содержания и активности каспазы-3 в коре и гиппокампе крыс, которое нормализуется у взрослых животных, однако, нарушение обучения и памяти наблюдается как у молодых, так и у взрослых животных. Чтобы понять влияет ли изменение активности каспазы-3 в раннем онтогенезе на процессы обучения и памяти у взрослых животных, а также выяснить характер этого влияния, через 1–1,5 месяца после однократного *i.v* введения ингибитора каспазы-3, когда действие ингибитора каспазы-3 на активность этого фермента уже исчезает, было проанализировано поведение крыс с нормальным эмбриогенезом. Через 1–1,5 месяца после введения ингибитора каспазы-3 (Ac-DEVD-CHO 15нмоль/4мкл на P20) наблюдалось ухудшение обучения, кратковременной и долговременной памяти. При этом введение ингибитора в раннем онтогенезе в коре мозга сопровождалось кратковременным снижением активности каспазы-3 с последующим резким увеличением содержания и активности этого фермента в течение 5–7 первых суток после введения. Сходство в результатах тестирования памяти и обучения между группами крыс, перенесших только пренатальную гипоксию или только введение ингибитора, может объясняться повышенным уровнем каспазы-3 в раннем онтогенезе по сравнению с интактной нормой соответствующего возраста. Исходя из того, что наблюдаемые нарушения в поведении взрослых животных происходят, когда измененный уровень каспазы-3 (в результате пренатальной гипоксии или введения ингибитора этого фермента в раннем онтогенезе) возвращается к своей возрастной норме, можно предположить опосредованное действие каспазы-3 на поведение через изменения морфо-функциональных и меди-

аторных свойств кортикальных структур, принимающих активное участие в процессах обучения и памяти.

Работа частично поддержана средствами государственного бюджета № г.р. 01201351571 и грантами РФФИ № 16-04-00694.

N-КОНЦЕВОЙ ФРАГМЕНТ НОЦИЦЕПТИНА: ВЛИЯНИЕ НА ПОВЕДЕНИЕ ТАРАКАНА *PERIPLANETA AMERICANA* ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ОСВЕЩЕННОСТИ

Дубынин В. А., Грицай О. Б.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
г. Москва, Россия, e-mail: dva-msu@yandex.ru*

Широко распространенные в различных отделах ЦНС млекопитающих орфанные ORL1 рецепторы играют важную роль в модуляции ряда функций организма, таких как ноцицепция, обучение, память, тревожность. Рецепторы этого типа найдены также в нервной системе некоторых беспозвоночных.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить возможное действие фрагмента ноцицептина (ФН; N-концевого тетрапептида AcOH-Phe-Gly-Gly-Phe) на поведение таракана *P. americana* в тесте «открытое поле». ФН вводился в гемолимфу с последующей оценкой поведения через 30, 60, 90 и 120 мин после инъекции. Измерялись: интенсивность горизонтальной активности (ГА) и количество изменений направлений движения – стоек и поворотов (СП). Регистрацию ГА и СП осуществляли каждую минуту: при красном свете (5 мин; лампа 0,8 Вт), во время яркой освещенности (5 мин; лампа 6 Вт) и снова при красном свете (5 мин). ФН вызвал наиболее явные изменения через 60 мин после инъекции и провоцировал достоверное снижение ГА при красном свете на 48 % (доза 100 мкг/г) и на 63 % (доза 200 мкг/г) относительно контроля; показатель СП изменялся аналогичным образом. Тетрапептид в дозе 50 мкг/г не вызвал значимого снижения параметров ГА и СП. При яркой освещенности величина ГА увеличивалась в контроле на 130 %, а СП — на 92 % от уровня при красном свете. Инъекции ФН в этом случае вызывали ослабление реакции на яркий свет: рост ГА составил 37 % (100 мкг/г) и 50 % (200 мкг/г); рост СП составил 39 % (100 мкг/г) и 68 % (200 мкг/г).

Полученные результаты можно рассматривать в качестве доказательства способности ФН влиять как на двигательную активность, так и на тревожность насекомых, что хорошо соответствует результатам экспериментов грызунов (лабораторные белые крысы).

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ДИНАМИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИЕЙ

Дружинин А. К.¹, Нарышкин А. Г.^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ, guru-ronyn@yandex.ru

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия.

В оценке результатов лечения больных цервикальной дистонией (ЦД) методом транстимпанальной вестибулярной химической дерцепции (ТТХВД) впервые применены методики исследования вестибулярного многогенного вызванного потенциала (ВМВП) и акустического коротко-латентного стволового вызванного потенциала (АКСВП). Проведено исследование группы пациентов (N= 19) с различными формами цервикальной дистонии до и после курса ТТХВД. Средний возраст пациентов составил 38,3 года. Длительность заболевания от 2 до 6 лет. Курс лечения составлял от 3 до 6 процедур ТТХФД. Регистрация ВМВП и АКСВП проводилась на нейроусреднителе «Нейро-МВП-4» («Нейрософт», г. Иваново). Для АКСВП использовались стандартные условия регистрации. При изучении ВМВП ЭМГ-сигнал от мышцы на ипсилатеральной стороне стимуляции усиливается и фильтруется (10–2000 Гц). Звуковая стимуляция интенсивностью 120–140 дБ производится через стандартные наушники с частотой 4 Гц.

Установлено, что показатели латентности ВМВП у больных ЦД находятся в пределах нормы (норма 12,6–20,10 мс): с правой стороны — P1=15,55 и N=23,99 мс; слева — P1=16,82 мс и N=22,81 мс, однако выявлены значимые различия амплитуд комплексов: справа P1–N1=422,42 мкВ; слева P1–N1= 252,15 мкВ, что составляет 49,19 % индекса асимметрии (при норме до 30 %). После ТТХВД (на стороне, противоположной насильственному повороту головы) латентность справа составила P1=10,79 и N=15,67 мс; слева P1=9,5 мс и N=13,5 мс, а асимметрия межпиковой амплитуды составила 24,87 %. Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении симметрии вестибулоспинального рефлекса и коррелируют с клинической динамикой.

Поскольку при ЦД нарушен баланс регуляции афферентной и эфферентной систем вестибулярных ядер и вестибулоспинального рефлекса на уровне стволовых структур, что и определяет клиническую картину, применение ТТХВД в качестве патогенетической терапии позволяет восстановить взаимоотношения структур, определяющих положение головы. Т.о., методика ВМВП является надёжным клинико-физиологическим тестом, позволяющим оценивать степень восстановления позно-тонических нарушений у пациентов с ЦД.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЗЫКИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТРЕВОЖНОСТИ

Егоров М. В., Шеповальников А. Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия. Shepovalnikov@mail.ru*

Релаксирующий эффект воздействия классической музыки на детей 5–6 лет, относящихся к «тревожной» и к «контрольной» группе (по данным теста Люшера), был показан на основе оценки динамики спектра мощности и изменения для каждого из 20 отведений ЭЭГ. Кроме того было выявлена тенденция к уменьшения уровня корреляционных и когерентных межрегиональных связей, зарегистрированных между большинством областей коры как левого, так и правого полушарий мозга, причем изменения пространственной структуры колебаний биопотенциалов межкортикальных связей в пределах правого полушария были несколько более выражены по сравнению с левым. С большим постоянством отмечалось уменьшение уровня корреляционных связей ЭЭГ в период прослушивания всех предъявляемых четырех мелодий детьми в правой передневисочной области. При исполнении минорной мелодии Бетховена «К Элизе» у детей «тревожной группы» и у гиперактивных детей регистрировалось наиболее выраженное снижение уровня корреляционных связей ЭЭГ.

Анализ результатов факторного анализа (посредством вычисления весов трех факторов при представлении корреляционной матрицы ЭЭГ в трехмерном факторном пространстве) позволил обнаружить, что при исполнении мажорных мелодий имеет место небольшое, но статистически достоверное (на 15–20 %) увеличение веса I и II фактора, тогда как вес III (характеризующего динамику уровня межполушарных связей ЭЭГ) имел тенденцию к уменьшению. Результаты проведенных исследований позволяют высказать предположение, что восприятие музыкальных звуковых сигналов имеет нелингвистическую репрезентативную основу, а некоторые компоненты звуковых сигналов (как ритм и своеобразная мелодика) присущи не только музыке, но и речи.

МЕХАНИЗМЫ ОБРАБОТКИ БИОАКУСТИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ НЕЙРОНАМИ СЛУХОВОГО ЦЕНТРА СРЕДНЕГО МОЗГА НА ПРИМЕРЕ КРИКА ДИСКОМФОРТА ДЕТЕНЫШЕЙ ДОМОВОЙ МЫШИ

Егорова М. А., Малинина Е. С., Акимов А. Г., Лупанова А. С., Хорунжий Г. Д.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, etab913@yandex.ru*

С целью установления механизмов восприятия биоакустических сигналов животных выполнено фундаментальное многоплановое исследование, включающее

акустические, поведенческие и нейрофизиологические подходы. Объектом исследования служила домовая мышь — один из наиболее универсальных модельных объектов, применяемых при исследовании нейрофизиологических закономерностей функционирования слуха человека. Изучен вокализационный репертуар мыши и смысловое значение криков, исследована их частотная и временная структура. Для выполнения нейрофизиологической части работы в качестве биоакустического сигнала выбран крик дискомфорта мышат, вызывающий инстинктивное материнское поведение. Показано, что кодирование спектральных составляющих крика дискомфортом нейронами слухового центра среднего мозга осуществляется как посредством их параллельной обработки в различных частотных каналах, так и путем выделения определенных сочетаний частотных компонентов комбинационно-чувствительными нейронами, настроенными на конкретные комбинации частот. Одним из механизмов временной обработки криков дискомфорта в слуховом центре среднего мозга является постстимульная адаптация нейронов центрального ядра заднего холма к их последовательностям.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 09–04–00656 и № 15–04–05234) и гос. бюджета по госзаданию на 2013–2017 годы (№ г.р.01201351571).

ШАПЕРОНЫ HSP70 В ЗАЩИТЕ ФУНКЦИЙ МОЗГА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Екимова И. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, irina-ekimova@mail.ru*

Поддержание внутриклеточного протеостаза (уровней и качества белков) — одно из важнейших достижений эволюции. Способность нейронов головного мозга регулировать систему протеома может ослабевать с возрастом, под воздействием нейротоксинов и в случае мутаций генов, кодирующих шапероны и элементы протеасомной системы. В последние годы доминирует представление, что нарушение молекулярных процессов конформационного контроля и селективной деградации белков лежит в основе патогенеза нейродегенеративных заболеваний (болезней Паркинсона (БП), Альцгеймера и др.). В этих условиях клетки начинают испытывать протеотоксический стресс, индуцированный накоплением патологических белков с измененной пространственной структурой и их агрегацией, вызывающих гибель нервных клеток. За восстановление структуры белков и предупреждение их агрегации в клетке отвечают шапероны Heat Shock Proteins — HSPs, и особенно, стресс-индуцибельный белок Hsp70. Включая шаперонную систему, клетка старается спасти чувствительные к стрессу ферментативные и регуляторные белки. Однако при БП снижена экспрессия фактора теплового шока HSF1, необходимого для запуска транскрипции генов *hsp70*. Эти данные позволили нам предположить, что гибель и выживание нейронов головного мозга сопряжены с уровнем индуцибельного Hsp70 и снижение экспрессии Hsp70 может являться одной из причин прогрессии нейродегенерации при БП.

Для подтверждения предположения использованы модели протеасомной дисфункции нигростриатной системы у крыс (разработаны в лаборатории), которые воспроизводят паттерн нейродегенерации и нейрохимических изменений, присущих ранней и поздней преклиническим стадиям БП. Впервые показано, что снижение экспрессии Hsp70 в нейронах черной субстанции при физиологическом старении крыс или с помощью технологии микроРНК у взрослых крыс сопряжено с ускорением темпов нейродегенерации и переходом нейropатологических симптомов от преклинической к клинической стадии БП. В тоже время, увеличение содержания Hsp70 в мозге с помощью интраназального введения Hsp70 ослабляет процесс дегенерации в нигростриатной системе и устраняет симптомы, характерные для модели клинической стадии БП у крыс. Полученные данные указывают, что шаперон Hsp70 продлевает жизнь не только белков, но и нейронов, исполняя роль потенциального фактора защиты функций мозга при БП. Использование препаратов Hsp70 может являться одним из перспективных подходов к нейропротективной терапии при БП.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 14-04-00478) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2017 годы (№ Гос.рег.01201351570 Инв. № 3). Морфологические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

ТЕРМОГЕННЫЕ АДИПОЦИТЫ В ЖИРОВЫХ ДЕПО ЖИВОТНЫХ ИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ И ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

Елсукова Е. И.¹, Гурков Н. А.¹, Лаптева М. И.¹, Кротова С. В.²

¹*Красноярский государственный педагогический университет
им. В. П. Астафьева,*

²*Красноярский государственный медицинский университет
им. Войно-Ясенецкого,*

г. Красноярск, Россия, e-mail: elsukova@kspu.ru

Клетки с термогенным аппаратом, как у адипоцитов бурого жира, диффузно распределены в белых жировых депо, в последние годы рассматриваются как новый тип адипоцитов. Практически все сведения о них получены в эксперименте на инбредных и трансгенных линиях мышей. Целью работы была идентификация белка UCP1 как основного маркера этих клеток в жировых депо аутбредных мышей ICR и мелких млекопитающих из природных популяций. С помощью вестерн-блоттинга UCP1 идентифицирован в пробах абдоминального и пахового белого жира у 12-нед мышей ICR и в пробах пахового жира половозрелых восточноазиатских лесных мышей (*Apodemus peninsulae*) и темных полевков (*Microtus agrestis*), отловленных в Западном Саяне летом 2015 г. В обоих случаях UCP1 выявлен в 60–70 % проб. У грызунов из природных популяций в отличие от лабораторных мышей интенсивность полосы UCP1 была выше, цвет значительно редуцированных жировых депо имел темно-розовый оттенок с бурыми включениями. Такие особенности морфологии жировых тканей косвенно указывают на высокую окислительную активность митохондрий. У лабораторных мышей сходные изменения биохимии и морфологии жировых депо отмечались только при сочетании регулярных 8-ч экспозиций при 10

С и 40 %-й пищевой рестрикции. Предполагается, что UCP1-позитивные адипоциты белых жировых депо — гибкий, относительно энергоэкономный механизм, способный при необходимости быстро разогреть мышцы конечностей, органы брюшной полости и обеспечить их требуемую функциональную активность. Поддержание резервного пула этих клеток у части особей повышает надежность и устойчивость популяций в условиях переменчивого температурного и пищевого режимов.

ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ ЭНЕРГОЗАПАСАНИЯ И ОЖИРЕНИЯ

Елсукова Е. И.¹, Медведев Л. Н.²

*¹Красноярский государственный педагогический университет
им. В. П. Астафьева,*

*²Сибирский федеральный университет, г. Красноярск,
Россия, e-mail: elsukova@kspu.ru*

В докладе представлен критический анализ современных концепций жирозапасания. Хотя эволюция млекопитающих была тесно связана с развитием жировых тканей, интерес к этому вопросу возник в последние десятилетия из-за прогрессивного роста ожирения и метаболического синдрома, принявших масштабы неинфекционной эпидемии.

Первая группа концепций рассматривает по аналогии с термостатом функциональную систему липостат, поддерживающую массу жировых депо в строго фиксированных границах, а ожирение как нарушение какого-либо из ее звеньев. В общих чертах липостат включает гипоталамические центры, обратные связи от жировых депо, пищевое поведение и «диет-индуцированный термогенез» (ДИТ) в бурой жировой ткани. Однако постулирование верхнего предела массы жировых депо и специального механизма, диссипирующего энергию нутриентов, противоречит эволюционной логике. В природной среде даже при избытке пищевых ресурсов их потребление лишь компенсирует энергозатраты на добычу. Лимитирующими факторами являются также пресс хищников и паразитов. ДИТ, регистрируемый на высокожировых диетах, отражает скорее особенности функционирования белка UCP1. Этот ключевой элемент термогенного механизма бурого жира осуществляет обратный транспорт H^+ в митохондрию в составе жирной кислоты. По-видимому, именно отсутствие липостата — главная причина «эпидемии» алиментарного ожирения. Вторая группа гипотез акцентирует внимание на важности для гомойотермного организма адаптивных стратегий, основанных на принципе энергосохранения. Проявлением этого принципа является и развитие специализированной бурой жировой ткани, способной при риске гипотермии быстро включать и своевременно отключать термогенез. В рамках этой концепции врожденное или приобретенное повышение эффективности энергоконвертирующих процессов рассматривается как причина морбидного ожирения. Особое внимание в докладе уделено эффективности АТФ-гидролитических процессов и факторам, влияющим на величину свободной энергии гидролиза АТФ.

МОРФОМЕХАНИКА ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Ермаков А. С.^{1,2,3}

¹*Институт Экспериментальной Медицины,
Санкт-Петербург,*

²*Биологический Факультет СПбГУ,
Санкт-Петербург,*

³*Факультет Естественных, Географии и Туризма Ленинградского
Государственного Университета им А. С. Пушкина,
г. Пушкин Ленинградской области, Россия, эл. почта: ermakov99@mail.ru*

Интеграция частей организма в единое целое — загадка, многие столетия волнующая человечество. Еще древнегреческими мыслителями наметились две линии в объяснении интегральности живого, делающие упор на 1) пред-структурированность (Гиппократ) и 2) возможность появления новых структур (Аристотель).

В XX веке появились интегральные подходы к развитию и функционированию живого организма (теория морфогенетического поля А. Г. Гурвича, теория эпигенетического ландшафта К. Уоддингтона, применение идей синергетики в биологии). Становится очевидной роль механических сил в организации морфогенеза и регуляции функционирования живых структур. Хотя еще более ста лет назад швейцарский гистолог В. Гисс выдвигал гипотезу о возможной роли механических сил в организации живых тканей, серьезное теоретическое оформление и экспериментальное подтверждение морфомеханики живого получила лишь во второй половине XX- начале XXI века.

Существуют как теории, ориентирующиеся на статику живого, так и на динамические, развивающие аспекты живых организмов. Ярким представителем статически-ориентированных мыслителей является создатель Теории Тенсегрити Дональд Ингбер, отправной точкой своей концепции поставивший самонапряженность живых систем на разных уровнях. В качестве примера морфомеханической теории, делающей акцент на динамику, можно привести Теорию Белоусова-Миттентала, согласно которой биологический морфогенез можно рассматривать как серию последовательных взаимодействий между клеточными движениями перестройками паттернов механических напряжений в живых тканях.

К настоящему времени назрела необходимость синтеза этих двух подходов.

ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДОРΟΣЛЕЙ ПРИ ПЕРЕВОДЕ ИХ НА ГЕТЕРОТРОФНОЕ ПИТАНИЕ

Ерохин В. Е., Гордиенко А. П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
морских биологических исследований им. А. О. Ковалевского
Российской академии наук,
Севастополь, Россия, e-mail: veerokhin@gmail.com

Известно, что многие виды водорослей способны переходить на миксотрофный или гетеротрофный тип питания. В экспериментах использовали альгологически чистые культуры микроводорослей *Prorocentrum pusillum*, *P. cordatum*, *Nitzschia closterium* и др. Водоросли выращивали в накопительных культурах на фильтрованной и пастеризованной морской воде, как в темноте, так и при различных уровнях освещения. Трофически ценные вещества имитировали путем добавления в среду мидийного гидролизата, содержащего аминокислоты, производные белков, углеводов и липидов (патент Украины № 53327А от 25.04.2002). Установлено, что наиболее активно реагируют на изменения трофических условий физиолого-биохимические показатели функционирования энергопроизводящего аппарата (содержание и соотношение пигментов, интенсивность люминесценции окисленных флавопротеинов и восстановленных пиридиннуклеотидов). Добавка гидролизата вызывала увеличение доли гетеротрофного энергообеспечения у *P. cordatum* и *N. closterium*. Исследованные концентрации гидролизата оказывали стимулирующее действие на рост микроводорослей. Культура *P. cordatum* росла в темноте при низких концентрациях гидролизата, а при слабом освещении она начинала использовать автотрофное питание. При переводе динофитовых водорослей на гетеротрофную среду, инокулят выращивали в темноте до выхода культур на экспоненциальную фазу роста (патент Украины № 107011 от 10.11.2014). Соотношения люминесцентных характеристик были использованы для оценки *in vivo* характера адаптаций ключевых центров автотрофного и гетеротрофного метаболизма в клетках *Haematococcus pluvialis* к условиям питания (патент Украины № 16270 от 15.08.2006).

ЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЕ ВЛИЯНИЕ НА СЕГМЕНТАРНЫЙ АППАРАТ СПИННОГО МОЗГА У БЕЛОЙ МЫШИ

Есаков С. А.

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,
г. Ижевск, Россия, e-mail: tinco@rambler.ru

Как известно, мозжечок является надсегментарной структурой и участвует в координации различных видов двигательной активности у животных. Мозжечок совместно с красными ядрами среднего мозга и вестибулярными ядрами продолговатого мозга участвует в осуществлении мышечного тонуса.

Таким образом, целью нашей работы является изучение закономерности распре-

деления мышечного тонуса при микростимуляции коры мозжечка у белой мыши.

Для реализации поставленной цели нами было проведено физиологическое изучение мозжечковой регуляции мышечного тонуса на 20 взрослых белых нелинейных мышах. Были использованы методы микростимуляции и электромиографии с использованием игольчатых электродов. Местом введения электрода в передние конечности являлась плечевая мышца (*m. brachialis*), в задние конечности — трехглавая мышца голени (*m. triceps surae*). Запись и обработка результатов проводились при помощи многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП».

При анализе максимальной амплитуды электромиограммы мышц при микростимуляции правого и левого полушария коры мозжечка белой мыши нами было выявлено явление асимметрии в перераспределении мышечного тонуса правых и левых конечностей.

Полученные закономерности распределения мышечного тонуса объясняются необходимостью в конкретный момент времени сохранить оптимальную позу тела при различных типах локомоций. Наличие обнаруженной функциональной асимметрии в церебеллярном влиянии на мышечный тонус по-видимому объясняется особенностями двигательного репертуара такого биологического объекта как белая мышь.

РЕПАРАТИВНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ КОНЕЧНОГО МОЗГА ТИХООКЕАНСКОЙ СИМЫ *ONCORHYNCHUS MASOU*

Жарикова Е. И.^{1,2}, Пушина Е. В.¹, Вараксин А. А.¹

¹Институт биологии моря им. А. В. Жирмунского Дальневосточного
отделения Российской академии наук,

²Дальневосточный федеральный университет,
г. Владивосток, e-mail: eva_1213@mail.ru

Механизмы репаративного и постэмбрионального нейрогенеза представляют собой актуальную для изучения проблему. Особый интерес в этой области представляют немлекопитающие позвоночные, мозг которых характеризуется повышенным пролиферативным потенциалом. Целью данного исследования было изучение пролиферативной активности и процессов нейрогенеза в дорсальной области конечного мозга молодежи тихоокеанской симы *Oncorhynchus masou* после механической травмы. Эксперимент проводился на 20 особях молодежи симы в возрасте одного года, в течение трех дней. Повреждение конечного мозга было проведено по методу Кишимото с соавторами (Kishimoto et al., 2012). Для исследования пролиферативной активности в конечном мозге молодежи симы использовали иммунопероксидазное маркирование ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). Для диагностики вновь образованных нейронов использовали моноклональные антитела против нейронального протеина (HuCD). Данные иммуномаркирования HuCD и PCNA конечного мозга молодежи симы показали в норме наличие процессов персистентного нейрогенеза в пролиферативной зоне дорсальной области. После механической травмы наблюдалось значительное усиление пролиферативной активности, и её распространение в более глубокие слои паренхимы мозга. Идентифицировано появление нейрогенных ниш

и зон вторичного нейрогенеза. В медиальной зоне наблюдался отчётливый паттерн миграции NuCD-иммунопозитивных клеток в паренхиме. PCNA-положительные клетки, которые в норме были обнаружены только в пролиферативной зоне, после травмы образовали скопления в паренхиме. Таким образом, в результате травматического повреждения в конечном мозге симы отмечается возникновение активных процессов репарации.

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИТЕЛ, ВЫРАБОТАННЫХ НА ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ УЧАСТКИ МК₄- И МК₃-МЕЛАНОКОРТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И 1В-СЕРОТОНИНОВОГО РЕЦЕПТОРА, В ОТНОШЕНИИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Жарова О. А., Деркач К. В., Ложков А. А., Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ozharova2009@gmail.com*

Иммунизация крыс пептидами, соответствующими внеклеточным участкам МК₃- и МК₄-меланокортиновых (МК₃P, МК₄P) и 5-HT_{1B}-серотонинового рецепторов (5-HT_{1B}P), приводила к метаболическим и функциональным нарушениям, влияла на активность гормональных сигнальных систем в ЦНС и на периферии. Сходные изменения отмечаются при фармакологическом ингибировании этих рецепторов. Цель работы состояла в оценке специфичности ингибирующего влияния выработанных на пептиды антител на регуляцию гипоталамической аденилатциклазной системы агонистами МК₃P, МК₄P и 5-HT_{1B}P. Для иммунизации использовали пептиды, соответствующие участкам 269–280 МК₃P, 11–25 МК₄P и 189–205 5-HT_{1B}P. Иммунизацию проводили восьмикратно в течение 12 месяцев. Выделение антител проводили последовательной обработкой сывороток крови каприловой кислотой и сульфатом аммония. Активность антител контролировали с помощью ИФА. В качестве контроля использовали сыворотку здоровых животных. В присутствии контрольной сыворотки базальная активность аденилатциклазы (АЦ) в мембранах гипоталамуса повышалась, в присутствии антител, выделенных из крови иммунизированных крыс, она не менялась (анти-5-HT_{1B}P) или снижалась (анти-МК₃P и анти-МК₄P). В присутствии анти-МК₄P антител отмечали снижение стимулирующих АЦ эффектов α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ) и МК₄P-агониста THIQ и повышение значения ЕС₅₀ для АЦ эффекта THIQ. В присутствии анти-МК₃P антител отмечали ослабление стимулирующего АЦ эффекта МК₃P-агониста γ-МСГ и небольшое снижение эффекта α-МСГ. Стимулирующие эффекты гормонов, действующих через другие типы рецепторов, при этом не менялись. Преинкубация мембран с анти-5-HT_{1B}P антителами ослабляла ингибирующие АЦ эффекты 5-HT_{1B}P-агонистов и, в существенно меньшей степени, 5-HT_{1A}P-агонистов. Таким образом, антитела, выработанные к внеклеточным участкам МК₃P, МК₄P и 5-HT_{1B}P, блокируют, хотя и с различной специфично-

стью, передачу гормонального сигнала через эти рецепторы и могут быть отнесены к классу ингибирующих антител.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПРИЗЫВНОГО СИГНАЛА СВЕРЧКА *GRYLLUS BIMACULATUS* DEG. В ХОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Жемчужников М. К., Князев А. Н.

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

Экспериментальные данные показывают, что самки ряда видов животных в ходе полового отбора отдают предпочтение самцам различных возрастных групп. У сверчков поющих прямокрылых распознавание самками возраста самца сверчка реализуется через восприятие вторичных половых признаков, например, акустических сигналов. Наше исследование было направлено на установление характера изменений некоторых основных параметров призывного сигнала самцов сверчков *G. bimaculatus* в ходе онтогенеза.

Сигналы сверчков ($n=8$) записывали в возрасте 10–15 (молодые самцы) и 40–45 сут (старые самцы) в ночное время. Для анализа из каждой песни выбирали наиболее стабильную фразу. Анализировали следующие параметры ($n=300$): период повторения серии (ПС), длительность серии (ДС), период повторения пульса (ПП), длительность пульса (ДП), несущую частоту пикового значения пульса (НЧ), число пульсов в серии (ЧП).

В результате мы получили данные об индивидуальном изменении параметров призывного сигнала исследованных групп животных. Трех-пульсовые серии оказались наиболее распространенными как у молодых (74 % от общего числа), так и у старых (47 %) самцов. На четырех-пульсовые серии приходилось 25 % и 42 % у молодых и старых самцов соответственно. Для сравнения ДС использовали только те серии, которые состояли из трех пульсов. Результаты анализа показали, что ДС и ЧП не менялись у старых особей по сравнению с молодыми. Одновременно ПС и ПП стали длиннее, а ДП сократилась. НЧ пульса с возрастом снижалась.

Проведенный нами анализ призывной песни у различных возрастных групп самцов выявил наличие более и менее стабильных характеристик призывного сигнала самцов сверчка *G. bimaculatus*. Важно, что ПП, который принято считать наиболее видоспецифичным стабильным параметром, хоть и незначительно, но статистически достоверно «удлиняется» с возрастом.

ГИПЕРОКСИЧЕСКИЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ БАРОРЕФЛЕКС: СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Жиляев С. Ю., Москвин А. Н., Платонова Т. Ф., Демченко И. Т.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ar-tua@yandex.ru*

Сердечно-сосудистая система позвоночных отвечает на гипероксию путем вазоконстрикции, повышения периферического сопротивления сосудов току крови, брадикардией и снижением сердечного выброса. Мы предположили, что все вышеназванные реакции являются компонентами барорефлекса, регулирующего центральное артериальное давление и периферическое кровообращение при гипероксии. Для проверки высказанной гипотезы проведены опыты на бодрствующих крысах, у которых оценивались сердечно-сосудистые реакции в ответ на дыхание газовой смеси, содержащей 50 % O₂, или чистого кислорода под давлением 1, 3 и 5 АТА (атмосфер абсолютных) в течение 60 минут. Для этого животные с хронически введенными катетерами, электродами и датчиками размещались в барокамере. Во время кислородной экспозиции у животных осуществлялась непрерывная регистрация показателей центральной гемодинамики (артериальное давление, сердечный выброс, суммарный мозговой кровоток). Непрерывный мониторинг сердечной деятельности и тонуса церебральных сосудов проводился путем регистрации ЭКГ и реограммы головного мозга. Для изучения роли барорецепторов, афферентных и эфферентных нервных путей в реализации прессорных реакций на гипероксию осуществляли перерезку аортальных депрессорных нервов, вагуса и механическое повреждение сино-каротидных барорецепторов. Эффективность барорефлекса оценивалась с помощью инъекций фенилэфрина (6 мкг/кг) или спонтанных изменений артериального давления у животных ПВО время кислородной экспозиции.

Исследования продемонстрировали наличие барорефлекса при гипероксии, триггером которого является острый подъем внутрисосудистого давления. Гипертензия возникает за счет связывания эндотелиального оксида азота (NO) супероксиданионами, усиленно генерируемые в гипероксии, с последующей потерей вазодилаторного компонента сосудистого тонуса. Артериальные барорецепторы в стенке дуги аорты и в области бифуркации каротидных артерий активируются при гипероксии и вместе с иннервирующими их нервными волокнами идентифицированы как афферентный компонент гипероксического барорефлекса. Брадикардия и снижение сердечного выброса, являются следствием активации барорефлекса и рассматриваются как адаптивные реакции, направленные на снижение доставки в организм токсической дозы кислорода. В условиях умеренной гипероксии (до 3 АТА O₂) эффективность барорефлекса существенно возрастает. При экстремальной гипероксии (5 АТА O₂), приводящей к кислородным судорогам, артериальный барорефлекс полностью утрачивается.

НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВ И ТОКСИНОВ

Жоров Б. С., Тихонов Д. Б.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург*

Потенциал-зависимые натриевые каналы являются важнейшей мишенью для различных лигандов — лекарств и токсинов. Несмотря на десятилетия интенсивных исследований, многие аспекты атомных механизмов действия лигандов остаются неясными. Главная причина такого положения — отсутствие трехмерных структур эукариотических каналов и их комплексов с лигандами. Этот пробел заполняют с помощью компьютерного моделирования, которое использует рентгеновские структуры калиевых и прокариотических натриевых каналов для построения гомологических моделей более сложных эукариотических каналов. С одной стороны, из-за ограничений, присущих этому подходу, результаты моделирования могут оказаться недостаточно точными или даже неверными. Поэтому любые предсказания моделей должны проверяться экспериментально. С другой стороны, компьютерный докинг лекарств и токсинов в модели каналов дает уникальную возможность интегрировать различные экспериментальные данные, полученный с помощью мутационного анализа, электрофизиологии и исследований связи структура-активность лигандов. Мы рассмотрим как гомологическое моделирование продвинуло понимание механизмов действия нескольких классов лигандов. К ним относятся тетродотоксин и мю-конотоксины, которые блокируют наружную часть поры канала, местные анестетики и другие блокаторы внутренней части поры, батрахотоксин, который связывает внутри поры, но, парадоксально, не блокирует, а активирует канал, пиретроидные инсектициды, которые активируют канал путем связывания в междоменных интерфейсах, и альфа и бета-токсины скорпионов, которые связываются между порой канала и потенциал-чувствительными доменами и изменяют гэитинг канала. Будет подчеркнута важная роль экспериментальных данных для разработки и тестирования моделей.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГЛАЗА *LYMNAEA STAGNALIS*.

Жуков В. В., Федоренко А. Д., Тучина О. П.

*Балтийский федеральный университет им. И. Канта,
г. Калининград, Россия, e-mail: valerzhukov@mail.ru*

Выполненные ранее ультраструктурные исследования сетчатки и расчеты свойств оптической системы глаза *L. stagnalis* позволили дать оценку его зрительным возможностям (Bobkova et al., 2004; Gal et al., 2004). Представляемые результаты позволяют уточнить некоторые детали физиологии глаза этого моллюска.

1. Установлено присутствие в капсуле глаза полимерного актина (реакция с фал-

лоидином), указывающее на наличие там сократительных элементов, работа которых может изменять положение глаза в периофтальмическом синусе. С учетом преломления света на эпидермисе синуса это приводит к смещению положения фокусной точки оптической системы на светочувствительном слое сетчатки. Возможно, в этом заключается механизм аккомодации зрения моллюска.

2. Иммунореактивность к опсину осьминога локализована преимущественно в пределах микровиллярного слоя сетчатки. Можно утверждать, что именно в апикальных частях и микровиллах фоторецепторов сосредоточена основная часть зрительного пигмента.

3. Медленная волна и импульсный компонент ЭРГ изолированного глаза сохраняются при увеличении в растворе концентрации Mg^{2+} вплоть до 15 мМ. Можно предполагать, что передача импульсного сигнала от сетчатки в центральные ганглии происходит по аксонам фоторецепторов без переключения на вставочные нейроны. Наблюдаемое подавление обоих компонентов ЭРГ в присутствии 10 мМ Mn^{2+} или 1–4 мМ ЭДТА- $2Na^+$, по-видимому, связано с нарушением механизма фототрансдукции.

4. Компоненты ЭРГ подавляются FMRFамидом (10^{-8} М). Возможно, что в выявляемые в оптическом нерве FMRF-иммунореактивные волокна (Tuchina et al., 2013), могут быть включены в систему эфферентного контроля световой чувствительности сетчатки глаза.

Работы выполнялись при финансовой поддержке РФФИ: гранты № 15–04–08788 и 16–04–01090.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИМПАТРИЧЕСКОГО ВИДООБРАЗОВАНИЯ НА ПРИМЕРЕ ФЕРОМОННОЙ СИСТЕМЫ КУКУРУЗНОГО МОТЫЛЬКА *OSTRINIA NUBILALIS*

Жуковская М. И.,¹ Селицкая О. Г.², Щеникова А. В.², Грушечная И. В.²,
Фролов А. Н.²

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,

²Всероссийский Институт защиты растений, Российской академии наук,
Санкт-Петербург, esito@iephb.ru

Изменение генетического разнообразия сельскохозяйственных культур, стимулирует микроэволюцию насекомых, экологически связанных с ними (Новожилов и др., 1988; Via, 1990; Bernays, Chapman, 1994; Schoonhoven et al., 2005). Активные микроэволюционные изменения, которые затрагивают физиологию коммуникационных систем наблюдаются на примере коэволюции состава феромонной смеси, выделяемой самкой, и обонятельной системы привлекаемых самцов прослеживаются у некоторых видов насекомых. Кукурузный мотылек *Ostrinia nubilalis* (Hbn.), сегрегирован на расы, различающиеся по составу полового феромона: самки Z-расы выделяют, а самцы реагируют на феромон состава 97% Z- и 3% E-изомеров 11-тетрадецил ацетата (97:3 Z/E11–14: OAc) (Klun, Robinson, 1971), тогда как E-расы, соответственно, — 1% Z- и 99% E-изомеров (1:99 Z/E11–14:

ОАс) (Roelofs et al., 1972). Хотя между представителями феромонных рас обычно обнаруживается половая изоляция (Liebherr, Roelofs 1975; Cardé et al., 1978; Glover et al., 1991; Wanner et al., 2010), в природных популяциях иногда встречаются особи гибридного происхождения, которых отличает феромон состава 35:65 Z/E (Glover et al. 1991). Симпатрические микроэволюционные изменения в феромонной системе кукурузного мотылька, согласно нашим представлениям (Фролов, 1984) связано с переходом этого насекомого с дикорастущих двудольных растений на возделываемые просо и кукурузу. Изменения поведенческих ответов самцов мотылька обусловлены, по крайней мере у американских и южноевропейских популяций, перестройками периферической части сенсорного аппарата, а именно экспрессией рецепторов компонентов феромона в рецепторных клетках. Изучение электрофизиологических реакций самцов двух популяций *O.nubilalis*, собранных нами в восточной части (пос. Ботаника Гулькевичского р-на, 45°12' с.ш. 40°47' в.д., БК) и западной части (хут. Слободка Славянского р-на, 45°40' с.ш. 37°49' в.д., СК) Краснодарского края на феромоны Z и E рас, а также гибридов (ZE) позволило обнаружить существенные различия в ответах изолированных антенн самцов. Самцы западной популяции показывают более высокие значения ЭАГ на феромонные смеси Z и E рас, но практически не отвечают на ZE феромон гибридов; самцы популяции СК показывают ответы большей величины на смесь ZE и в меньшей степени на Z и E. Таким образом, гибридные самцы оказываются неспособными найти самок ни Z, ни E расы, а гибридные самки не привлекают самцов этих рас, обеспечивая низкий процент гибридных насекомых и усиливая репродуктивную изоляцию рас.

Поддержано грантом РФФИ № 16–54–00144.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Журавин И. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия; E-mail: zhuravin@iephb.ru*

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что патологический эмбриогенез у крыс приводит к нарушениям двигательных и когнитивных функций в ходе постнатального онтогенеза. Такого рода нарушения связаны с изменением структуры нервной ткани мозга, свойств медиаторных систем и систем трансдукции сигналов в коре и гиппокампе мозга в процессе взросления. Эти наблюдения дают основания полагать, что организм после пренатального стресса имеет измененный характер эпигенетической регуляции экспрессии важных нейрональных генов и, как следствие, может принципиально иным образом реагировать на действия окружающей среды, в том числе на экстремальные физические факторы, вызывающие стрессорные реакции в процессе развития. В нормальных условиях такого рода измене-

ния не влияют на поведение, однако при действии стрессирующих стимулов или в экстремальных ситуациях могут проявляться у взрослых во время выполнения ими сложных поведенческих задач. Доказательством правильности сделанных предположений являются проведенные нами исследования, показавшие, что введение крысам ингибитора гистондеацетилаз вальпроата натрия приводит к повышению связывания транскрипционного фактора AICD, образующегося при расщеплении предшественника амилоидного пептида, с промотором гена нейронпептидазы неприлизина и восстановление уровня содержания его белкового продукта и энзиматической активности в коре и гиппокампе. Полученные данные о сходном механизме эпигенетической регуляции гена транстиретины — переносчика ретинола, амилоидного пептида, а также тиреоидных гормонов, участвующих в развитии организма, открывают перспективы направленной фармакологической регуляции активности ферментов и белков, связанных с развитием организма, а также с транспортом и катаболизмом амилоидного пептида. Это позволит прогнозировать риск возникновения и своевременную коррекцию нейродегенеративных изменений и когнитивного дефицита, связанных с патологией развития.

Поддержано частично РФФИ (грант 16-04-00694) и средствами бюджета по госзаданию 01201351571.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПОДХОД ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЭПИЛЕПСИИ. КАК НЕМАТОДЫ, ДРОЗОФИЛЫ, ДАНИО-РЕРИО, МЫШИ И КРЫСЫ ПОМОГАЮТ НАМ ПОНЯТЬ МЕХАНИЗМЫ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aleksey_zaitsev@mail.ru*

Эпилепсия — это неоднородная группа хронических неврологических заболеваний, которые характеризуются повторными судорожными приступами. Изучение причин эпилепсии и механизмов возникновения и протекания судорожных приступов ведется как клиницистами на больных людях, так и на животных — физиологами, фармакологами, генетиками. Традиционно в исследовательской практике используются судорожные модели на грызунах. Предполагается, что в этих моделях можно воспроизвести большинство феноменов, наблюдаемых при эпилепсии у человека. Однако в силу комплексности причин эпилепсии, разнообразия генетических, анатомических и физиологических дефектов, которые лежат в основе эпилептических синдромов, этот поиск является не только кропотливым и трудоемким, но и очень дорогостоящим. Гиперсинхронизованную нейронную активность можно наблюдать у самых разных животных, при этом фундаментальные механизмы, лежащие в основе ее возникновения могут быть схожими. По этой причине сравнительный подход и использование животных с хорошо изученным генотипом, таких как нематоды, дрозофилы, данио-рерио является очень ценным

инструментом и позволяет существенно ускорить исследования. В лекции анализируются современные достижения в этой области.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ, проект 16–15–10202.

АДАПТАЦИЯ ТРАЕКТОРИИ ДВИЖЕНИЯ ДЕЛЬФИНА *TURSIOPS TRUNCATUS* ПРИ ЛОКАЦИОННОМ ПОИСКЕ ПОДВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ

Зайцева К. А., Королев В. И., Ахи А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, e-mail: zaitseva@iephb.ru*

Проблема адаптационных возможностей эхолокатора дельфина важна не только с точки зрения выявления тех механизмов его работы, которые сформировались в ходе эволюции, и показывают высокую степень совершенства функционирования новой системы, обеспечивающей получение информации об окружающей среде в условиях, где участие зрения значительно ограничено. Она важна и с практической точки зрения т. к. тесно примыкает к проблеме исследования морского дна, обнаружению затонувших предметов, поисковых нефтегазовых работ, разработке и совершенствованию технических локационных систем. В настоящей работе рассматриваются адаптационные возможности дельфина в кинематике наблюдения при многомерном локационном поиске подводных объектов в зависимости от сложности поставленной задачи. Сложные задачи наблюдения решаются специальным маневрированием животных и широким классом зондирующих сигналов. Для интерпретации моделей наблюдения объектов составлен базовый математический аппарат. Теоретические разработки закреплены экспериментами на животных. В вольтер морской бухты проведены опыты по исследованию кинематических моделей поведения животных при решении задач трех уровней сложности, проверке математических моделей наблюдения (обнаружения и идентификации объектов поиска). Многомерность поиска обеспечивается шаговым вертикальным сканированием дельфином лучами характеристик направленности. Получены вероятностные оценки эффективности обнаружения и идентификации объектов наблюдения в зависимости от их пространственного положения, которые удовлетворительно согласуются с теоретическими оценками полной условной вероятности. Показано, что обзор моря и поиск объектов дельфин выполняет линейным перемещением по акватории. Сложная траектория движения дельфина при идентификации донной мишени обеспечивает продленное время принятия решения, что позволяет поднять ресурс наблюдения. Способ сложного обзора дельфином обследуемого пространства можно рекомендовать в проектируемых гидроакустических станциях кораблей.

ЛОНГИТУДИНАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ОЦЕНКЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ

Залата О. А.

*Медицинская академия им. С. И. Георгиевского «КФУ имени
В. И. Вернадского»,*

г. Симферополь, Россия, e-mail: olga_zalata@mail.ru

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы на протяжении 3-х лет оценить динамику состояния элементного баланса одной группы практически здоровых школьников, проживающих в условиях городской среды.

С помощью биомониторингового обследования и с применением метода лонгитудинального (длительного) наблюдения обследовали группу школьников (30), жителей г. Симферополя, АР Крым. Наблюдение проводили с 2008 по 2011 гг., начиная с 11-ти летнего возраста. С использованием рентген-флуоресцентной спектрофотометрии определяли содержание химических элементов в волосах (Ca, Mn, Fe, Mo, Ni, Sr, Pb). Пробы волос с согласия родителей отбирали ежегодно в январе, соблюдая международные этические стандарты. Статистический анализ данных проводили при помощи программы Statistica 6.0, анализируя значения ($M \pm SD$), медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %, 75 %). Достоверность различий содержания элементов у обследуемых в разные годы длительного наблюдения оценивали с помощью теста Фридмана и коэффициента Кендела.

Обнаружили динамику для исследуемых металлов: Fe ($p=0,04$; $CC=0,15$), Mo ($p=0,0002$; $CC=0,77$), для которых было установлено постепенное снижение содержания в организме детей на протяжении 3-х летнего наблюдения, как и для Sr ($p=0,04$; $CC=0,14$). Не выявлено достоверных изменений в содержании на протяжении 3-х лет Ca, Mn, Ni, Pb. Их динамика носила фазный характер. Для интегральной оценки элементного статуса в разные годы наблюдения были рассчитаны коэффициенты элементного дисбаланса ($K_{\text{дис}}$). Наибольшая степень элементного дисбаланса имела место к 13-ти годам (0,85), а в первые два года $K_{\text{дис}}$ был одинаковым (0,71).

Можно заключить, что подобный подход в мониторинге состояния здоровья школьников может оказаться полезным с целью установления возрастных особенностей элементного баланса развивающегося организма и позволит более эффективно проводить профилактические мероприятия для отдельных групп детей и подростков в направлении коррекции элементного дисбаланса.

GLUR2 СУБЪЕДИНИЦА АМРА РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МОЗГА У МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ

Зачепило Т. Г., Лопатина Н. Г., Вайдо А. И.

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

Ранее с помощью фармакологических воздействий в головном мозге медоносной пчелы были выявлены АМРА-подобные рецепторы глутамата, показано их дифференциальное участие в сохранении условных обонятельных рефлексов в кратковременной памяти, сходные с млекопитающими процессы коактивации с NMDA-и метаботропными рецепторами I группы (Рыжова и др., 2003, 2007; Лопатина и др., 2004). Нокдаун GluR2 субъединицы с помощью антисмысловых олигонуклеотидов позволил выявить ее присутствие в центральных АМРА-подобных рецепторах пчелы, участие в формировании кратковременной памяти и процессах постсинаптической потенциации (Смирнов и др., 2004). Цель настоящей работы — локализовать GluR2-содержащие АМРА-подобные рецепторы в головном мозге медоносной пчелы, а также изучить особенности их функционирования. Использовали методы, применяемые в работах с грызунами. Иммуногистохимический метод с использованием антител к GluR2 субъединице выявил области мозга медоносной пчелы, наиболее обогащенные GluR2-содержащими АМРА-подобными рецепторами. Таковыми оказались вовлеченные в ассоциативные процессы грибовидные тела. Селективный модулятор субъединицы GluR2 — CMPDA, селективный блокатор кальций-проницаемых АМРА-рецепторов — NASPM, ингибитор per2-SVKI , блокирующий взаимодействие PDZ домена C-терминали GluR2 субъединицы АМРА рецепторов с PDZ доменами нейрональных протеинов (GRIP, ABP, PICK1) оказали на процесс формирования памяти у медоносной пчелы сходное с млекопитающими стимулирующее влияние. Последнее позволяет предположить сходство в функционировании и молекулярных механизмах регуляции активности GluR2-содержащих АМРА рецепторов у медоносной пчелы и позвоночных животных.

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНА H3 В НЕЙРОНАХ ГРИБОВИДНЫХ ТЕЛ МОЗГА МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ ПРИ ОБУЧЕНИИ

Зачепило Т. Г., Мотренко А. В., Лопатина Н. Г., Вайдо А. И.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: polosataya2@mail.ru*

На сегодняшний день известен ряд эпигенетических модификаций гистонов — ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и др., играющих важную роль в регуляции экспрессии генов. У млекопитающих (Levenson, Sweatt, 2006) и моллюсков (Гринкевич, 2012) хорошо изучено участие ацетилирования, метилирования и фосфорилирования нейрональных гистонов в формировании памяти. У насекомых участие эпигенетических модификаций гистонов в процессах

обучения и памяти изучено слабее. В данной работе были исследованы особенности фосфорилирования гистона H3 по серину 10 (H3S10ph) в нейронах грибовидных тел (отвечают за формирование памяти у насекомых) через 1 час после обучения в модели условнорефлекторного вытягивания хоботка.

В наших экспериментах уровень H3S10ph в нейронах каликсов грибовидных тел после выработки условного рефлекса на запах через 1 час оказался достоверно более высоким, превышая показатели контрольной необученной группы. Таким образом, выявлено вовлечение H3S10ph в процессы обучения и ранние этапы формирования долговременной ассоциативной обонятельной памяти у медоносной пчелы. В совокупности с собственными данными (Швецов и др., 2013) и данными литературы (ацетилирования (Merschbaecher et al., 2012; Lefer et al., 2012) это свидетельствует о том, что у медоносной пчелы через 1 час после обучения наблюдается активная генная экспрессия.

ГОРМОН-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА И КОРРЕКЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ У КРЫС

Зенько М. Ю.

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Россия,
Санкт-Петербург, zenkomichail@mail.ru*

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является распространенным заболеванием тревожно-депрессивного спектра и возникает в отдаленный период после сверхинтенсивных стрессорных воздействий. Оно сопровождается нарушением работы системы, ответственной за адекватный нейроэндокринный ответ на стресс — гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси (ГГАС). Как нами было установлено — посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией (3 сеанса — 360 мм рт. ст., 2 ч) является эффективным способом коррекции ПТСР в моделях на крысах, показывая выраженный анксиолитический эффект. Для уточнения роли центральных механизмов регуляции ГГАС в патогенезе ПТСР, а также раскрытия молекулярных механизмов гипоксического посткондиционирования, целью данной работы являлось изучение роли глюкокортикоидов и кортиколиберина в формировании и коррекции экспериментального ПТСР. Методом количественной иммуногистохимии было установлено, что экспериментальный ПТСР сопровождается нарушением экспрессии кортиколиберина и его рецепторов в экстрагипоталамических структурах-регуляторах работы ГГАС: гиппокампе, фронто-париетальном и префронтальном неокортексе, гипоксическое посткондиционирование же нормализует уровни их экспрессии. Помимо этого оно повышает уровень глюкокортикоидных гормонов в крови крыс, в то время как стресс-протективный эффект посткондиционирования в модели ПТСР не проявляется на фоне блокады синтеза кортикостероидов метирапоном. Полученные данные свидетельствуют о важной роли экстрагипоталамической кортиколиберинергической системы в патогенезе тревожных расстройств и вовлечении этого нейrogормона

и глюкокортикоидов в реализацию проадаптивного действия гипоксического посткондиционирования.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-00987.

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

Зенько М. Ю.

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, zenkomichail@mail.ru*

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

ЗАЩИТНЫЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА НА КЛЕТКИ КОРЫ МОЗГА ПРИ ДЕЙСТВИИ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

Зорина И. И., Захарова И. О., Баюнова Л. В., Власова Ю. А., Рычкова М. П., Аврова Н. Ф.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail—zorina.inna.spb@gmail.com*

Инсулин известен как гормон, регулирующий углеводный обмен. Он также оказывает нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях, для которых характерна окислительная деструкция биомолекул. Эксперименты, проведенные на первичной культуре нейронов коры мозга крыс, показали, что инсулин обладает защитным эффектом на нейроны, подвергнутые действию перекиси водорода. Преинкубация этих клеток с инсулином до действия перекиси водорода повышала жизнеспособность нейронов коры мозга, что было показано МТТ-методом, в основе которого лежит способность митохондрий живых клеток восстанавливать 3-(4,5-диметилтиазол)-2,5-дифенил-2-тетразолия бромид (МТТ) в окрашенный формазан. Защитный эффект инсулина носил дозозависимый характер в диапазоне от 1 нМ до 1 мкМ ($1 \text{ нМ} < 10 \text{ нМ} < 100 \text{ нМ} < 1 \text{ мкМ}$). Так, в типичном опыте из пяти поставленных перекись водорода в концентрации 50 мкМ снижала жизнеспособность нейронов со 100 % в контроле до $72 \pm 0.85 \%$ ($p < 0.01$). Преинкубация нейронов с 10 нМ, 100 нМ и 1 мкМ инсулина увеличивала их жизнеспособность до 88.1 ± 1.1 , 96.6 ± 1.2 и $107.6 \pm 0.1 \%$ от контроля, соответственно, тогда как эффект 1 нМ инсулина не был выражен ($71.0 \pm 4.0 \%$ живых клеток от контроля). Зависимость защитного эффекта инсулина на нейроны коры мозга от его концентрации в условиях окислительного стресса была подтверждена ЛДГ-методом. Показано снижение индуцированного перекисью водорода накопления активных форм кислорода в нейронах коры мозга под влиянием инсулина в концентрациях 10 нМ, 100 нМ и 1 мкМ. Целью наших дальнейших исследований является изучение механизма защитного и антиоксидантного действия инсулина на нервные клетки.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-04-00408.

РОЛЬ GSK3В В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ IN VITRO

Зосен Д. В., Глазова М. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zosendenis@gmail.com*

GSK3 β —это протеинкиназа, которая экспрессируется во всех тканях млекопитающих, но особенно высоко—в мозге. Регуляция активности функций GSK3 β имеет решающее значение для нормального функционирования ЦНС, где эта киназа регулирует такие процессы как нейротрансмиссию, рост нейритов, динамику

цитоскелета, синаптическую пластичность, эндоцитоз, апоптоз и нейрогенез. Целью нашего исследования было изучение роли GSK3 β в опосредовании направленности дифференцировки нейрональных стволовых клеток. Эксперименты проводились на двух моделях — культуры нейрональных стволовых клеток (НСК), полученных из гиппокампа новорожденных мышей и органотипические культуры гиппокампа половозрелых мышей линии CD1. Для оценки роли GSK3 β в культуре добавляли селективный блокатор GSK3 β TCS2002 (10мкМ). Полученные данные предполагают участие GSK3 β в регуляции дифференцировки НСК по нейрональному типу. В экспериментах было показано, что введение TCS2002 увеличивает число MAP-2-позитивных клеток. Также ингибирование протеинкиназной активности GSK3 β приводило к повышению экспрессии белка β -catenin, увеличению числа пролиферирующих клеток и значительному повышению активности ERK1/2 киназ и транскрипционного фактора CREB. Таким образом, мы показали, что ингибирование GSK3 β может регулировать направленность нейрональной дифференцировки *in vitro* через MAPK/ERK/CREB-путь. Понимание процессов дифференцировки нейрональных стволовых клеток и нейрогенеза, а также роли GSK3 β в регуляции этих процессов, поможет не только пролить свет на базовые принципы пластичности мозга, но также поможет разработке терапии замещения клеток после травм мозга или при нейродегенеративных заболеваниях.

Работа поддержана фондом РФФИ (РФФИ-16-04-00777).

ДЕЙСТВИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА НА ФОРМИРОВАНИЕ NMDA И AMPA РЕЦЕПТОРОВ В МОЗГЕ

**Зубарева О.Е.^{1,2}, Вениаминова Е.А.³, Шварц А.П.¹, Карпенко М.Н.¹,
Крюков К.А.², Калемениев С.В.², Ким К.Х.²**

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

²ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им.

И. М. Сеченова РАН,

С.-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии
и патофизиологии»,

Москва, Россия, e-mail: ZubarevaOE@mail.ru

Нарушение механизмов нейропластичности и как следствие когнитивных функций часто возникает после перенесенных неонатальных инфекционных заболеваний. Одним из вероятных механизмов этих дисфункций может быть изменение в клетках ЦНС активности NMDA и AMPA глутаматных рецепторов. Целью данной работы явилось изучение на крысах отсроченных изменений способности к обучению, исследовательского поведения, показателей долговременной потенциации и экспрессии генов отдельных субъединиц NMDA и AMPA рецепторов в клетках мозга после трех-кратных введений крысам бактериального липополисахарида (ЛПС) в течение третьей недели жизни.

Показано, что изменение продукции мРНК отдельных субъединиц NMDA и AMPA рецепторов после введения ЛПС носит волновой характер: через 2–4 часа после последнего введения отмечается усиление экспрессии генов NR1, NR2A, NR2B и GluR1 субъединиц в дорзальном гиппокампе, через 5 дней — снижение продукции мРНК NR2B в дорзальном гиппокампе и фронтальной коре, в возрасте 3-х месяцев — повторное увеличение экспрессии NR2B и GluR1 субъединиц в дорзальном и вентральном гиппокампе. Снижение экспрессии гена NR2B субъединицы в гиппокампе через 5 дней после введения ЛПС сопровождается уменьшением уровня его белка, подавлением исследовательского поведения в тесте «Открытое поле», снижением способности к обучению в «Водном лабиринте Морриса», а также нарушением формирования долговременной синаптической потенциации.

Работа поддержана РФФИ, грант 16-04-00998.

ЭВОЛЮЦИЯ ЭНЕРГООБМЕНА В ЛЕГКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Иванов К. П.

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

Впервые энергообмен в легких млекопитающих определил А. Лавуазье. В течение эволюции одна альвеола в легких протей превратилась в 700 миллионов альвеол в легких млекопитающих. В следующие два с половиной века ход эволюции кровеносной системы легких, движения крови в легких, механизмы насыщения крови кислородом, вплоть до настоящего времени были terra incognita, так как атравматических приборов для наблюдения за легочным кровообращением не было, в то время как малейшая травма легких тормозила легочное дыхание. Впервые в 2010 году с помощью контактного атравматического микроскопа мы сделали панорамные снимки всей системы сосудов легких и сняли микрофильмы движения крови по ним у крыс. Мы впервые разглядели или открыли мощную сеть крупных артериол (вместо предполагаемых капилляров) у млекопитающих, которые обвивают каждую из 700 миллионов альвеол. Это была первая крупная находка эволюционного развития легких. Сеть из сосудов с диаметром от 20 до 50 микрон впервые подсказала нам, как через легкие человека с массой всего 600 г, за минуту может проходить 18–20 л крови при больших потребностях организма в кислороде. Это трехкратный объем крови во всем его организме. Вторая находка эволюции состояла в том, что сосуды сети не соприкасаются с воздухом альвеол. Они с диаметром 50 микрон не годятся для диффузии. Поэтому, согласно эволюционному развитию легких, сосуды сети отдают часть крови в узкое пространство между наружной и внутренними оболочками альвеол. В этой щели шириной 2–5 микрон в тончайшем слое, особенно благоприятном для диффузии, совершается оксигенация крови. Последнее достижение эволюции — это непрерывное быстрое вращение крови в этом тончайшем ее слое в промежутке между оболочками альвеол. Это значительно ускорит оксигенацию крови. Процесс ускорения оксигенации крови играет главную роль в эволюции легочного дыхания. Достаточно сказать, что 18–20 л крови оксигенируются от PO_2 40 до 95 мм

рт ст за одну минуту. За последние 5 лет мы опубликовали наши материалы в трех отечественных и в трех иностранных журналах. Все приведенные наши данные оригинальны. Подобных иллюстраций нет в современной литературе.

ПЕПТИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ДЕСАТУРАЗ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Иванова В. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, valet@iephb.ru*

Процесс формирования и осуществления клеточного ответа на любой вне-/внутриклеточный сигнал зависит от физико-химического состояния липидного бислоя мембран клеток. Известно, что в наибольшей степени динамическим перестройкам подвержена гидрофобная зона липидного бислоя, образованная углеводородными цепями фосфолипидов. В составе фосфолипидов в первую очередь изменяется спектр ненасыщенных жирных кислот, особенно в группе длинноцепочечных полиеновых кислот. Основными ферментами, участвующими в синтезе полиеновых кислот, являются $\Delta 6$ - и $\Delta 5$ -десатуразы. Активность указанных ферментов может регулироваться двумя способами: путем модуляции специфичности фермента в цитоплазме клеток или посредством индукции/супрессии транскрипции генов десатураз в клеточном ядре.

Регуляторные пептиды (РП) могут влиять на специфичность десатураз, непосредственно взаимодействуя с определенными участками этих ферментов, расположенными рядом с активным центром. При этом может происходить трансформация пространственной конфигурации субстрат-связывающего центра, в результате чего изменяется скорость или специфичность ферментативного катализа. РП также могут регулировать внутриклеточное содержание $\Delta 6$ - и $\Delta 5$ -десатураз на уровне транскрипции посредством регулирования количества и активности фактора транскрипции, индуцирующего экспрессию генов $\Delta 6$ - и $\Delta 5$ -десатураз. При этом РП могут воздействовать на этот процесс на стадии процессинга предшественника фактора транскрипции в цитоплазме клеток или в ходе переноса в ядро активной/зрелой формы фактора транскрипции. В конечном итоге, изменение количества активных ферментов, катализирующих реакцию десатурации, приведет к флуктуациям состава ненасыщенных жирнокислотных остатков в фосфолипидах мембран. В свою очередь, изменение степени ненасыщенности жирных кислот изменит плотность упаковки жирнокислотных остатков фосфолипидов, локализованных в определенных микродоменах клеточных мембран, а значит и функциональную активность мембрано-связанных белков, включая рецепторы.

СВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АКТИНА С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЭКСПРЕССИИ GDNF У ЛИНИЙ *D. MELANOGASTER* С ПОЛИМОРФИЗМОМ ПО ГЕНУ *LIMK1*

Иванова П. Н.¹, Долгая Ю. Ф.², Никитина Е. А.^{1,2}

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

²Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivanovapolina19@mail.ru.

Для создания современных терапевтических препаратов следует уделить внимание GDNF (Glia Derived Neurotrophic Factor, GDNF). Белки GDNF вовлечены в адаптационные перестройки синаптических связей в нервной системе, обуславливая этим синаптическую пластичность. Выраженное влияние на поддержание целостности синапсов и дендритов имеет LIMK1. Как ключевой фермент ремоделирования актина, LIMK1 фосфорилирует кофилин, блокирует деполимеризацию актина, что и вызывает перестройку шипиков дендритов, обеспечивая синаптическую пластичность. Важным является изучение взаимосвязи сигнального каскада ремоделирования актина и GDNF. Материал исследования — линии *D. melanogaster*, несущие полиморфизмы по гену *limk1* — *Canton-S, Berlin, Oregon-R, agn^{is3}*. Использование методики whole mount иммунофлюоресцентного окрашивания органов дрозифилы для конфокальной микроскопии позволило проследить локализацию GDNF в нервно-мышечных синапсах в норме и при действии стресса (теплового шока, ТШ). ТШ проводили в водяной бане при температуре +37 °C 30 минут. Фиксация через 1 час после ТШ. В интактном контроле (без ТШ) *Canton-S, Berlin* и *Oregon-R* и мутанта *agn^{is3}* GDNF преимущественно в глии. После ТШ GDNF выявляется во всех компонентах синапса — мышечных, нервных, глиальных клетках. У всех линий после ТШ увеличивается количество GDNF, но у *agn^{is3}* заметно меньше. Следовательно, после воздействия ТШ у мутанта *agn^{is3}* с дефектом синтеза LIMK1 количество GDNF ниже по сравнению с линиями дикого типа, что свидетельствует о неспособности данной линии к адаптации.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-07738.

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ОЧАГОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МИНОГИ РЕЧНОЙ *LAMPETRA FLUVIATILIS* В ПОСТЭМБРИОНАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Иванова Т. И., Агалакова Н. И., Суфиева Д. А., Назаренкова А. В.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ivanova@iephb.ru

Настоящее очаговое кроветворение в эволюции появилось у миног речных — *Lampetra fluviatilis*, низших позвоночных развивающихся с метаморфозом. Но еди-

ное мнение об активности очагов кроветворения личинок и взрослых животных в постэмбриональном онтогенезе отсутствует. Другая особенность этих животных: в отличие от личинок, морских форм, ведущих хищный образ жизни, животные в осенне-зимне-весенний преднерестовый период не питаются, а состояние их **естественного** голодного метаболического стресса неизбежно должно влиять на активность кроветворения и, как следствие, на морфофункциональное состояние клеток крови. **Целью представленной работы было:** сравнить топографию и функциональную активность очагов кроветворения миног в постэмбриональном онтогенезе; оценить морфофункциональное состояние RBC's в условиях метаболического стресса. **Было обнаружено:** 1. У взрослых животных активное кроветворение присутствовало в эпинеуральном жировом теле. У пескороек этот очаг кроветворения не функционировал. У пескороек и у взрослых форм активным оставался очаг лимфоидно—эритроидного кроветворения в гиоидной области—прообразе тимуса—центрального органа иммунной системы высших позвоночных, определяющего функциональное состояние клеток крови. 2. В конце преднерестового периода—явления анизозитоза и пойкилоцитоза RBC's; их агглютинацию и гемолиз; кариорексис ядер. 3. В периферической крови—трёхкратное сокращение количества функционально активных RBC's. Изменения, подобные обнаруженным были описаны у хрящевых рыб в период преднерестового голодания. Это позволяет рассматривать RBC's преднерестовых миног как уникальный адекватный модельный объект исследования путей гибели и старения клеток в условиях голодного метаболического стресса.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ У КРЫС С НЕОНАТАЛЬНОЙ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОЙ МОДЕЛЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Игнатъева П. А.^{1,2}, Деркач К. В.¹, Бондарева В. М.¹, Баллюзек М. Ф.²,
Шпаков А. О.¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

²*Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, polina506@mail.ru*

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с высокой частотой отмечаются нарушения гормонального статуса сердечно-сосудистой и тиреоидной систем, что приводит к развитию диабетической кардиомиопатии и гипотиреоидных состояний. Однако молекулярные механизмы этих нарушений изучены в недостаточной степени. Цель работы состояла в исследовании тиреоидного статуса и активности аденилатциклазной сигнальной системы в миокарде и щитовидной железе крыс с 8-ми и 18-ти месячным СД2 (СД2–8 и СД2–18), который вызывали однократным введением пятисуточным крысам стрептозотоцина (75 мг/кг). В миокарде и щитовидной железе крыс с СД2 снижалась стимуляция аденилатциклазы (АЦ) негидролизуемым аналогом ГТФ, что указывает на ослабление функций гетеротримерных G-белков стимулирующего типа. В миокарде диабетических крыс была также на-

рушена регуляция АЦ агонистами β -адренергических рецепторов, а в щитовидной железе снижалась чувствительность АЦ к действию тиреотропного гормона (ТТГ). В группах СД2–8 и СД2–18 на фоне повышения уровня ТТГ в крови животных были достоверно снижены уровни свободного тироксина (fT_4) и общего трийодтиронина (tT_3). Так в группе СД2–18 в сравнении с контролем того же возраста уровни fT_4 и tT_3 были снижены на 31 и 33 %, в то время как концентрация ТТГ, напротив, повышалась на 56 %. Полученные данные свидетельствуют о развивающейся в условиях длительно текущего СД2 резистентности фолликулярных клеток щитовидной железы к регуляторному действию ТТГ. Таким образом, в миокарде и щитовидной железе крыс с 18-месячным СД2 нарушалась чувствительность аденилатциклазной сигнальной системы к гормонам, а также выявлялись признаки гипотиреоидного состояния с пониженным уровнем тиреоидных гормонов и повышенным уровнем ТТГ.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

АНТИОКСИДАНТЫ У ПОЛУВОДНЫХ И НАЗЕМНЫХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

**Ильина Т. Н., Илюха В. А., Баишникова И. В., Сергина С. Н., Белкин В. В.,
Антонова Е. П.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
биологии Карельского научного центра РАН*

Целью работы было исследование содержания низкомолекулярных антиоксидантов (α -токоферол, ретинол) и активности ферментативных (супероксиддисмутаза, каталаза) антиоксидантов в тканях и органах (печень, почки, сердце, легкие, селезенка, скелетная мышца) 8 видов полуводных и 6 видов типичных наземных млекопитающих. Исследования показывают, что содержание антиоксидантов у млекопитающих варьирует в достаточно широких пределах, но общая активность антиоксидантной системы в тканях ныряющих животных в большинстве случаев выше по сравнению с наземными видами. Очевидно, что у ныряющих животных усиленная антиоксидантная способность является приспособлением, позволяющим тканям ныряльщиков противодействовать возможному окислительному повреждению, связанным с индуцированной нырянием ишемией/реперфузией. В то же время, значительная антиоксидантная активность тканей выявлена также у чрезвычайно активных в течение всего года наземных видов (соболь, куница) с высоким уровнем метаболизма. Показано, что у животных различной систематической принадлежности, различающихся по стратегии адаптации к гипоксии-реоксигенации, антиоксидантная защита может осуществляться или посредством высокой ферментативной активности тканей, или за счет низкомолекулярных антиоксидантов. Проведенные исследования позволяют говорить о том, что антиоксидантная защита в тканях ныряющих видов осуществляется в первую очередь за счет высокой активности ферментативных антиоксидантов. У млекопитающих различных таксономических групп состояние антиоксидантной системы в значительной степени зависит от экологической специализации вида, связанной у полуводных млекопитающих с процессом нахождения и выживания под водой.

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ САМОРЕГУЛЯЦИИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗМАХ ПОСРЕДСТВОМ ПЕРЕСТРОЙКИ ЗАМКНУТЫХ ЦИКЛОВ ВОСПРОИЗВОДСТВА КОМПОНЕНТ И ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ

Казанский А. Б.^{1, 2}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской Академии Наук,*

²*ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kazansky@bk.ru*

Идея самоорганизации биологических организмов путем организационно-замкнутого динамического коллективного процесса самовоспроизводства материальных компонент была выдвинута еще И. Кантом. Как показал анализ, широко известных системных моделей, реализующих эту идею — автокаталитических гиперциклов М. Эйгена, автопоэзиса У. Матераны и Ф. Варелы, модели самовосстанавливающегося метаболизма Р. Розена, одного только материального организационно-замкнутого продукционного цикла недостаточно для моделирования процессов формирования гомеостаза и регуляции биологических процессов в целом. Авторы (L. Bich et al., 2016) показали, что дополнение организационно-замкнутого метаболического цикла еще одним замкнутым циклом самовоспроизводства связей и ограничений (англ. “constraints”), канализирующих материальные процессы позволяет переосмыслить понятие биологической функции, а также естественным образом ввести понятие целенаправленности и нормы в модель организма.

Цель данной работы — ещё далее расширить схему добавлением модели доминанты А. А. Ухтомского, которая трактуется как процесс перестройки указанных выше циклов с целью реализации поведенческих актов. Кроме того, выдвигается гипотеза, что биологические организмы на надорганизменном уровне неизбежно формируют подобные замкнутые организационные циклы. Поскольку организмы встроены в относительно замкнутые биогеохимические циклы, они вполне способны реализовать своего рода телеологию не только внутри себя, но и вовне, на биосферном уровне. Биота способна регулировать скорости синтеза и разложения веществ таким образом, что биосфера в целом на протяжении отдельной геологической эпохи может демонстрировать своего рода «климатический гомеостаз», хотя в отдельные периоды та же биота в случае ее резкой эволюционной перестройки может привести к серьезной дестабилизации климата на Земле.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ЭЭГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЗДОРОВЫХ ЮНОШЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭМОЦИОГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Казымов А. Г., Алиева Д. М.

*Азербайджанский Медицинский Университет,
Баку, Азербайджан. e-mail: doctorxanlar@yahoo.com*

Целью работы являлось исследование интегративной деятельности мозга юношей постпубертантного возраста в покое и при функциональных нагрузках. Функциональное состояние ЦНС рассматривается как интегральное понятие, представляющее результат сложнейшего взаимодействия организма как целого с внешней средой, а также результат чрезвычайно сложного внутрицентрального взаимодействия отдельных нейронов, их ансамблей, разных уровней ЦНС, её различных структур. Нами проведены исследования у 28 практически здоровых юношей в возрасте 17–18 лет в различных функциональных состояниях: спокойном, напряженном, эмоционально-отрицательном и эмоционально-положительном. ЭЭГ исследование мозга осуществляли на 8–16-канальном электроэнцефалографах фирмы «Медикор» и «Нейрософт» монополярным способом по международной схеме 10–20 (F_3 , F_4 , C_3 , C_4 , O_1 , O_2) от обоих полушарий головного мозга. Вычислялись процентная представленность для каждого диапазона частот дельта-, тета-, альфа-, бета-ритма и спектральная мощность (мкВ), а также проводился амплитудно-частотный анализ исследуемых ритмов. Проведенный анализ, основанный на системных представлениях о нейрофизиологическом обеспечении мозговых функций, позволил выявить как пространственно генерализованную, так и локализованную формы ЭЭГ активности. Выявлены особенности ЭЭГ у 17–18 летних здоровых юношей в условиях физиологического покоя, умственной нагрузки, эмоционально-отрицательного и эмоционально-положительного состояний. Анализ полученных данных выявил, что интегральные ЭЭГ характеристики имеют как выраженное сходство, так и специфические особенности. В частности, при различных функциональных состояниях обнаруживается достоверная смена альфа-ритма на тета-ритм, максимально выраженная, в основном, при напряженном состоянии, при умственной нагрузке и в отрицательно-эмоциональном состоянии. На основании исследования можно прийти к заключению, что у здоровых юношей отмечается согласованное взаимодействие корковых областей, отражающее синергическую деятельность синхронизирующих и десинхронизирующих систем как в восходящем так и в нисходящем направлениях, преобладание каждой из этих систем соотносено к конкретной ситуации.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ NMDA- И AMPA- РЕЦЕПТОРОВ ЗАВИСЯТ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СУДОРОГ В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ

Калеменев С. В.¹, Зубарева О. Е.^{1,2}, Шварц А. П.², Коваленко А. А.^{1,3},
Лаврентьева В. В.¹, Лукомская Н. Я.¹, Магазаник Л. Г.^{1,3}, Зайцев А. В.¹

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им.

И. М. Сеченова Российской академии наук;

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

³Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ZubarevaOE@mail.ru

В работе проверена гипотеза о том, что при височной эпилепсии тяжесть отсроченных нарушений когнитивных функций зависит от длительности судорожных состояний. Использована литий-пилокарпиновая модель височной эпилепсии. Изучали поведение крыс через неделю после судорог. Методом ОТ-ПЦР в реальном времени оценивали экспрессию генов отдельных субъединиц глутаматных NMDA (GluN1, GluN2a, GluN2b) и AMPA рецепторов (GluA1, GluA2) в медиальной префронтальной коре, вентральном и дорзальном гиппокампе.

Показано, что нарушения исследовательского поведения в тесте «Открытое поле» и пространственной памяти в «Водном лабиринте Морриса» связаны с длительностью судорог, они стабильно воспроизводятся при длительности судорог 140 и более минут. Изменения в экспрессии исследованных генов выявлены только в отношении субъединиц NMDA рецепторов в вентральном гиппокампе у животных с длительными судорогами. Отмечено снижение уровня мРНК GluN2a субъединицы и уменьшение отношения GluN2a / GluN2b. Выявлена также достоверная связь ($r=0.56$; $p=0.015$) между длительностью судорог и продукцией мРНК GluN2b в вентральном гиппокампе. Таким образом, выраженность отсроченных нарушений когнитивных функций и экспрессия субъединиц глутаматных рецепторов зависит от длительности судорог.

Работа выполнена при поддержке РНФ, грант 16–15–10202.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМЫ К ДЕЙСТВИЮ НЕЙРОТОКСИНА У КРЫС

Калинин Р. С., Плаксина Д. В., Екимова И. В.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: daf205@yandex.ru

Одним из основных факторов риска развития и прогрессии болезни Паркинсона (БП) является преклонный возраст, т.к. для него характерно снижение активности убиквитин-протеасомной системы (УПС) и ослабление механизмов восстановления

клеточных повреждений. На сегодняшний день эпидемиологические и экспериментальные исследования БП указывают, что в 95 % случаев основной вклад в развитие нейродегенерации вносят нейротоксины (ингибиторы дыхательной цепи митохондрий и УПС). Дофамин (ДА)-ергические нейроны компактной части черной субстанции (кчЧС) считаются наиболее уязвимыми к действию нейротоксинов из-за исходно низкого уровня активности УПС, обеспечивающей деградацию аномальных белков. В литературе до сих пор отсутствуют данные, подтверждающие сопряженность между старением и устойчивостью ДА-ергических нейронов в кчЧС к нейротоксическим повреждениям. Цель исследования — выяснить, насколько зависит от возраста темп развития нейродегенерации и формирование компенсаторных механизмов в nigrostriatalной системе у крыс при действии нейротоксина лактацитина (ЛЦ).

Микроинъекции специфического ингибитора ферментативной активности протеасом ЛЦ (0.4 мкг) выполнены дважды с недельным интервалом в кчЧС молодым (6–7 недель; 170–190 г), взрослым (5–6 мес; 280–300 г) и старым (20–22 мес; 410–450 г) крысам-самцам популяции Вистар. Иммуногистохимическим методом оценивали число выживших ДА-ергических нейронов в кчЧС, их аксонов в стриатуме, уровень тирозингидроксилазы (ТГ), везикулярного транспортера моноаминов 2 (ВТМА 2) и шаперона Hsp70. Опыты показали, что введение нейротоксина в кчЧС приводит к уменьшению в 1.3 раза числа выживших ДА-ергических нейронов в кчЧС и в 1.2 раза — их аксонов в стриатуме у взрослых крыс по сравнению с молодыми. У старых крыс по сравнению с молодыми число выживших ДА-ергических нейронов в кчЧС уменьшалось в 2.5 раза, аксонов в 1.6 раза. ЛЦ вызывал у старых крыс, в отличие от молодых и взрослых, не увеличение, а снижение содержания ТГ и ВТМА 2 в нейронах кчЧС, и меньший прирост уровня Hsp70. Таким образом, при физиологическом старении повышается уязвимость нейронов в кчЧС к действию нейротоксина ЛЦ и происходит ослабление компенсаторных процессов, направленных на замедление нейродегенерации и поддержание уровня ДА.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 14–04–00478). Морфологические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

СУДОРОЖНАЯ ГОТОВНОСТЬ ПРИ ЭЛЕКТРОШОКОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ У КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

**Калинина Д. С.¹, Дубровская Н. М.^{1,2}, Васильев Д. С.^{1,2}, Зайцев А. В.¹,
Лаврентьева В. В.¹, Журавин И. А.^{1,2}**

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

²*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет Минздрава РФ,*

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Kalinina.dana@gmail.com

Формирование центральной нервной системы зависит от взаимодействия между генетическими и эпигенетическими средовыми факторами, некоторые из которых,

например, пренатальная гипоксия, могут влиять на чувствительность развивающегося мозга к эпилепсии. Для проверки этого предположения был проведен анализ судорожной готовности при электрическом раздражении самцов крыс линии Wistar в трех возрастных группах нормально развивающихся животных и перенесшие пренатальную гипоксию на E14 (O_2 7%, 3 часа). Электрическое воздействие осуществлялось через ушные раковины однократно через 1–2 суток с повышением силы тока от опыта к опыту с 10 мА до 80 мА. Показано, что в процессе онтогенеза тяжесть судорог увеличивается как у контрольных, так и у крыс с пренатальной патологией, причем у последних она оказалась выше. Отмечено, что у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, судорожная готовность выше в детском возрасте и в пубертатный период по сравнению с контролем.

Сравнительный анализ содержания белков-переносчиков глутамата и ГАМК показал, что у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, происходит смещение баланса в сторону возбуждения в коре, в то время как в гиппокампе наблюдалось, напротив, смещение в сторону торможения, как в подростковом возрасте (20–30 дни после рождения), так и у взрослых (3 месяца). Причем у взрослых крыс торможение в гиппокампе было более выраженным, чем у подростков. В детском возрасте у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, зарегистрировано только повышение возбуждения в коре.

Таким образом, повышенная судорожная готовность у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, обусловлена смещением в сторону возбуждения в коре мозга в молодом возрасте, в то время как у взрослых крыс такой тенденции не обнаружено. Можно предположить, что различия в реакции животных разных возрастных групп на электрошоковое воздействия могут быть обусловлены изменениями паттернов активности возбуждающих и тормозных систем мозга в онтогенезе, приводящих к компенсации повышенного возбуждения с возрастом.

Выполнено в рамках работ по госзаданию на 2013–2017 годы (№ г.р. 01201351571).

ТИПЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МОДУЛЯЦИИ СПОНТАННОЙ И МИНИАТЮРНОЙ ТОРМОЗНОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В СПИНАЛЬНЫХ МОТОНЕЙРОНАХ ЛЯГУШКИ

Калинина Н. И.¹, Зайцев А. В.¹, Веселкин Н. П.^{1,2}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

²*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nkalinina54@mail.ru*

Эндогенный моноамин серотонин (5-НТ) является филогенетически и онтогенетически одним из древнейших нейротрансмиттеров. 5-НТ рецепторы могут модулировать выделение основных нейротрансмиттеров, таких как глутамат, ГАМК, ацетилхолин и др. Пресинаптическое действие серотонина в спинальных мотонейронах лягушки практически не исследовано, поэтому целью настоящей

работы стало выявление роли подтипов серотониновых рецепторов, участвующих в модуляции спонтанной и миниатюрной синаптической активности в поясничных мотонейронах лягушки *Rana ridibunda*. На препарате поясничного сегмента изолированного спинного мозга с помощью методики внутриклеточного отведения потенциалов проведено исследование модулирующего влияния специфических агонистов 5-HT_{1B} рецепторов суматриптана и 5-HT₂ рецепторов α -Me-5-HT на спонтанные и миниатюрные тормозные постсинаптические потенциалы (сТПСП и мТПСП). Тормозную фракцию мПСП (ГАМК+глицинергическую) фармакологически изолировали с помощью антагонистов АМПА рецепторов CNQX (20 мкМ) и НМДА рецепторов D-AP5 (40 мкМ). Суматриптан (10 мкМ) уменьшал частоту и среднюю пиковую амплитуду сТПСП, имитируя действие 5-HT (30 мкМ), в то время как α -Me-5-HT (10 мкМ) увеличивал среднюю пиковую амплитуду сТПСП, не влияя на частоту. Агонист 5-HT_{1A} рецепторов 8-ОН-DPAT (10 мкМ) не влиял ни на один из параметров. В условиях блока спайковой активности с помощью тетродотоксина (ТТХ, 1 мкМ) суматриптан снижал частоту мТПСП, не оказывая заметного влияния на пиковую амплитуду. 5-HT не влиял на ГАМКергическую фракцию мПСП. Полученные данные свидетельствуют об участии 5-HT_{1B} рецепторов в пресинаптической модуляции спонтанного везикулярного выделения глицина из пресинаптических окончаний, обеспечивая, по крайней мере, частично облегчение моторного выхода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН № 19 и гранта РФФИ № 15-04-05782.

К ЭВОЛЮЦИИ ЭМОЦИЙ: ЗАЧАТКИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТРАХА У ДРОЗОФИЛЫ

Камышев Н. Г., Гончарова А. А.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, nkat@pavlov.infran.ru*

Страх является одной из основных эмоций, внутренним состоянием организма, которое возникает в присутствии угрозы и подготавливает животное к защите, в частности, вызывая такие реакции испуга как замирание, бегство или агрессия. Большинство людей существование эмоций, включая страх, у насекомых отвергает. Однако у человеческого страха имеются глубокие филогенетические корни, и насекомые занимают промежуточное положение в его эволюции. Приводятся имеющиеся в литературе свидетельства формирования у насекомых, в частности у дрозофилы, эмоционального состояния, подобного страху млекопитающих.

Мы обнаружили похожее состояние у дрозофилы, когда изучали последствия содержания самцов в группе. Одним из этих последствий было снижение времени, занятого ухаживанием самца за самкой, при одновременном возрастании времени, занятого локомоцией, но не другими составляющими не связанного с ухаживанием поведения. Объяснялось это тем, что по сравнению с контрольными самцами,

содержавшимися поодиночке, экспериментальный самец начинал, вместо ухаживания, убегать от самки, проявляя реакцию испуга. Усиление реакции испуга является характерным признаком формирования страха. Реакция испуга проявлялась в отношении разных объектов ухаживания — подвижных и обезглавленных самок, обезглавленного самца. Она наблюдалась и у мутантных самцов с нарушениями памяти, т.е. сформировавшийся при агрессивных взаимодействиях самцов в группе страх не зависел от процессов обучения. Дальнейшее изучение обнаруженного феномена методами «генетической хирургии» должно послужить установлению базовых нейробиологических механизмов формирования генерализованного страха и развития тревожных состояний у животных и человека.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13–04–02153.

ИОНОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ 1-ДЕЗАМИНО-АРГИНИН-ВАЗОТОЦИНА

Каравашкина Т. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, tanajkan@yandex.ru*

Основным гормоном нейрогипофиза, участвующим в регуляции водно-солевого обмена, у млекопитающих является вазопрессин, у представителей других классов позвоночных — вазотоцин. Введение крысам 1-дезамино-аргинин-вазотоцина (ДАВТ) вызывает антидиуретический и натрийуретический эффекты, вазопрессин вызывает антидиурез и увеличивает реабсорбцию Na^+ . Стимуляция V_2 -рецепторов приводит к росту реабсорбции осмотически свободной воды, V_{1a} -рецепторов — к уменьшению реабсорбции Na^+ . В работе исследованы особенности экскреции Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} почками у самцов крыс линии Вистар при внутримышечном введении 0,005–0,15 нмоль ДАВТ на 100 г массы тела. Осмоляльность проб мочи определяли методом криоскопии, концентрацию Na^+ и K^+ — пламенной фотометрии, концентрацию Mg^{2+} и Ca^{2+} — атомной абсорбциометрии. Данные в виде $\text{M} \pm \text{m}$ рассчитаны за 2 часа на 100 г массы тела. Максимальный эффект наблюдался при введении 0,1 нмоль ДАВТ: диурез и реабсорбция осмотически свободной воды увеличились в 5 раз, выведение Na^+ выросло с 7 ± 1 до 405 ± 25 мкмоль, K^+ — с 22 ± 3 до 171 ± 10 мкмоль, Mg^{2+} — с $4,4 \pm 0,4$ до $9,7 \pm 1,2$ мкмоль, Ca^{2+} — с $0,03 \pm 0,01$ до $0,79 \pm 0,06$ мкмоль. Увеличение дозы до 0,15 нмоль к усилению эффектов не приводило. Минимальная доза ДАВТ, вызывающая рост экскреции K^+ составила 0,005 нмоль, Na^+ — 0,01 нмоль, Ca^{2+} — 0,05 нмоль. Экскреция Mg^{2+} при введении 0,005 нмоль ДАВТ снижалась в 2 раза, а при введении 0,1 нмоль — в 2 раза превышала выведение Mg^{2+} в контроле. Таким образом, в малой дозе ДАВТ оказывает калийуретическое действие и уменьшает экскрецию Mg^{2+} почкой, в больших дозах усиливает выведение K^+ , Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} . Обсуждается вопрос о разнонаправленных эффектах ДАВТ на транспорт ионов в почке в связи с последовательной активацией разных подтипов V-рецепторов при увеличении дозы препарата.

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 14-04-00990, программой Президиума РАН № 1.19П и средствами государственного бюджета по госзадаанию на 2013–2017 годы (№ г.р. 01201351572).

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МОДУЛЯТОРОВ КАЛЬЦИЙ АКТИВИРУЕМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НА АКТИВНОСТИ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА КРЫС

Карелина Т. В., Степаненко Ю. Д., Абушик П. А., Сибаров Д. А., Антонов С. М.

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

Как известно, крысы являются незрелорождающимися животными и морфо-функциональное созревание коры мозжечка продолжается, примерно, весь первый месяц постнатальной жизни. Старение — завершающий этап развития организма и сопровождается изменением активности всех его функциональных систем, в основе которой лежит возбудимость нейронов. Важную роль в регулировании возбудимости нейронов играют Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы.

Цель данной работы состояла в изучении изменения частоты простых спайков (ПС) клеток Пуркинье мозжечка под влиянием позитивных модуляторов кальций активируемых калиевых каналов: СуРРА — активатора каналов малой проводимости (SK) и NS309 — активатора каналов малой и промежуточной проводимости (SK и IK).

Опыты проводили на наркотизированных уретаном крысах линии Вистар обоего пола трех возрастных групп: молодые (2 недели), взрослые (3–6 месяцев) и старые (22–28 месяцев). В ходе экспериментов с помощью метода внеклеточной микроэлектродной регистрации нейронной активности оценивали исходное значение частоты ПС, а также через 5, 15, 30, 45 и 60 минут после аппликации на обнаженную поверхность мозжечка СуРРА (1 mM) и NS309 (100 мкM). Контролем служила аппликация физиологического раствора.

Было показано, что оба вещества вызывали уменьшение частоты простых спайков в разряде КП во всех возрастных группах животных. Максимальная величина снижения частоты ПС у взрослых и старых крыс была, примерно, одинаковой и составляла порядка 30 % от исходного уровня. У молодых крысят этот показатель был несколько выше и достигал 40–45 %. Достоверное отличие от контроля при действии положительных модуляторов SK и IK каналов у молодых животных достигалось через 5 мин после аппликации, у взрослых — через 45 мин, а у старых — через 15–30 мин.

Результаты исследования продемонстрировали возрастные отличия влияния модуляторов SK и IK каналов на частоту ПС в разряде КП мозжечка, что может быть связано с изменением соотношения вклада SK и IK каналов в электрогенезис КП мозжечка в онтогенезе.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-08283.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА

Карякин В. Б.¹, Васильев Д. С.¹, Туманова Н. Л.¹, Ким К. Х.¹, Журавин И. А.¹,
Лукомская Н. Я.¹, Магазаник Л. Г.^{1,2}, Зайцев А. В.¹

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

²Санкт-Петербургский государственный университет.

Санкт-Петербург, Россия.

Введение пилокарпина вызывает у животных эпилептический статус, а после латентного периода у некоторых животных развиваются самопроизвольные судороги. Данные о морфофункциональных изменениях, вызванных действием этого конвульсанта, противоречивы. Было проведено исследование молекулярно-клеточных изменений в гиппокампе крыс в течение первой недели после введения пилокарпина. Через 24 часа после введения пилокарпина в ткани гиппокампа наблюдалось повышение содержания переносчика возбуждающих аминокислот EAAT1 по сравнению с контролем и сохранялось повышенным в течение первых трёх суток, однако на седьмые сутки после введения оно возвращалось к уровню интактного контроля. Содержание переносчика ГАМК (GAT1) было снижено в первые сутки после введения конвульсанта. При этом соотношение содержания переносчиков EAAT1 и GAT1 было сдвинуто в сторону переносчика возбуждающего медиатора в первые сутки после введения пилокарпина. Выявлены изменения, указывающие на процесс нейродегенерации: снижение плотности расположения клеток, уменьшение числа жизнеспособных нейронов, экспрессирующих белок NeuN, повышение активности проапоптотической протеазы каспазы-3. Количество GAD65-позитивных интернейронов в гиппокампе снижалось начиная с 24 часов после введения пилокарпина, достоверное уменьшение числа клеток выявлено в полях CA1 и CA3. Гибель интернейронов имела избирательный характер: в поле CA1 снижалось количество кальретинин-позитивных интернейронов. В конце первой недели после введения пилокарпина было отмечено дальнейшее снижение количества нейронов пирамидного слоя, в области CA1 начиналось замещение глиальными клетками погибших нейронов. Таким образом, при пилокарпиновой модели были выявлены нарушения, ведущие к долговременной эпилептизации мозга, в частности гибель части интернейронов и клеток пирамидного слоя полей CA1 и CA3.

Выполнено при финансовой поддержке РФФИ 15-34-20514.

ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ ЭРИТРОЦИТА НА ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO*

Катюхин Л. Н.

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

Санкт-Петербург, Россия. e-mail: lion@iephb.ru

Прямая положительная зависимость скорости агрегации и торроидальности эритроцитов и отмеченная нами ранее в клинике и экспериментах со стрессом прямая

положительная связь скорости агрегации и деформируемости эритроцитов у млекопитающих позволяет предположить участие в отмеченном феномене формы эритроцита. Цель работы: в модельном эксперименте показать эту закономерность. На эритроцитах 5 крыс линии Wistar проведена осмотическая градиентная эктацитометрия и пьезодинамическая агрегометрия в микрообъеме. В цельную кровь вводили аликвоты 5 мОсм фосфатного буфера (pH=7,35), гематокрит восстанавливали до исходного значения. Индекс деформируемости эритроцитов в нативной плазме при 290 мОсм составлял $0,597 \pm 0,005$ отн. ед., при 230 мОсм — $0,580 \pm 0,004$ отн. ед., при 200 мОсм $0,300 \pm 0,004$ отн. ед. и при 180 мОсм — $0,125 \pm 0,002$ отн. ед. Сферулированные эритроциты агрегировали с меньшей скоростью, чем эритроциты в нативной плазме: $0,033 \pm 0,005$ C⁻¹, $0,031 \pm 0,004$ C⁻¹ и $0,051 \pm 0,011$ C⁻¹ против $0,106 \pm 0,015$ C⁻¹. Однако скорость агрегации «нормальных» эритроцитов в пробах с цельной кровью, в которые вводились соответствующие аликвоты буфера 290 мОсм, колебалась в пределах $(0,026-0,018)$ C⁻¹, т.е. была существенно ниже, чем у сферулированных. Это несколько противоречит сделанному предположению. Процесс агрегации складывается из структурирования эритроцитов, достаточно быстрого во времени, и седиментации образовавшихся монетных столбиков. В наших экспериментах с модифицированной средой сферулированные эритроциты осаждаются с большей скоростью в силу того, что добавка буфера снижает вязкость плазмы, и они осаждаются скорее торроидальных. Это обстоятельство ни в коей мере не подвергает сделанное нами предположение о прямой положительной связи деформируемости и скорости агрегации эритроцитов, опосредованное формой красной клетки крови. Для получения адекватных результатов по реологии крови физиологические исследования необходимо производить в условиях, максимально приближенных к нативным.

РОЛЬ ЭВОЛЮЦИОННО «МОЛОДЫХ И СТАРЫХ» СЕНСОРНЫХ СИСТЕМ В «БЛИЖНЕЙ И ДАЛЬНЕЙ» ОРИЕНТАЦИИ НАСЕКОМЫХ ПО ЗВУКУ

Князев А. Н.

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

Российской академии наук,

г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ank50@mail.ru

Формы ориентации (Ор) по звуку связаны с определенными этапами онтогенеза животных, характеризующимися особыми поведенческими комплексами. В условиях лаборатории часть этих этапов и поведенческих комплексов сохраняется. В природе известны следующие формы поведения, связанные со звуковой сигнализацией: миграционное, оборонительное, территориальное, репродуктивное. В лабораторном эксперименте воспроизводимы три из них (кроме миграционного). Для исследования Ор по звуку описан онтогенез взрослых сверчков *Gr. bimaculatus* Deg., *Gr. locorajo* Weissman & Gray n. 2012 и *Phaeophilacris bredoides* Kalt. Показано, что онтогенез самок включает четыре, а самцов три этапа (у них нет периода яйцекладки). Каждый этап характеризуется доминированием определенного поведенческого комплекса.

Поскольку для осуществления Ор по звуку требуются эффективная работа органов чувств, центральных и локомоторных механизмов реализации адекватного поведения были исследованы направленные двигательные реакции (НДР) на звук в имагинальном онтогенезе сверчков, участие в их реализации дистантных механорецепторных систем — церкальной и тимпанальной, а также функционирование центральных механизмов реализации НДР — деятельность нервной, нейроэндокринной и эндокринной систем. Показано, что каждый этап онтогенеза характеризуется своим набором, величиной и соотношением НДР. Экспериментальная обратимая патология одной из дистантных механорецепторных систем, также как и нейроэндокринной системы приводит к нарушению характера НДР и, соответственно, к нарушению Ор. Таким образом, для реализации адекватных НДР на звук в онтогенезе и осуществления эффективной Ор требуется слаженная работа всех исследованных дистантных механорецепторных систем (не только тимпанальных органов) в составе единого комплекса, корректная интегрирующая деятельность нервной и нейроэндокринной систем, целостность и работоспособность исполнительного аппарата, а также своевременный и тщательный грумминг.

ИЗМЕНЕНИЯ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ковалева Ю. А.¹, Лин М. Д.², Фабричнова А. А.², Древаль А. В.¹, Соколова И. А.²,
Приезжев А. В.², Кошелев В. Б.²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского;

²МГУ им. М. В. Ломоносова,

Москва, Россия, e-mail: vkoshelev@fbm.msu.ru

Изучали микрореологические свойства эритроцитов больных сахарным диабетом первого (сд1) и второго (сд2) типов, а также у пациентов, страдающих акромегалией. Кинетику агрегации и дезагрегации эритроцитов анализировали методом регистрации обратного светорассеяния. Всего обследовано 44 человека (24 женщины и 20 мужчин): из них с сд1—16 человек, сд2—22 человека, с акромегалией—6 человек. Диагноз клинически подтвержден, все пациенты на момент исследования находились в стационаре, у всех был значимо увеличен уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. В качестве группы сравнения использовали кровь 22 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Из локтевой вены всех испытуемых забиралась кровь с добавлением антикоагулянта, показатель гематокрита стандартизировали на значениях—40 %. С помощью лазерного агрегометра-деформометра (Lade, Rheomedlab, Россия) оценивали способность эритроцитов образовывать агрегаты и кинетику их дезагрегации. Образование крупных агрегатов, их максимальная гидродинамическая прочность и максимальный индекс деформируемости эритроцитов были одинаковым во всех трех группах. Однако при сд2 значительно ниже оказалась внутренняя вязкость эритроцита, а жесткость мембраны выше, чем в двух других группах. В принципе, эритроциты при сахарном диабете хуже

деформируются, что может влиять на движение крови в микроциркуляторном русле и приводить к микроангиопатиям. Обнаружено, что сд1 характеризуется замедленным образованием и незатрудненным распадом линейных агрегатов, но быстрым образованием трехмерных агрегатов, которые распадаются с трудом.

Выполнение работы поддержано грантом российского научного фонда № 14–15–00602.

УЧАСТИЕ ПИРАЦЕТАМА И ЦИТОФЛАВИНА В АКТИВАЦИИ ERK- И АКТ-СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В НЕЙРОНАХ СЕНСОМОТОРНОЙ ЗОНЫ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ HER2/NEU ПРИ СТАРЕНИИ

Козлова Ю. О.¹, Бажанова Е. Д.¹, Анисимов В. Н.², Теплый Д. Л.³

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
e-mail: yulya.kozlova@mail.ru;*

²*Научно-исследовательский институт онкологии
им Н. Н. Петрова Розсздрава,
Санкт-Петербург;*

³*Астраханский государственный университет, г. Астрахань.*

В настоящее время показано, что апоптоз тесно связан со старением. В этих процессах важную роль играют сигнальные каскады, опосредуемые ERBB-рецепторами. Особенно важными каскадами являются сигнальный путь АКТ/PI3K, или путь выживания, и путь RAS/ERK/MAPK, регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток. Повреждение данных каскадов на разных уровнях может привести к опухолевым процессам. Вследствие этого цель настоящей работы состояла в том, чтобы изучить участие цитофлавина и пирацетама в активации ERK и АКТ-сигнальных путей в нейронах сенсомоторной зоны коры головного мозга у трансгенных мышей HER2/neu при старении. Исследование проводили на трансгенных мышях HER2/neu, контролем служили мыши дикого типа FVB/N. Определяли уровень апоптоза нейронов сенсомоторной коры головного мозга методом TUNEL, экспрессию белков ERK и АКТ методом Western Blotting.

Ранее было выявлено, что в случае низкого уровня апоптоза (например, у трансгенных мышей HER2/neu) исследуемые препараты пирацетам и цитофлавин умеренно стимулируют апоптоз и тем самым дают возможность уменьшить риск развития канцерогенеза. Также они способствуют уменьшению слишком высокого уровня апоптоза у старых мышей дикого типа FVB/N, снижая возможность развития нейродегенерации.

Наши результаты показали, что изменения экспрессии ERK и уровня апоптоза находятся в обратной зависимости. Таким образом, именно сверхэкспрессия ERK обеспечивает низкий уровень апоптоза у трансгенных животных. Изучаемые препараты снижают активность ERK-сигнального пути, что позволяет повысить уровень апоптоза у мышей HER2/neu. По нашим данным, АКТ-сигнальный путь не играет такой роли в механизме супрессии апоптоза у трансгенных мышей HER2/neu, как ERK-каскад.

Таким образом, механизм терапевтического действия данных препаратов заключается именно во влиянии их на антиапоптотический ERK-сигнальный путь.

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА МИКРОБИОМА У КРЫС С ОЖИРЕНИЕМ

Козловская Г. В.¹, Чернышева М. Б.¹, Цветков И. С.¹, Козловский Ю. Е.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»

г. Москва, Россия,

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт пушиного звероводства и кролиководства имени В. А. Афанасьева»

п. Родники, Раменский р-н, Московской обл., Россия,

e-mail: galinako48@yandex.ru

Влияние внешних факторов может приводить к изменениям эволюционно сложившегося качественного и количественного состава микробиома. В свою очередь, изменение состава микробиома хозяина приводит к нарушению гомеостаза его организма.

Изучали изменения состава микробиома у половозрелых крыс Spregue Dawley при ожирении. Животные опытной группы (n=10) получали диету с повышенным содержанием жиров и углеводов. Животные контрольной группы (n=10) находились на полнорационном корме ПК120–1. Через девять месяцев эксперимента масса тела животных опытной группы была на 24 % выше, чем в контрольной группе. Методом qPCR определяли соотношение между доминирующими в кишечнике у позвоночных представителями отдела Firmicutes и типа Bacteroidetes, относящегося к отделу Gracilicutes. Статистически значимых различий не обнаружено, что не совпадает с данными литературы. Так в ряде работ было показано, что у позвоночных животных с нормальной массой тела по сравнению со страдающими от ожирения преобладают бактериоиды, если не в абсолютном количестве, то по разнообразию видов. По данным Gue (2008) при ожирении у минипигов достоверно увеличивается доля Firmicutes за счет уменьшения доли Bacteroidetes. Ley et al. (2005; 2006) показали достоверное увеличение доли Firmicutes при ожирении у мышей и людей. Costello (2010) установил, что преобладающие в микрофлоре голодающих змей бактериоиды после кормления в течение 3 суток замещаются фирмикутами. Однако, у лошадей избыточное кормление не вызывало нарушений в количественном соотношении бактериоидов и фирмикут. Данные по влиянию ожирения на микробиом крыс противоречивы. Методом qPCR нами было изучено содержание Akkermansia muciniphila, колонизирующей слизистую толстого кишечника при голодании (Costello, 2010; Everard, 2013). Продemonстрировано достоверное превышение количества A. muciniphila в составе просветной микрофлоры у контрольных животных по сравнению с подопытной группой. Таким образом, ожирение R. norvegicus не приводит к значимому изменению соотношения Firmicutes и Bacteroidetes, но вызывает снижение количества Akkermansia muciniphila.

ГРАВИТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ТОНИЧЕСКОЙ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Козловская И. Б., Григорьев А. И., Шенкман Б. С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации — Институт
медико-биологических проблем Российской академии наук,
e-mail: ikozlovs@mail.ru*

В докладе обобщаются результаты экспериментальных исследований, свидетельствующих о ведущей роли опорной афферентации в функциональной организации тонической мышечной системы.

Показано, что в условиях безопорности снижается участие постуральных мышц в локомоторных движениях при одновременном увеличении доли участия мышц фазных; уменьшается поперечная жесткость и максимальная произвольная сила, уменьшаются поперечные размеры мышечных волокон; выявляются процессы трансформации миозинового фенотипа в быструю сторону. Механическая стимуляция опорных зон стопы в режимах естественной локомоции устраняет в условиях безопорности все вышеперечисленные эффекты, поддерживая нормальное соотношение активности постуральных и фазных мышц в локомоторных движениях, нивелируя изменения поперечной жесткости и максимальной произвольной силы, предотвращая снижение абсолютной силы одиночных волокон и развитие атрофических изменений мышечной ткани.

Представленные данные в совокупности с результатами анализа изменений в условиях безопорности активности двигательных единиц трехглавой мышцы голени позволяют заключить, что первичным ответом на устранение опорной нагрузки является дезактивация позно-тонической системы разгибателей. Другие обнаруживаемые в этих условиях феномены, как-то: облегчение флексорных механизмов, а также возрастание амплитуды ЭМГ ответов *m.tibialis* на опорные раздражения, снижение сократительных свойств мышц-разгибателей, координационные перестройки, обеспечивающие перераспределение порядка вовлечения мышц — более тонических или более фазных — в выполнение тех или иных двигательных задач, являются феноменами производными, вторичными и реализуются по механизмам центрального сопряжения (флексорное облегчение), обучения (координационные перестройки) и электроромеханической инактивации мышечных волокон, изменяющей в свою очередь процессы внутриклеточной сигнализации (клеточные изменения).

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ УБАИНА ПРОТИВ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГОМОЦИСТЕИНА КАК АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА НЕЙРОНОВ КОРЫ МОЗГА КРЫС *IN VITRO*

Кокорина А. А.¹, Абушик П. А.², Антонов С. М.²

¹ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет;

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, e-mail: polinaabushik@gmail.com

Чрезмерная активация рецепторов глутамата приводит к гибели нейронов за счет увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и дисфункции митохондрий. Ранее нами было показано, что сердечный гликозид убаин в субнанолярных концентрациях (0,1 и 1 нМ) защищает от гибели нервные клетки, однако механизм этого явления остается мало изученным. Цель работы состояла в анализе действия нанолярных концентраций убаина при активации рецепторов глутамата L-гомоцистеином (100 мкМ) и глутаматом (100 мкМ) в концентрациях, соответствующих паталогическим. Методом последовательного окрашивания акридиновым оранжевым и бромистым этидием с целью определения соотношения живых апоптотических и некротических клеток было определено, что гомоцистеин и глутамат после 4 часов действия вызывают апоптозгибель примерно 30 % нейронов коры мозга (DIV7–10). Нейротоксический эффект 4 ч действия агонистов полностью предотвращался 0,1 и 1 нМ убаина и уровень выживаемости клеток достоверно не отличался от значений в контроле. Для определения механизма данного эффекта убаина была проведена серия экспериментов с ингибиторами трех внутриклеточных сигнальных путей: протеин киназы А (ингибитор РКА 0,6 мкМ), протеин киназы С (хелиритрин 1 мкМ) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимы протеин киназы II типа (KN93 3мкМ). Интересно, что ни один из ингибиторов не был эффективен в отношении предотвращения нейропротекторного действия убаина, тем самым, исключая участие данных сигнальных каскадов в нейропротекции убаина. Эффект кратковременного действия убаина был проанализирован с помощью флуориметрического измерения внутриклеточного Ca^{2+} с использованием зонда Fluo-3AM. 1 нМ убаина предотвращал увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вызванное 2 мин действия 100 мкМ глутамата, тем самым блокируя кальциевую дисрегуляцию. Таким образом, убаин в субнанолярных концентрациях предотвращает нейротоксический эффект гомоцистеина и глутамата в нейронах коры мозга за счет снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} без участия протеин киназы А, протеин киназы С и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимы протеин киназы II типа.

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

К ХАРАКТЕРИСТИКЕ АДАПТАЦИОННОГО ГОМЕОСТАЗИСА ОРГАНИЗМА БРОЙЛЕРНЫХ ЦЫПЛЯТ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ В ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРАХ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Колесник Е. А.

*Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной
санитарии, гигиены и экологии, Уральский филиал,
г. Челябинск, Россия, e-mail: evgeniy251082@mail.ru*

Целью настоящей работы послужила характеристика адаптационного гомеостаза цыплят-бройлеров в раннем онтогенезе (P1, P7, P23, P42) в технологических условиях по результатам совокупного исследования звеньев гипофизарно-тиреоидно-адренокортикальной оси, гематоморфологических показателей и компонентов белкового и жирового обмена [1].

Было установлено, что в ходе роста и развития бройлерных цыплят в технологических условиях существования, на каждом переходном этапе онтогенеза происходят приспособительные изменения функциональных систем обмена веществ и крови [1], данные адаптационные реакции носили кумулятивный характер в раннем неонатальном развитии [1].

При этом, последующие вновь возникающие приспособительные реакции базировались на ранее реализуемых искомым реакций адаптационно-гомеостатических функциональных систем [1].

В этой связи, адаптационный гомеостазис рассматриваем как совокупность процессов в течение онтогенеза — качественных последовательных приспособительных изменений, образований новых структур, начиная с пренатального и далее в постнатальном онтогенезе бройлерных цыплят [1].

Адаптационный гомеостазис в целом, можно характеризовать как совокупность взаимосвязанных системных процессов в онтогенезе, обеспечивающих регуляцию формирования относительного динамического постоянства внутренней среды организма на основе факторов эндогенной и экзогенной природы [1].

Литература:

- [1] Колесник Е. А., Дерхо М. А. Комплексная оценка роли гормональных и метаболических факторов в процессах роста и развития у цыплят-бройлеров // Проблемы биологии продуктивных животных. 2015. № 4. С. 72–81.

ВКУСОВЫЕ КЛЕТКИ ТИПА II: ОТ РЕЦЕПТОРА К ВКУСОВОМУ НЕРВУ

Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки РАН,
Пуццоно, Московская обл., Россия.*

Вкусовые клетки типа II, специализирующиеся в распознавании горьких и сладких стимулов и аминокислот, являются основным типом хемосенсорных клеток вкусовой почки млекопитающих. Для мониторинга вкусовых веществ во вкусовой поре эти клетки используют специализированные GPCR рецепторы, которые сопряжены с фосфоинозитидным каскадом и мобилизацией Ca^{2+} . Стимул-зависимое высвобождение Ca^{2+} активирует Ca^{2+} -зависимые катионные каналы TRPM5, что приводит к деполяризации вкусовой клетки и генерации серии потенциалов действия. Клетки типа II не образуют классические химические синапсы, и поэтому долгое время оставалось неясным, каким образом они коммуницируют со вкусовым нервом и в чем состоит физиологическая необходимость генерации потенциалов действия. Нами было показано, что клетки типа II используют неканонический механизм для афферентной нейротрансдачи, используя АТФ в качестве нейротрансмиттера. Последний секретируется Ca^{2+} -независимым и потенциал-зависимым образом при участии АТФ-проницаемых ионных каналов и стимулирует P2X рецепторы на окончании вкусового нерва. Разработана модель потенциал-зависимой секреции АТФ через пору канала и показано, что только импульсное высвобождение АТФ через медленно инактивирующийся ионный канал является достаточно надежным механизмом для кодирования сенсорной информации. Недавно было показано, что канальный белок CALHM1 является ключевой субъединицей АТФ-проницаемого канала вкусовых клеток. Стимулы, инициирующие секрецию АТФ, не вызывают во вкусовых клетках типа II сколь-нибудь значимых Ca^{2+} сигналов, ассоциирующихся со входом наружного Ca^{2+} . Этот факт не находит непосредственного объяснения, поскольку размер водной поры CALHM1 оценивается в 14 Å. Между тем, в клетках типа II имеется атипичная митохондрия, примыкающая к плазматической мембране в месте ее сопряжения с нервным окончанием. Мы предположили, что эта митохондрия со-локализована с АТФ-проницаемыми каналами, образуя локальный компартмент для секреции АТФ, в котором поддерживается не зависящий от остальной части клетки уровень АТФ и Ca^{2+} . Эта модель объясняет, почему открывание АТФ-проницаемых каналов не приводит к изменению тотального Ca^{2+} в цитоплазме клеток типа II. Проведенные эксперименты с использованием различных методов физиологии клетки свидетельствуют в пользу существования специализированного митохондриального компартмента, обеспечивающего в клетках типа II контролирующую секрецию АТФ.

Работа поддержана РФФИ, грант 16-04-00224а.

СПЕКТРАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РЕГИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ ФОТОРЕЦЕПТОРОВ СЕТЧАТКИ КОРЮШЕК

Кондрашев С. Л., Гнубкина В. П., Корниенко М. С.

Институт биологии моря им. А. В. Жирмунского Дальневосточного
отделения РАН,

г. Владивосток, e-mail: slk49@mail.ru

Видовое и экологическое разнообразие корюшек, включающее в себя виды со сменой среды обитания, делает их интересными объектами сравнительного исследования адаптаций и эволюции зрительной системы. Цель настоящей работы состояла в выявлении структурно-функциональной организации фоторецепторов сетчатки, коррелирующей с особенностями образа жизни у трех видов корюшек (морская малоротая *Hypomesus japonicus*, зубастая *Osmerus mordax dentex* и морская проходная *H. nipponensis*). У всех этих видов сетчатка содержит двойные неравночленные и одиночные колбочки, расположенные в виде квадратной мозаики, также многочисленные палочки. В сетчатке выделяется вентро-темпоральная зона с высокой плотностью распределения колбочек и ганглиозных клеток. Размеры эллипсоидов и наружных сегментов здесь меньше чем в других районах сетчатки (по ширине — в среднем на 20 %). Палочки сравнительно толстые (до 4 мкм). Микроспектрофотометрия выявила разнообразие зрительных пигментов в наружных сегментах фоторецепторов. У *H. japonicus* имеется 2 типа двойных и 2 типа одиночных колбочек с пигментами типа A1 при $\lambda_{\text{макс}} = 486/573$ и 375 нм в вентро-темпоральной (дорзальное поле зрения), и с $\lambda_{\text{макс}} = 512/573$ нм и 412 нм — в дорзо-назальной половине сетчатки. Повышенная чувствительность к коротковолновому свету может быть связана со специализацией к питанию определенным типом зоопланктона. У *O. mordax dentex* обнаружено по одному типу двойных и одиночных колбочек (тип A1; $\lambda_{\text{макс}} = 514/565$ нм и 425 нм, соответственно). У *H. nipponensis*, выловленной в реке зимой, все двойные колбочки имеют $\lambda_{\text{макс}} = 534/624$ нм, а одиночные — 525 нм в *area temporalis* и 420 нм в остальной сетчатке. Все зрительные пигменты у этого вида построены на основе 3-дегидроретиналя (тип A2), что отражает характерную особенность большинства пресноводных и проходных видов рыб. Спектры поглощения палочек у изученных видов имеют $\lambda_{\text{макс}} = 508, 516$ и 530 нм, соответственно.

Работа поддержана ДВО РАН (программа “Дальний Восток”, проект 15-I-6-010).

АКТИВАЦИЯ НЕЙРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУР КОНЕЧНОГО МОЗГА ПТЕНЦОВ МУХОЛОВКИ-ПЕСТРУШКИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ БАЛАНСА ПИЩЕВОЙ И ОБОРОНИТЕЛЬНОЙ МОТИВАЦИЙ

Корнеева Е. В.¹, Тиунова А. А.², Александров Л. И.¹, Зуева Л. В.³, Голубева Т. Б.⁴

¹ *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук,*

² *Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина Российской академии наук, Москва,*

³ *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург,*

⁴ *Кафедра зоологии позвоночных Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: eko.ihna@mail.ru*

Цель настоящей работы состояла в выяснении вопроса о том, каким образом меняется активация высших зрительных и слуховых структур мозга птенцов мухоловки-пеструшки (*Ficedula hypoleuca*) при изменении мотивационного баланса. Работа проведена на 10 птенцах мухоловки-пеструшки в возрасте 12 суток. Неприрученные птенцы переносились в лабораторию, у всех птенцов наблюдалась выраженная обстановка оборонительная реакция, с течением времени она снижалась, при этом пищевая мотивация возрастала. Экспериментальное воздействие проводили через 2, 4, 6 и 8 часов для разных птенцов. Птенцам в течение 15 минут предъявляли акустический пищевой сигнал и зрительные стимулы, вызывающие пищевое поведение. В дальнейшем методом иммуногистохимической детекции белка c-Fos анализировали транскрипционную активацию структур. Проводили корреляционный анализ между выраженностью пищевого поведения птенцов и значениями плотностей иммунопозитивных нейронов. Показано, что при смещении мотивационного баланса в сторону снижения оборонительной/повышения пищевой мотивации в высшем центре тектофугальной зрительной проекции энтопаллиуме происходит снижение плотности иммунопозитивных нейронов. Возможность вовлечения энтопаллиума в оборонительное поведение может быть связана с появлением зрелых фоторецепторов во всех областях сетчатки

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ КОНКУРЕНТНОГО ИНГИБИТОРА Nd^{3+} НА КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В ИЗОЛИРОВАННЫХ МИТОХОНДРИЯХ СЕРДЦА КРЫСЫ И СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ ЛЯГУШКИ

Коротков С. М., Соболев К. В., Шемарова И. В., Фураев В. В., Новожилов А. В., Нестеров В. П.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, korotkov@SK1645.spb.edu

Целью настоящей работы было исследовать действие лантаноида — Nd^{3+} на сокращения миокарда лягушки *Rana ridibunda*. Другой задачей являлось исследование влияния Nd^{3+} и Ca^{2+} на скорости поглощения кислорода энергизованными митохондриями сердца крысы (МСК), находящимися в различных энергетических состояниях — базальном, 3-м по Чансу (АДФ в среде) или разобъённом 2,4-динитрофенолом (ДНФ). Кроме того в опытах с МСК, энергизованными сукцинатом, было исследовано влияние Nd^{3+} на Ca^{2+} -индуцированное снижение потенциала ($\Delta\Psi_{\text{мито}}$) на их внутренней мембране (ВММ) и на Ca^{2+} -стимулированное ускорение набухания этих органелл в среде с 25 мМ К-ацетатом и 100 мМ сахарозой. Было обнаружено, что 2 мМ Nd^{3+} в растворе Рингера обладал отрицательным инотропным и хронотропным действием. Nd^{3+} (60–80 мкМ) не влиял на дыхание МСК, находящихся в базальном, 3-м по Чансу или разобъённом ДНФ состояниях. Набухание энергизованных сукцинатом МСК в среде с К-ацетатом заметно стимулировалось 50 мкМ Nd^{3+} . При этом 100 мкМ Nd^{3+} не действовал на $\Delta\Psi_{\text{мито}}$ на ВММ этих митохондрий. Кратковременная активация базального дыхания МСК и потенциалзависимое снижение $\Delta\Psi_{\text{мито}}$, наблюдаемые после внесения Ca^{2+} в среду, уменьшались в присутствии Nd^{3+} . Кроме того, Nd^{3+} тормозил Ca^{2+} -индуцированное набухание МСК в среде с К-ацетатом и сахарозой. Полученные нами результаты позволяют предположить, что отрицательное инотропное действие Nd^{3+} может быть связано с блокированием этим катионом Ca^{2+} каналов, принимающих участие в сократительных процессах в миокарде. С другой стороны, активация ионами Nd^{3+} набухания энергизованных МСК в среде с К-ацетатом позволяет сделать вывод, что Nd^{3+} подобно Y^{3+} и La^{3+} активирует транспорт ионов K^{+} через ВММ. При этом торможение неодимом Ca^{2+} -зависимых эффектов в опытах с энергизованными МСК указывает на ингибирование ионами этого металла транспорта Ca^{2+} в матрикс.

Исследования по определению митохондриального потенциала проводили на базе Центра коллективного пользования в ИЭФБ РАН.

ДЕЙСТВИЕ Ca^{2+} НА ИНДУЦИРОВАННУЮ ИОНАМИ Ti^{+} НАТРИЕВУЮ И ПРОТОННУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ВНУТРЕННЕЙ МЕМБРАНЫ МИТОХОНДРИЙ СЕРДЦА КРЫСЫ

Коротков С. М., Новожилов А. В., Фураев В. В., Нестеров В. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, e-mail: korotkov@SK1645.spb.edu*

Ранее мы показали (Korotkov et al., 2013), что Ti^{+} увеличивал калиевую проницаемость внутренней мембраны (ВММ) изолированных митохондрий сердца крысы (МСК). Целью данного исследования было оценить влияние Ti^{+} и Ca^{2+} на протонную и натриевую проницаемость ВММ изолированных МСК. Было соответственно изучено набухание МСК в 400 мОсм среде, содержащих 25–75 мМ TiNO_3 и 125 мМ нитраты (NH_4NO_3 или NaNO_3). Набухание деэнергизованных МСК в этих средах, содержащих рогенон, увеличивалось с возрастанием концентрации TiNO_3 от 25 до 75 мМ. Согласно Бризли с соавт. (Brierley et al., 1970; Brierley et al., 1976) это соответственно указывает на стимулирование ионами Ti^{+} протонной и натриевой проницаемости ВММ этих митохондрий. Кальциевая нагрузка энергизованных сукцинатом митохондрий стимулировала их массивное набухание в указанных выше средах. Кроме того внесение в среду ионов Ca^{2+} сопровождалось снижением потенциала ($\Delta\psi_{\text{мито}}$) на ВММ и заметным уменьшением скоростей поглощения кислорода МСК, разобъённых 2,4-динитрофенолом. Эти эффекты Ca^{2+} были значительно снижены в присутствии ингибиторов кальций-зависимого неспецифического канала (АДФ и циклоспорина А). Настоящие и ранее полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что Ti^{+} увеличивает проницаемость ВММ митохондрий сердца крысы для ионов K^{+} , H^{+} и Na^{+} . С другой стороны, нагрузка энергизованных митохондрий Ca^{2+} в средах с TiNO_3 и нитратами (KNO_3 , NaNO_3 , NH_4NO_3) приводит к открытию кальций-зависимого неспецифического канала во внутренней мембране митохондрий сердца крысы (настоящее исследование и Korotkov et al., 2013) или митохондрий печени крысы (Korotkov and Saris, 2011; Korotkov et al., 2015).

Исследования по определению митохондриального потенциала проводили на базе Центра коллективного пользования в ИЭФБ РАН.

ФРАКТАЛЬНАЯ ДИНАМИКА ЭЭГ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Корсакова Е. А., Шульц Е. В.

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: eakors@yandex.ru*

Известно, что фрактальный хаос играет заметную роль в церебральных процессах всех уровней структурно-иерархической организации — от активности отдельных нейронов до кооперативной динамики мозга в целом. Целью данного исследо-

вания явилось изучение фрактальной динамики электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при эпилепсии и невротических расстройствах.

В обследовании приняли участие: 1) 32 пациента с доклинической стадией эпилепсии, перенесших однократный неспровоцированный судорожный приступ—средний возраст 28.82 ± 1.82 лет; 2) 63 больных с клинической стадией эпилепсии, страдающих повторными судорожными приступами— 28.14 ± 1.77 лет; 3) 37 больных с невротическими расстройствами— 28.30 ± 12.6 лет; 4) 50 здоровых обследуемых— 28.41 ± 3.05 лет. ЭЭГ регистрировалась монополярно, по системе «10–20». На участках ЭЭГ без пароксизмальной активности проводился фрактальный анализ флуктуаций амплитудных значений (мощности) альфа- и тета-ритмов, численными характеристиками которого служили фрактальные индексы β .

Обнаружено, что главным признаком эпилептических нарушений является снижение фрактального индекса как низкочастотных (β_1), так и высокочастотных флуктуаций мощности (β_2) в диапазоне альфа-ритма. Такие изменения ЭЭГ происходят уже на доклинической стадии эпилепсии во всех областях коры ($p < 0.05$) и еще больше усиливаются на более поздней, клинической стадии ($p < 0.01$). Для невротических расстройств характерно изменение в основном β_1 , разнонаправленное в альфа- и тета-диапазонах. Уменьшению β_1 альфа-ритма по всей коре головного мозга ($p < 0.05$), за исключением правой лобной доли, сопутствует повышение β_1 тета-ритма в большинстве областей ($p < 0.05$), кроме левой лобно-центральной зоны.

В целом, изучение фрактальной динамики ЭЭГ при различных психоневрологических заболеваниях дает возможность существенно расширить диагностические возможности электроэнцефалографии и открывает перспективы для углубления представлений о нейрофизиологических механизмах формирования церебральных патологий.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРА HIF-1A В МОЗГУ КРАБОВ *ERIOCHEIR JAPONICA* ПРИ АНОКСИИ

Коцюба Е. П.

Института биологии моря им. А. В. Жирмунского ДВО Российской
академии наук,

г. Владивосток, e-mail: epkotsuba@mail.ru

Цель данного исследования состояла в изучении роли транскрипционного гипоксия индуцибельного фактора 1α (HIF- 1α) в механизмах гипоксической толерантности мозга морских беспозвоночных. Методами Вестерн-иммуноблоттинга и иммуногистохимии изучали пространственное распределение и динамику иммунореактивности HIF- 1α в мозге крабов *Eriocheir japonica* в норме и при 2, 4, 6 и 12-часовой аноксии на модели депривации воды. Исследование показало невысокую иммунореактивность в мозге контрольных животных. После аноксии установлено изменение HIF- 1α -иммунореактивности в нескольких структурных образованиях мозга *E. japonica*, степень выраженности которых зависела от длительности аноксии. В период 2–6 ч аноксии наиболее существенное увеличение HIF- 1α -

иммунореактивности отмечено в ядрах нейронов группы 6, клетки которой играют важную роль в формировании двигательных программ поведения в экстремальных ситуациях и в группе 9/11, которая участвует в обработке мультимодальной сенсорной информации. В группе 17—центре регуляции вегетативных функций HIF-1 α -иммунореактивность увеличивается кратковременно между 2–4 ч аноксии. После 12 ч аноксии доля нейронов с экспрессией HIF-1 α во всех клеточных группах сокращается, однако после 6 ч аноксии обнаружена экспрессия HIF-1 α в гемоцитоподобных клетках, которые у ракообразных обладают свойствами стволовых клеток. Таким образом, увеличение числа HIF-1 α -иммунореактивных нейронов и экспрессия HIF-1 α в гемоцитах в мозге краба *E. japonica* свидетельствуют об участии HIF-1 α в реализации центральных механизмов регуляции кислородного гомеостаза путем изменения метаболизма и локомоторных поведенческих реакций, повышающих адаптивные возможности *E. japonica* в условиях аноксии. Вполне вероятно, что гемоциты обеспечивают более высокий уровень содержания HIF-1 α в мозге, необходимый для реализации нейропротективных эффектов.

ЭФФЕКТЫ ПАРАКРИННЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ПЕРОКСИРЕДОКСИНА 6 НА ДИНАМИКУ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ПРИ ОБШИРНОМ РАНЕВОМ ДЕФЕКТЕ

Кочкина А. В.^{1,3}, Музафаров Е. Н.¹, Темнов А. А.², Новоселов В. И.³

¹ФГБОУ ВО Тульский государственный университет,

²НИИ СП им. Н. В. Склифосовского,

³ФГБУН Институт биофизики клетки РАН,
e-mail: a-kochkina@rambler.ru

В работе проводилось экспериментальное исследование по оценке эффективности влияния препаратов на основе пероксиредоксина 6 (Ргх 6) и паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на заживление открытых ран, то есть заживающих вторичным натяжением.

Исследования были проведены на крысах. Моделирование раневого процесса кожи предусматривало иссечение полнослойного кожного лоскута до фасции в свободной от шерсти межлопаточной области. Подопытных разделили на группы в зависимости от исследуемого препарата: физиологический раствор; Ргх 6; целлюлозный гидрофильный гель, содержащий паракринные факторы МСК; гель, содержащий паракринные факторы МСК + Ргх 6.

Гистологическая и иммуногистохимическая картина ран животных с применением Ргх 6, выведенных на 3-и сутки эксперимента, свидетельствовала о начале фазы пролиферации. Использование геля с паракринными факторами МСК для заживления ран также является эффективным, раны животных, выведенных из эксперимента на 3-и сутки, заживали быстрее, чем в контрольных группах. Применение комплекса гель с паракринными факторами + Ргх 6 приводит к сокращению клеточного апоптоза и активации процесса пролиферации, что было показано иммуногистохимически. Эффект применения препарата с Ргх 6 на 7, 14 и 28-е сутки, по сравнению с эффектом, который

оказывает гель с паракринными факторами, выражен не ярко, поскольку пик окислительного стресса приходится на первые сутки, однако по сравнению с контрольной группой эффект наблюдается. Применение геля с кондиционированной средой МСК оказывает значительное положительное воздействие, усиливая регенерационные процессы. При использовании комбинации препаратов картина восстановления была наилучшей. В первые сутки оказывалось подавление окислительного стресса пероксидодоксином 6, что оказывало критически важное влияние на дальнейшее восстановление раневого дефекта. Комплекс из паракринных факторов и Ргх 6 позволяет значительно увеличить скорость регенерации при заживлении открытых ран.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ГИПОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

Кочкина Е. Г.¹, Наливаева Н. Н.^{1,2}, Журавин И. А.¹, Turner A. J.²

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

*²School of Biomedical Sciences, University of Leeds,
Leeds LS2 9JT, U.K. kochkakat@yandex.ru*

Использование клеточных культур для изучения эффектов гипоксии на уровень экспрессии и активности разных белков и ферментов имеет ряд преимуществ по сравнению с животными моделями. Это позволяет сравнить ответ на гипоксию в гомогенных колониях клеток разного вида животных и человека, а также является более удобной и воспроизводимой моделью. Существование разных форм холинэстераз, их субстратная специфичность и локализация определяют широкий спектр функций мозга, которые зависят от уровня экспрессии и активности этих ферментов, а их дисрегуляция может приводить к развитию разных неврологических заболеваний. В связи с этим поиск клеточных моделей, позволяющих изучать механизмы регуляции разных форм холинэстераз, представляют большой интерес. В данном исследовании для сравнения эффектов гипоксии на активность растворимой и мембраносвязанной форм ацетил- и бутирилхолинэстеразы (АХЭ, БХЭ) использовались клетки нейробластомы человека SH-SY5Y и NB7, характеризующиеся разным уровнем экспрессии этих белков. Сравнение двух клеточных культур показало, что в клетках SH-SY5Y активность АХЭ в 5 раз выше, чем БХЭ, в то время как в клетках NB7 активность БХЭ в 10 раз выше, чем активность АХЭ. Гипоксия (1 % O₂, 24 часа) приводила к существенному снижению активности растворимой и мембраносвязанной форм АХЭ и БХЭ в обоих типах клеток, а также к повышению в них содержания белка предшественника амилоидного пептида (APP), который, как известно, оказывает негативный регулирующий эффект на уровень экспрессии АХЭ. Гипоксия также приводила к снижению секреции БХЭ клетками NB7. Эти результаты согласуются с полученными нами ранее данными о влиянии гипоксии на активность АХЭ и БХЭ в структурах мозга крыс. Полученные данные свидетельствуют о наличии общих механизмов, регулирующих активность холинэстераз в клетках нейронального происхождения в ответ на гипоксию.

Поддержано частично РФФИ (16-04-00694), средствами бюджета по госзадаанию (01201351571), а также Alzheimer's Research UK.

ПРЕНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Краснощёкова Е. И., Моисеенко И. А., Зыкин П. А., Шалоня Т. А.

*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия, krasnelena@gmail.com*

Методом МР-томографии установлен сниженный объем структур медиальной темпоральной области (МТО) полушарий мозга детей с аутизмом и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Одна из причин таких отклонений — пренатальное нарушение формирования данных структур. Цель работы — исследование закономерностей развития межзубочной коры в составе МТО мозга плодов человека второго триместра гестации. Методы исследования: окрашивание по Нисслию, иммунофлуоресцентный анализ с антителами к белкам цитоскелета (MAP2, N200), С-связывающим (парвальбумин) и рилину. Материал исследования — энторинальная кора мозга плодов человека 22–24 неделя гестации, 3 случая.

Энторинальная кора мозга плодов 22–24 неделя гестации хорошо разделяется на комплекс внешних (Pte) и внутренних (Pri) слоев, которые разграничены бедной клетками зоной — диссикантой (Dis). Слой I или маргинальная зона является образованием препластинки и на всем протяжении энторинальной коры содержит крупные, рилин-позитивные нейроны Кахаля-Ретциуса с парвальбумин-позитивным ядром. Толщина и клеточный состав слоев комплексов Pte и Pri корковой пластинки изменяются, что позволяет выделить четыре цитоархитектонических поля: интермедальное, латеральное, каудальное и ростральное. Выявлены различия в распределении по слоям нейронов и волокон, иммунопозитивных к MAP2 и N200. MAP2-позитивные клетки присутствуют в составе слоя Pri γ всех полей и в маргинальной зоне интермедального поля. N200-позитивный плексус выявлен в составе маргинальной зоны каудального и латерального полей. Полученные результаты указывают на гетерохронный характер пренатального развития полей энторинальной коры мозга человека.

Работа поддержана грантом СПбГУ № 1.38.333.2015 и выполнена с использованием «РЦМиКТ» НП СПбГУ.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ NA, K-АТФАЗЫ

Кривой И. И.

*Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: iikrivoi@gmail.com*

Na, K-АТФаза — один из наиболее распространенных белков плазматической мембраны, который за счет активного транспорта поддерживает градиенты концен-

траций ионов натрия и калия, что обеспечивает электрогенез и возбудимость клетки, а также функционирование ряда других транспортных систем. Na, K-АТФаза состоит из альфа- и бета-субъединиц, а также белка семейства FXYD, являющегося модулятором активности фермента. Для позвоночных известны четыре изоформы транспортной альфа-субъединицы, три изоформы бета-субъединицы и семь белков семейства FXYD. Различные комбинации этих субъединиц дают широкое разнообразие свойств Na, K-АТФазы в зависимости от специализации клеток и тканей. Клетки большинства тканей, помимо альфа1, экспрессируют также одну из изоформ альфа2—альфа4. Предполагается, что основную насосную функцию выполняет изоформа альфа1, тогда как другие изоформы, экспрессируемые ткане-специфично, выполняют дополнительные функции, которые во многом остаются неясными. Достижением последних лет стало выявление функциональных и молекулярных связей Na, K-АТФазы с различными мембранными и внутриклеточными белками, а также с липидным окружением. За счет этих взаимодействий достигается регуляция самых разнообразных свойств клетки, реализуется модуляция самой Na, K-АТФазы. Благодаря ряду структурных доменов Na, K-АТФаза образует мульти-молекулярные функциональные комплексы и участвует в качестве скаффолда в формировании специализированных клеточных и мембранных микродоменов. Наконец, важнейшим открытием стало выявление сигнальной функции Na, K-АТФазы, благодаря которой этот белок вовлечен в реализацию ряда жизненно важных внутриклеточных путей регуляции. Изучение механизмов сигнальной функции Na, K-АТФазы и роли эндогенных кардиотонических стероидов в ее реализации открывает новые перспективы в выявлении физиологических регуляторов выживаемости клеток, в том числе оказывающих нейропротекторное действие.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00562, а также НИР СПбГУ 1.38.231.2014.

РЕЦЕПТОР- И ТРАНСДУКТОР-ОПОСРЕДОВАННАЯ МОДУЛЯЦИЯ МЕДЛЕННЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИВОДИТ К КУПИРОВАНИЮ БОЛИ

Крылов Б. В.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: krylov@infran.ru*

Применение метода локальной фиксации потенциала и квантовохимических расчетов позволило выяснить молекулярный механизм лиганд-рецепторного связывания коеновой кислоты с опиоидоподобным рецептором мембраны ноцицептивного нейрона. Этот агент осуществляет рецептор-опосредованную модуляцию активационного воротного устройства каналов $\text{Na}_v1.8$, ответственных за кодирование болевых сигналов. Коеновая кислота включает механизм мембранной сигнализации, в котором функцию трансдуктора выполняет Na, K-АТФаза. Очень низкие «эндогенные» концентрации убаина способны трансдуктор-опосредованно активировать указанный механизм. Как коеновая кислота, так и «эндогенный» убаин

взаимодействуют со своими мишенями в качестве кальциевых хелатных комплексов, что, в конечном итоге, приводит к снижению потенциалочувствительности каналов $\text{Na}_v1.8$. Результаты доклинических исследований показали, что коленовая кислота обладает сильным анальгетическим действием, не вызывая при этом негативных побочных эффектов. Ее использование в качестве действующей субстанции нового лекарственного средства оказалось успешным: отчет о клиническом исследовании безопасности и фармакокинетики утвержден ФГУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора РФ.

Работа поддержана Российским научным фондом — грант № 14–15–00677

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ РЕТРОСПЛЕНИЯЛЬНОЙ КОРЫ КРЫС НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ КОНСОЛИДАЦИИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО НАВЫКА

Кузина Е. А.

*Институт Психологии РАН,
Москва, Россия, ehofir@mail.ru*

В ряде исследований методами генетического картирования непосредственных ранних генов было показано, что активность нейронов гиппокампа, передней и задней цингулярной коры значимо меняется в зависимости от времени, прошедшего между обучением и воспроизведением навыка. Целью настоящего исследования было выявить особенности активности нейронов ретросплениальной коры (РК) крыс во время повторения нового поведения сразу после обучения и через неделю после его формирования. Регистрацию активности отдельных нейронов РК (поля 29d) в одной группе животных начинали в первый день после обучения навыку нажатия на педаль для получения пищи из кормушки, во второй группе — через неделю после обучения, в течение которой животные находились в домашней клетке. Между группами не было обнаружено значимых различий по длительности и вариативности времени реализации актов поведенческого цикла. Проценты нейронов, специализированных относительно разных актов циклической последовательности, а также их частотные характеристики, достоверно не различались в обеих группах. Однако у крыс в первые дни после обучения была значимо больше доля нейронов, специфически активных в двух последовательных актах (например, при подходе и нажатии на педаль). Поскольку по количеству дней, прошедших с момента обучения, экспериментальные группы в нашем исследовании частично перекрывались, можно предположить, что большее число нейронов, специфически активных не в одном акте, а в их последовательности, в первую неделю после обучения связано с особенностями консолидации нового поведения при его ежедневном повторении, в отличие от ситуации с перерывом после обучения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14–06–00404) при частичной поддержке Ведущей научной школы РФ «Системная психофизиология» (НШ-9808.2016.6).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРТЕКСИНА У КРЫС С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кузнецов С. В.¹, Кузнецова Н. Н.^{1,2}

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
e-mail: ksv@iephb.ru;*

²*НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nat.kuz@mail.ru.*

Пептидный препарат кортексин является одним из самых обсуждаемых в периодической медицинской печати фармакологических средств.

С целью верификации возможности использования кортексина для коррекции патологических процессов в ЦНС в перинатальном онтогенезе, на новорожденных крысятах осуществлена регистрация и анализ ряда физиологических показателей (ЭМГ, ЭКГ, дыхание, вагосимпатический баланс) в норме и при перинатальном гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга (ПГИПГМ).

У 7-дневных крысят опытной группы моделировали ПГИПГМ. Под ингаляционным эфирным наркозом осуществляли перевязку левой общей сонной артерии с последующим помещением животных в камеру с газовой смесью, содержащей 8 % кислорода и 92 % азота. Через час после ингаляции крысятам вводили кортексин в дозе 1 мг/кг в/бр. Препарат вводили в течение 10 дней. Контрольным животным, а также группе оперированных, но без лечения крысят вводили физиологический р-р.

Обследования, проведенные через 10 и 30 сут после операции у крысят с ПГИПГМ выявили отставание в приросте массы тела по сравнению с контрольными, а также достоверные различия интенсивности и спектрального состава ЭМГ. Лечение кортексином показало на 10-е сут преходящее улучшение спектрального состава, но не амплитуды ЭМГ. К 30 суткам наблюдаемого ранее положительного эффекта кортексина не обнаружено.

ЧДД как у леченных, так и нелеченных крысят выше, чем у контрольных. Достоверных изменений ЧСС при ПГИПГМ у крысят не выявлено, но у нелеченных животных на 30-е сут имеется тенденция к снижению ЧСС. Анализ вариабельности сердечного ритма показал, что через 10 сут после травматизации как у нелеченных, так и леченных кортексином крысят наблюдается статистически достоверный сдвиг вагосимпатического баланса в сторону преобладания парасимпатических влияний. На 30-е сут лечение кортексином дает положительный эффект, в то время как в группе нелеченных крысят происходит смещение вагосимпатического баланса в сторону преобладания гуморально-метаболических и симпатических влияний.

Введение препарата интактным крысятам приводит к значительным нарушениям вагосимпатического баланса, сердечного ритма и, в меньшей степени, ритма дыхания и может вызывать устойчивые нарушения деятельности соматической и вегетативной нервной системы.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА АКТИВНОСТЬ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТКАНЯХ ЖИВОТНЫХ

Кузнецова Л. А., Деркач К. В., Шарова Т. С., Бондарева В. М., Ложков А. А., Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: praskovia1231@mail.ru*

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ), первый фермент пентозофосфатного пути, играет важную роль в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го типа и метаболического синдрома (МС), и может рассматриваться как одна из важнейших мишеней при их лечении. Однако данные об изменении активности Г6ФДГ при этих заболеваниях немногочисленны. Цель работы состояла в изучении активности Г6ФДГ в мозге, миокарде и эпидидимальном жире самцов крыс с СД 2-го типа и МС и влияния на нее длительного лечения антидиабетическим препаратом бигуанидом метформин (МФ). Для индукции СД 2-го типа пятисуточных крысят однократно обрабатывали стрептозотоцином (75 мг/кг). МС у крыс вызывали диетой, включающей потребление 30 %-ного раствора сахарозы и насыщенных жиров. Лечение МС и СД 2-го типа проводили в суточной дозе 200 мг/кг в течение 5 или 10 недель. Показано, что в мозге крыс с СД 2-го типа и МС активность Г6ФДГ менялась незначительно. В миокарде и эпидидимальном жире крыс с СД 2-го типа и МС активность Г6ФДГ достоверно повышалась. Лечение животных МФ приводило к ее снижению, причем в миокарде крыс с СД 2-го типа активность фермента достигала ее уровня в контроле. Таким образом, нами впервые показано, что в миокарде и эпидидимальном жире крыс с СД 2-го типа и МС активность Г6ФДГ в значительной степени повышается, а лечение МФ ее нормализует, что является одним из механизмов терапевтического действия МФ.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

ВЛИЯНИЕ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Кузнецова Л. П., Сочилина Е. Е.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург*

Целью настоящей работы было изучение влияния четвертичного аммониевого соединения цетилпиридиния (ЦП) на ферментативную активность бутирилхолинэстеразы плазмы крови человека (БуХЭЧ) в реакциях гидролиза холиновых и дихолинового субстратов.

Известно, что длительность воздействия на организм некоторых лекарственных веществ определяется активностью БуХЭЧ. Сниженный уровень активности этого

фермента, обусловленный генетически или вызванный присутствием ингибиторов, при применении таких веществ крайне опасен. Поскольку ЦП входит в фармакологическую группу антисептиков и дезинфицирующих веществ и является составной частью многокомпонентных лекарственных средств (граммидин нео, септолете нео и др.), изучение его влияния на реакционную способность бутирилхолинэстеразы крови человека имеет несомненное практическое значение.

Как показали исследования, ЦП тормозит ферментативный гидролиз как ацетилтиохолина (АТХ) так и бутирилтиохолина (БуТХ), проявляя себя как сильный обратимый конкурентный ингибитор. Торможение гидролиза тиохолиновых субстратов в присутствии ЦП происходит за счет возрастания величин K_m , тогда как величина максимальной скорости V остаётся практически без изменений. Величины констант обратимого конкурентного ингибирования K_i ферментативного гидролиза АТХ и БуТХ под действием ЦП составляют $(4.1 \pm 0.4) \times 10^{-7} \text{М}$ и $(4.2 \pm 0.4) \times 10^{-7} \text{М}$, соответственно.

Дитиохолиновый эфир пробковой кислоты (ДХЭ) представляет собой тио аналог кислородного соединения субехолина (дихолинового эфира пробковой кислоты). Субехолин используют в медицине для стимуляции дыхания, однако в больших дозах он, подобно дитилину, может оказывать курареподобное действие, вызывая паралич дыхательных мышц. ДХЭ, также как и субехолин, не гидролизруется ацетилхолинэстеразой крови. Гидролиз этих соединений осуществляется только БуХЭЧ. В присутствии ЦП происходит обратимое торможение ферментативного гидролиза ДХЭ. Определение ингибиторных констант этого процесса затруднено сложным двустадийным характером гидролиза ДХЭ, однако величина I_{50} , составляющая $7,3 \times 10^{-5} \text{М}$, характеризует высокую ингибиторную активность ЦП.

Многолетние исследования показывают сходство основных закономерностей холинэстеразного гидролиза тио- и кислородных субстратов. В связи с этим следует учитывать опасность угнетения цетилпиридином БуХЭЧ, особенно при наличии генетических аномалий, когда уровень активности этого фермента очень мал.

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ АДАПТАЦИЙ ЧЕРНОМОРСКОЙ МИДИИ, *MYTILUS GALLOPROVINCIALIS* LAM. С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНОГО МОНИТОРИНГА КАРДИОРИТМА

Кузнецова Т. В.

*Санкт-Петербургский центр экологической безопасности Российской
академии наук,*

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kuznetsova_tv@bk.ru

Движения створок и сердечная активность мидии измерялась при экспозиции моллюсков в протоке природной морской воды с добавлением детергента — додецил сульфата натрия (ДСН). Величину раскрытия створок (ВРС) и ЧСС регистрировали одновременно методом (Трусевич и др., 2006) и методом лазерной опто-волоконной техники регистрации кардиоактивности, предложенным Холодкевичем и др. (1999). Предварительные исследования в лабораторных условиях показали, что в фоне дви-

жения створок мидий слабо коррелировали со средней ЧСС. Корреляция наблюдалась в случае когда, движение створок носило поступательный характер, без всплесков быстрой, но кратковременной активности створок (аддукции) и так называемая burst activity отсутствовала. Когда моллюсков подвергали высокой концентрации (1,9 мг/л) ДСН, мидии быстро закрывали створки, препятствуя поступлению детергента в организм. В случае воздействия низкой концентрации (0,33 мг/л) между периодами хлопанья створок и изменениями кардиоритма корреляции не обнаруживалось, что возможно объяснить разницей во временном ходе этих двух видов активности (движение створок — быстро срабатывающая система, кардиоактивность — более инерционная). Полученные данные указывают на то, что у моллюсков существует сложно организованная система восприятия опасного загрязнения. В случае воздействия высокой концентрации ДСН основной реакцией является закрытие створок, с краткими периодами спорадических хлопаний и развитием стойкой брадикардии вплоть до 30–40 мин отмыва. При действии малых доз (0,33 мг/л) загрязняющего вещества, ВРС уменьшается не поступательно, наблюдаются парадоксальные аддукции (Кузнецова и др. 2012), в результате организм моллюсков испытывает хроническое загрязнение из-за открытых створок. Полученные данные указывают на разную степень чувствительности и различия в адаптивных поведенческих и кардио- реакциях моллюсков на различные дозы загрязняющих веществ, а также на опасность воздействия малых концентраций токсикантов на гидробионтов.

ЭВОЛЮЦИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ ГЛОБИНОВ

Кулева Н. В., Красовская И. Е.

*Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра биохимии,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nadezhda.kuleva@gmail.com*

Настоящая работа представляет собой обзор экспериментальных данных о эволюции структуры и функций семейства белков глобинов. Представители этого семейства обнаружены во всех царствах древа жизни: Archea, Bacteria, Eucaryota (Hardison, 1998). Они начали эволюционировать в то время, когда атмосфера Земли была в значительной степени анаэробной, но кислород уже присутствовал и появились организмы, энергетика которых зависела от его использования, то есть от дыхания. На основании данных сравнительных исследований разных семейств бактериальных глобинов и одноклеточных эукариот сделано предположение, что все эукариотические глобины, а также глобины беспозвоночных и растений произошли от предковых бактериальных однодоменных флавоглобинов (Vinogradov, Moens, 2008). Особенность метаболизма существующих ныне денитрифицирующих бактерий состоит в том, что в отсутствие кислорода они способны переключаться на нитратное или нитритное дыхание, в результате которого нитрат восстанавливается до нитрита (а нитрит, соответственно, до оксида азота). Глобины бактерий, существовавших в анаэробной среде, осуществляли функции, которые значительно отличались от кислород-транспортирующей функции современных глобинов многоклеточных животных. Это были ферментативные превращения нитрита в NO (нитрит-редуктазная

активность) и обратное превращение избытка оксида азота в нитрат (диоксигеназная активность). Интересно, что относительно недавно эти ферментативные активности были заново открыты у современных глобинов позвоночных (гемоглобина, миоглобина, цитоглобина, нейроглобина и других) в условиях гипоксии, и показана их важная роль в адаптации позвоночных к гипоксии (Burmester, Hanbeln, 2014). Еще 15 лет назад считали, что только гемоглобин и миоглобин, участвующие в снабжении тканей кислородом, являются представителями глобинов. Наступление геномной эры привело к открытию многочисленных глобинов с не вполне понятной экспрессией в разных тканях, отличных от крови и поперечнополосатых мышц. Эта информация позволяет проследить эволюционное вовлечение глобинов как в процесс дыхания, так и в нитритную сигнализацию в условиях гипоксии.

УЧАСТИЕ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЛЯГУШЕК И КРЫС

Кутина А. В.

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

Проведено сравнительно-физиологическое исследование механизма участия глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в регуляции водно-солевого обмена. Впервые изучено действие миметика ГПП-1 эксенатида на функции почек крыс (*Rattus norvegicus*) и лягушек (*Rana temporaria*) *in vivo*. У крыс эффект эксенатида на экскрецию воды и ионов почками зависел от физиологических условий. При стандартном водном режиме эксенатид способствовал реабсорбции осмотически свободной воды, после водной нагрузки — увеличил ее экскрецию, а на фоне действия фуросемида и солевых нагрузок — усилил выведение ионов почками. После введения раствора NaCl пептид усиливал экскрецию почками ионов Na и хлоридов. При гиперхлоремии, вызванной инъекцией раствора Trizma®HCl, эксенатид стимулировал экскрецию хлоридов и реабсорбцию ионов Na. При гиперосмии и гипергликемии после внутрибрюшинного введения глюкозы эксенатид усиливал обратное всасывание воды и Na в почках. Предположено, что механизм действия пептида основан на уменьшении реабсорбции жидкости в проксимальном сегменте нефрона. У лягушек эксенатид не влиял на диурез, экскрецию почкой ионов Na и осмотически свободной воды, но уменьшал фуросемид-индуцированный калийурез. В почках лягушек скорость реабсорбции канальцевой жидкости в несколько десятков раз ниже, чем у крыс, существенно меньше соотношение между проксимальной и дистальной реабсорбцией веществ в нефроне. Предположено, что разный функциональный ответ на введение миметика ГПП-1 у крыс и лягушек связан с различиями морфофункциональной организации их почек. У млекопитающих ГПП-1 может рассматриваться как интегратор регуляции водно-солевого баланса, обеспечивающий большую эффективность действия гормонов, влияющих на селективный транспорт воды и ионов в почках. Вероятно, появлению у ГПП-1 этой роли должно было предшествовать ключевое эволюционное преобразование — по-

вышение скорости клубочковой фильтрации и проксимальной канальцевой реабсорбции в почках.

Работа поддержана грантом РФФ № 14–15–00730.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭЭГ ПРИ РЕГРЕССЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ СИНДРОМОМ

Куценко Д. О.¹, Ивонин А. А.¹, Цицерошин М. Н.²

¹*Федеральное Государственное бюджетное учреждение науки институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
e-mail: Diana1472@mail.ru,*

²*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ciceromn2@yandex.ru*

Исследования проведены с участием 88 пациентов с различными клиническими вариантами проявления реактивных депрессивных состояний и повторяющихся депрессивных эпизодов. Целью исследования являлось изучение особенностей пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга при различных клинических вариантах проявления депрессивного расстройства и динамики изменений структуры пространственной организации ЭЭГ при регрессе клинических проявлений на фоне проводимой терапии. Анализ структуры пространственной организации биопотенциалов коры головного мозга проведен кросскорреляционным методом с использованием кластерного и факторного анализов.

Показано, что клиническая картина депрессивного расстройства (степень выраженности депрессивного, тревожного и астенического синдрома) находит отражение в особенностях структуры пространственной организации ЭЭГ. При оценке динамики изменений пространственной организации ЭЭГ в ходе лечения, у всех испытуемых на фоне уменьшения депрессивной, тревожной и астенической симптоматики в основном, отмечались изменения, выражающиеся в нарастании кросс корреляций преимущественно в тех зонах коры головного мозга, в которых изначально было отмечено их наибольшее снижение. Тем не менее, у отдельных пациентов, несмотря на сохранение общей тенденции, выявились индивидуальные особенности перестройки пространственной структуры кросс корреляций ЭЭГ. При регрессе клинических проявлений депрессивного расстройства, у пациентов с реактивными депрессивными состояниями системное взаимодействие поля биопотенциалов практически не отличалось от данных полученных в группе контроля, в то время как у обследованных пациентов с повторяющимися депрессивными эпизодами в период клинической ремиссии, в сравнении с группой контроля, выявлены изменения системного взаимодействия в редуцированном виде, характерные для различных вариантов протекания депрессивного расстройства.

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА СОЦИАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Кучер Е. О.^{1,2}, Егоров А. Ю.^{1,2}, Черникова Н. А.¹, Филатова Е. В.^{1,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, Лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения;

²Санкт-Петербургский государственный университет,

Кафедра психиатрии и наркологии;

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева,

Санкт-Петербург

Более одной трети пациентов, страдающих шизофренией, имеет алкогольную зависимость и преобладание алкоголиков среди них в 2,7–4 раза выше, чем в целом в популяции. Моделирование злоупотребления алкоголем у крыс с экспериментальной шизофренией может помочь понять причины феномена злоупотребления психоактивными веществами пациентами с психическими расстройствами.

Целью данной работы было изучение социальных взаимодействий крыс с экспериментальной шизофренией и у крыс с экспериментальной шизофренией на фоне спаивания этанолом.

Работа выполнена на 60 половозрелых крысах самцах, сток Wistar, содержащихся на стандартном рационе по 3 особи в клетке. Моделирование шизофрении проводили при помощи предшественника дофамина Леводопы в сочетании с Карбидопой (ЛК) в дозе 300/30 мг/кг перорально в течение 5 дней (перерыв 25 дней) в течение трех месяцев. Половина животных получала алкоголь в режиме длительного принудительного прерывистого спаивания: понедельник, среда, пятница — доступ только к раствору этанола, вторник, четверг — питьевая депривация, суббота, воскресенье — доступ только к воде. Предпочтение алкоголя оценивали в тесте «двух-стаканная проба» один раз в две недели. Другие поведенческие тесты: «открытое поле», тест «отчаяния» и тест социальных взаимодействий проводили дважды после первой серии введений ЛК до начала спаивания и в конце опыта.

Оказалось, что крысы с экспериментальной шизофренией обнаруживали более высокий уровень социальных взаимодействий по сравнению с контрольными животными. В то же время крысы с экспериментальной шизофренией, которые длительно получали этанол, не отличались от крыс, которые только получали алкоголь.

Животные обеих групп (ЛК+этанол, этанол) довольно быстро стали предпочитать алкоголь. Последний факт, скорее всего, был связан с предшествующей эксперименту двухнедельной изоляцией, необходимой для определения социальных взаимодействий.

Госзадание 01201351570.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТУДЕНТОК ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ВУЗА В ДИНАМИКЕ ОБУЧЕНИЯ

Лебедев А. В., Айзман Р. И.

*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
педагогический университет»,
Новосибирск, Россия, lebedev_05@mail.ru*

Изучение индивидуальных особенностей человека в процессе его развития и становления в социальной среде является основой прогнозирования успешности личности в профессиональной сфере (Литвинова Н. А., 2008).

Целью настоящей работы явилось изучение психофизиологических особенностей студенток разных факультетов вуза в динамике обучения. Было обследовано 64 девушек первого и 28 студенток четвертого курса 18–22 лет, обучающихся в Новосибирского государственного педагогического университета. Исследование психофизиологических особенностей студентов проводили с помощью авторской компьютерной программы (Айзман Р. И., Лебедев А. В., Айзман Н. И., 2013).

Анализ психофизиологических особенностей студентов показал, что общий уровень социально-психологической адаптации у студентов четвертого курса был выше, чем у первокурсников, однако уровень личностной тревожности и агрессивности к окончанию вуза увеличивался. При анализе параметров «самопринятия» и «эмоционального комфорта», установлен более высокий их уровень у студенток первого курса, тогда как показатель «чувства вины» был выше у студенток 4 курса. Вероятно, эти различия обусловлены не столько возрастом, сколько социальными условиями, связанными с завершением обучения и поиском трудоустройства. Действительно, показатели нервных процессов: уравновешенности, подвижности и скорости реакции у студенток 4 курса достоверно выше, чем у первокурсников.

Таким образом, у студенток 18–22 лет в процессе обучения снижается уровень социально-психологической адаптации, обусловленный необходимостью выбора дальнейшего жизненного пути, в то время как происходит улучшение психофизиологических процессов, вероятно, как результата взросления и обучения в вузе.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НИГРОСТРИАТНОЙ НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ НИЖНИХ БУГРОВ ЧЕТВЕРОХОЛМИЯ У КРЫС С ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТЬЮ

**Лебеденко О. О., Ниденфюр А. В., Никитина Л. С., Глазова М. В.,
Черниговская Е. В.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chern755@mail.ru*

Известно, что аудиогенные судороги у крыс с повышенной судорожной готовностью осуществляются за счет активации стволовых структур мозга, в том числе

нижних бугров четверохолмия. В качестве модели исследования судорожной готовности нами выбраны крысы инбредной линии Крушинского-Молодкиной с наследственной аудиогенной эпилепсией. В качестве маркеров нейрональной активности в нижних буграх четверохолмия были использованы ERK1/2 киназы и парвальбумин, кальций-связывающий белок, повышенная экспрессия которого в клетках свидетельствует о высоком уровне электрической и метаболической активности.

Нейроны, экспрессирующие парвальбумин локализованы преимущественно в центральном ядре нижних бугров четверохолмия. У наивных крыс линии Крушинского-Молодкиной выявлено снижение числа мелких парвальбумин-иммунорезистентных нейронов, предположительно являющихся ГАМК-ергическими интернейронами. При этом мы не выявили различий в числе ГАМК-ергических нейронов у крыс исследуемых нами линий крыс. При этом число крупных, предположительно глутамат-ергических проводящих нейронов, содержащих парвальбумин, у крыс линии Крушинского-Молодкиной достоверно превышал таковой у крыс линии Вистар. Уровень активности ERK1/2 киназ у наивных крыс линии Крушинского-Молодкиной был значительно выше, чем у крыс линии Вистар. Нами показана колокализация ERK1/2 киназ и маркера глутамат-ергических нейронов — VGLUT2 в других отделах мозга, однако в ГАМК-ергических нейронах мы не выявили ERK1/2 киназ. Различия в направленности выявленных нарушений в содержании ERK1/2 киназ и парвальбумина в четверохолмии крыс линии Крушинского-Молодкиной возможно связано с их участием в регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов в нейронах разных типов и различной эргичности.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ 16-04-00681

РАЗЛИЧИЯ В ВЫРАЖЕННОСТИ МОТОРНОЙ АСИММЕТРИИ У ДВУХ ЛИНИЙ КРЫС С РАЗНЫМИ ПОРОГАМИ ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Левина А. С., Вайдо А. И.

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

Известно, что для грызунов, широко используемых в лабораторных исследованиях, — мышей и крыс — характерна индивидуальная моторная асимметрия. Вопрос о том, насколько она обусловлена наследственными и средовыми факторами, на данный момент не имеет однозначного ответа. Из литературных данных известно об успешно проведенных опытах по селекции линий мышей с ярко выраженной латерализацией двигательного поведения, однако опыты по селекции линий с наследственно закреплённым предпочтением определённого направления латерализации — правого или левого — не увенчались успехом. Кроме того, не изучено влияние на выраженность и направление моторной асимметрии такой конститутивной функциональной характеристики нервной системы, как возбудимость.

Целью данной работы было исследование моторной асимметрии у двух селективных линий крыс, различающихся по электрическому порогу возбудимости

нервной системы: ВП («высокий порог») и НП («низкий порог»). Моторную асимметрию оценивали по поворотным тенденциям в ходе пространственного обучения в водном лабиринте Морриса: учитывали соотношение правых и левых первых поворотов в каждой попытке и в зависимости от него каждое животное относили к одному из трёх классов — «правшей», «левшей» или «амбидекстров».

Было выявлено достоверное межлинейное различие по выраженности моторной асимметрии: в выборке линии ВП доля «амбидекстров» была значимо выше по сравнению с выборкой линии НП. При этом соотношение крыс-«правшей» и «левшей» в каждой линии статистически не отличалось от соотношения 1:1. Также в пределах каждой из линий по-отдельности не было обнаружено непосредственной корреляции между величиной порога нервно-мышечной возбудимости и значением коэффициента асимметрии.

Таким образом, мы можем сделать вывод о наличии роли наследственных факторов в определении выраженности — но не направления — моторной асимметрии у крыс, различающихся по уровню возбудимости нервной системы.

О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ: КООПЕРОНЫ

Левченко В. Ф.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lew@iephb.nw.ru*

В современной биологии доминирует структурно-морфологический подход. При всей наглядности, из поля его зрения выпадает то важное обстоятельство, что в живых организмах их структура непрерывно поддерживается множеством взаимосогласованных процессов, происходящих в организме. Их нарушение приводит к быстрому разрушению существующей структуры вследствие изменения взаимоотношений между частями или (и) естественных деструктивных процессов. Это свидетельствует о кооперативности функционирования частей организма, которое направлено на самосохранение целого. Живая кооперативная система — это такая относительно автономная система, свойства которой определяются всей совокупностью входящих в нее элементов, однако простое суммирование свойств частей не позволяет объяснить свойства всей системы как целого. Для организации кооперативного функционирования частей между ними обязательно должно существовать специфическое взаимодействие. Чтобы отразить феномен кооперативности, было введено понятие кооперона (Левченко, 2012). **Кооперон** — самосохраняющаяся динамическая структура, существующая только как результат постоянного протекания специфически организованных процессов, поддерживающих существование ее самой и ее компонентов. В широком смысле к кооперонам относятся не только организмы, но и биологические системы надорганизменного уровня, например, экосистемы и биосфера. Отсюда следует, что коопероны можно обсуждать как своеобразные единицы жизни, но в ином, не в привычном морфологическом контексте, а в функциональном или даже морфофункциональном. Внимательное рассмотрение

развития и эволюции биологических кооперативных систем приводит к выводу, что особенности их эволюции хорошо согласуются с принципами эволюционной физиологии, предложенными Л. А. Орбели.

Литература:

Левченко В. Ф. Биосфера: этапы жизни (эволюция частей и целого). СПб, ISVOE, 2012. 264 с. ISBN: 978–5–4386–5104–8

ХОЛИН КАК РЕГУЛЯТОР СЕКРЕЦИИ МЕДИАТОРА В НОРМЕ И В ПЕРИОД СОЗРЕВАНИЯ МОТОРНЫХ СИНАПСОВ МЫШИ

Леонов В. А., Богачева П. О., Балежина О. П.

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Москва, Россия. e-mail: l-j-l@mail.ru*

Холин — продукт гидролиза ацетилхолина (АХ), образующийся в синаптической щели, известен как избирательный агонист $\alpha 7$ -нХР. В данной работе проводили сравнение способности холина регулировать вызванный выброс АХ в интактных нервно-мышечных синапсах мыши и в синапсах в период их раннего созревания в ходе процесса реиннервации скелетной мышцы голени мыши (*m.EDL*) после пере-давливания двигательного нерва.

С помощью микроэлектродной техники регистрировали спонтанные миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП) и вызванные раздражением нерва с частотой 50 Гц потенциалы концевой пластинки (ПКП). Сопоставляли амплитуду и квантовый состав ПКП в контроле и на фоне аппликации исследуемых веществ.

Было установлено, что в зрелых синапсах аппликация холина, активирующего $\alpha 7$ -нХР приводит к подавлению выброса медиатора, что выражается в снижении квантового состава ПКП по сравнению с контролем. Этот эффект не был связан с сопутствующей активностью M_1 - или M_2 -типа мускариновых холинорецепторов (мХР), оказывавших независимое от холина влияние на выброс АХ.

В новообразованных синапсах холин приводил к противоположному эффекту, то есть вызывал облегчение секреции АХ. Однако при блокировании всех подтипов мХР наблюдали инверсию эффектов холина: вместо облегчения холин вызывал торможение нервно-мышечной передачи. Применение селективных блокаторов показало, что направленность эффектов холина зависит от наличия либо отсутствия сопутствующей активности M_1 -типа мХР, которые, очевидно, способны соучаствовать в регуляции сигнальных каскадов, запускаемых холином через $\alpha 7$ -нХР.

Таким образом, впервые выявлены различия в регуляции выброса АХ со стороны холина в зрелых и развивающихся моторных синапсах. В развивающихся синапсах направленность эффектов холина неоднозначна и зависит от сопряженной активности M_1 -ХР. При совместной активации $\alpha 7$ -нХР(холином) и M_1 -ХР (ацетилхолином) запускаются внутриклеточные каскады, облегчающие выброс АХ в функционально ослабленных синапсах.

РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ АКАДЕМИКА Л.А. ОРБЕЛИ ОБ АДАПЦИОННО-ТРОФИЧЕСКОМ ВЛИЯНИИ СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ИНСТИТУТЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА РАН

Лепехина Л. М.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург*

Согласно учению Л. А. Орбели (1963 г.), Сперанского А. Д. (1937 г.) трофические влияния присущи всем нервным волокнам. Однако, для симпатической нервной системы (СНС) долгое время была известна только моторная функция. Трофическое влияние СНС было обнаружено И. П. Павловым на сердце собаки при раздражении нижнего симпатического ганглия. И. П. Павлов предложил Л. А. Орбели выяснить насколько универсально трофическое влияние СНС. В известном феномене Орбели—Гинецинского симпатическая нервная система оказывала трофическое влияние и на скелетную мышцу, восстанавливая её работоспособность при утомлении. Симпатическая иннервация скелетных мышц была бесспорно доказана шведскими учеными при помощи специфического флуоресцентного метода Фалька-Хиларпа. Этот феномен Орбели-Гинецинского явился началом биохимических, морфофизиологических работ по изучению трофического влияния СНС в онто и филогенетическом аспектах. Биохимическими исследованиями в лаборатории Е. М. Крепса и Л. Г. Лейбсона при раздражении СНС в частности было обнаружено увеличение количества АТФ, изменение проницаемости мембраны мышечного волокна. Гипоксия является основным фактором активации СНС и способствует усилению анаэробных процессов через увеличение количества фермента фосфоорилазы А. Неонатальное удаление ВШСГ вызывает развитие дистрофии миокарда или его гипертрофию (Лепёхина Л. М. и Желудкова З. П., 1981 г.). В лаборатории А. И. Карамяна были проведены многочисленные исследования по изучению трофической функции СНС в филогенетическом аспекте. В частности было установлено, что эффект симпатэктомии наиболее выражен у животных, стоящих на низшей ступени развития. (Соллертинская Т. Н., 1962 г.). В электрофизиологических опытах с односторонним удалением верхнего шейного симпатического ганглия (ВШСГ) было обнаружено тормозное влияние СНС на кору мозжечка (Н. П. Веселкин, 1959 г.). Эволюцией функций симпатических ганглиев в онтогенезе изучалась в лаборатории В. С. Шевелевой (1977 г.). В частности было установлено, что наиболее выраженная активность ВШСГ обнаруживается у животных в первые две недели их жизни и намного превосходит таковую в структурах головного мозга. По мнению Л. А. Орбели трофическое влияние ВШСГ направлено на регуляторные и трофические процессы головного мозга (1936 г., 1928 г.). Десимпатизация у взрослых животных почти не вызывает морфологических изменений. Найден лишь изменения в структуре бурой жировой ткани. (Говырин В. А., Моисеев Е. А., 1961 г.) В трудные годы для изучения трофического влияния СНС ближайший ученик и соратник Л. А. Орбели А. В. Войно-Ясенецкий разрешил мне провести в его лаборатории ис-

следование по изучению морфофункциональных изменений в ходе онтогенеза в результате неонатального удаления ВШСГ. Оказалось, что у симпатэктамированных крысят наряду с задержкой роста происходит значительное отставание в ходе онтогенеза, развитие нейронов крупноклеточных ядер мозга. Дегенеративные изменения в нейронах по типу пикноза обнаружили преимущественно в холинэргических структурах мозга. В эндокринных железах симпатэктамированных крысят разрасталась периваскулярная соединительная ткань, происходило соединительно-тканное перерождение паренхимы. Гистологические работы проводились в тесном контакте с лабораторией А. Л. Поленова. Полученные морфологические данные столь необходимые для окончательного утверждения учения Л. А. Орбели об адаптационно-трофическом влиянии симпатической нервной системы были высоко оценены Нью-Йоркской академией наук.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО СОСТОЯНИЯ У СТУДЕНТОВ МЕДИКОВ И РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКОЙ СФЕРЫ

Лила Н. Л., Благодаренко Е. А.

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
г. Луганск, Украина. e-mail: lilanatalya@mail.ru*

Воздействие длительных экстремальных условий на население Донбасса, связанных с рядом психотравмирующих факторов (локальная война, экономическая блокада, и т.д.), приводят к формированию хронического посттравматического стрессового состояния. Целью исследования было, изучение особенностей посттравматического стрессового состояния у студентов медиков и работников медицинской сферы, находящихся длительное время в экстремальных условиях. Обследовано 98 студентов медиков и 74 младших медицинских работников, с 2014 по 2016 гг. В исследовании использовались: оценка реакции на движущийся объект (РДО), оценка индивидуальной минуты (ИМ), шкала оценки влияния травматического события (ШОВТС). В период с 2014–2015 гг., как у студентов, так и у младших медицинских работников показатели РДО, ИМ, характеризовались ускорением восприятия временных интервалов до 40 секунд, повышенной возбудимостью центральной нервной системы. Среди медицинских работников зафиксированы, до 10 % случаев ускорения в восприятии временных интервалов до 30 сек. По показателям ШОВТС, выявлено преобладание гипертормозимости, более выраженным среди лиц женского пола. Сравнительная характеристика выше перечисленных показателей с данными за 2015–2016 гг., характеризовалась более стабильными показателями ИМ и РДО с преобладанием в двух группах уравновешенности нервных процессов. В данный период у студентов наблюдались процессы снижения реактивности к травматическому событию, а у младших медицинских работников сохранялись гипертормозимости и вторжения образов травматического события. Абсолютно очевидно, что последняя группа исследуемых составляет группу риска по развитию психосоматических заболеваний. Условия работы медицинских работников постоянно подкрепляют отри-

цательные эмоции, полученные за 2014–2015 гг., которые усугубляют их состояние здоровья.

РОЛЬ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭФФЕКТАХ NAHS НА СОКРАТИМОСТЬ ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ МЫШИ

Лифанова А. С., Хаертдинов Н. Н., Ситдикова Г. Ф.

*Казанский Приволжский (федеральный) университет,
г. Казань, Россия, las911@rambler.ru*

Важным регулятором сердечной функции является парасимпатический отдел вегетативной нервной системы, регулирующий сердце при помощи блуждающего нерва через высвобождение ацетилхолина, связывающегося с ацетилхолиновыми рецепторами (АХР). Активация мускариновых АХР приводит к увеличению К-тока, а также может влиять на концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} через активацию фосфолипазы С и ингибировать аденилатциклазу. Целью данного исследования является изучение взаимодействия АХР и газомедиатора — сероводорода (H_2S) регуляции сокращений предсердий и желудочков мыши.

Эксперименты по сократимости изолированных предсердий мыши проводили с помощью 4-х канальной установки Biopac Systems, Inc. (США). В качестве донора H_2S использовали гидросульфид натрия — NaHS.

Аппликации NaHS в концентрации 300 мкМ происходила к достоверному снижению силы сокращения предсердий на $22 \pm 2\%$ ($n=34$, $p<0.05$), и желудочков на $41 \pm 3\%$ ($n=31$, $p<0.05$), таким образом, миокард желудочков более чувствителен к H_2S .

Для исследования эффектов активации мускариновых АХР использовали карбахол в концентрации 1 мкМ, аппликация которого приводила к достоверному снижению силы сокращения предсердий на $23 \pm 4\%$ ($n=13$, $p<0.05$), тогда как в сократимости желудочков мы не наблюдали достоверных изменений. При этом эффект NaHS на предсердия на фоне карбахола частично снимался и был достоверно меньше контрольных значений, $13 \pm 4\%$ ($n=13$, $p<0.05$); на желудочках мы наблюдали сохранение эффекта NaHS на фоне карбахола $21 \pm 7\%$ ($n=4$, $p<0.05$). Так же мы зафиксировали достоверное увеличение эффекта карбахола на сократимость предсердий на фоне NaHS ($43 \pm 4\%$ ($n=15$, $p<0.05$)), при этом на желудочках эффекта карбахола по-прежнему не наблюдалось. Таким образом, в миокарде предсердий мыши эффекты H_2S могут быть связаны с сигнальными системами, активирующимися при активации АХР.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *TAS1R3* НА ВКУСОВОЕ ПРЕДПОЧТЕНИЕ У МЕЖЛИНЕЙНЫХ ГИБРИДОВ МЫШЕЙ

Лукина Е. А., Муровец В. О., Золотарев В. А.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ecaterinalukina@yandex.ru

Ген *Tas1r3*, кодирующий мембранный рецепторный белок T1R3, влияет на предпочтение сладких веществ у грызунов и человека. Известные аллельные варианты гена фенотипически характеризуются разным уровнем предпочтения сахарина. В частности, *Sac^b* определяет повышенное, а *Sac^d* — пониженное его предпочтение. Поскольку потребление сладких веществ имеет сложную генетическую структуру, точное экспериментальное обоснование эффекта полиморфизма *Tas1r3* по отношению к остальному генотипу остается актуальным.

В проведенном исследовании сравнивалось предпочтение веществ, стимулирующих T1R3, у мышей гибридов первого поколения (F1) полученных при скрещивании самцов инбредной линии мышей 129P3/J (носители *Sac^d*) с самками инбредных линий C57BL/6ByJ (*Sac^b*) и C57BL/6J-*Tas1r3*^{unIRim} (*Sac^{null}*; линия с делецией гена *Tas1r3*; дар Dr. R. Margolskee, Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA, USA). Для анализа вкусовых предпочтений использовали тест краткого доступа (густометр Davis MS-160; ТКД) и тест с длительным произвольным выбором (48-ч двухбутылочный тест; 2БТ) в которых оценивали потребление сахарозы, подсластителей (сахарината натрия, ацесульфамата калия и сукралозы), этанола, глутамата натрия *per se* и в смеси с инозинмонофосфатом, а также хинина для контроля эффектов другого генотипа.

Мыши-гибриды *Sac^b/Sac^d* в сравнении с *Sac^d/Sac^{null}* демонстрировали снижение порогов предпочтения сахарозы и неметаболизируемых сахарозаменителей в обоих тестах, а также повышенное предпочтение высоких концентраций сахарина в 2БТ. В то же время уровни предпочтения этанола и глутамата натрия *per se* или в смеси с инозинмонофосфатом в ТКД были одинаковыми. При этом группы также не различались по порогам отвергания хинина.

Полученные результаты подтверждают данные о влиянии полиморфизма гена *Tas1r3* на предпочтение сладкого и указывают на доминирование более чувствительной его аллели (*Sac^b*) в отношении вкусового восприятия сахарозы и некалорийных подсластителей, но не растворов этанола и глутамата натрия.

Исследование поддержано грантом РФФИ 15–04–08671.

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ ЛИЧИНОК СВЕРЧКА *GRYLLUS BIMACULATUS* НА ЗВУКОВЫЕ ПОСЫЛКИ

Луничкин А. М., Князев А. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: BolverkDC@mail.ru*

Внутривидовая коммуникация Gryllidae обеспечивается «дистантной механосенсорной сигнализацией» посредством видоспецифичной «песни». Ранее показано (Князев, 1986, 1990), что тимпанальная (ТС), церкальная (ЦС) и субгенуальная (СС) системы сверчка *Gryllus bimaculatus* образуют механосенсорный комплекс (МК), компоненты которого взаимосвязаны и оказывают друг на друга модулирующее влияние. Одной из ключевых задач МК является детектирование конспецифичных звуковых сигналов и обеспечение адекватного поведения (агрессивного, репродуктивного, территориального, оборонительного и т. п.).

Хотя сколопидии ТО присутствуют уже у личинки, работа ТО сверчка невозможна до появления тимпанальной мембраны. Это происходит только во время линьки на имаго (Ball, Young, 1974). Таким образом, составляющими МК личинок, по-видимому, являются ЦС, СС и, возможно, Джонстонова система. Можно предположить, что у личинок «поющих» сверчков функционирует эволюционно более древняя форма МК, в сравнении с имаго. Иными должны быть и биологически значимые сигналы, воспринимаемые составляющими МК.

Этологическим методом показано, что в норме при интенсивности сигнала 101 ± 3 дБ УЗД личинки отвечали двигательной реакцией (ДР) на предъявление частот в пределах 0.1–0.14 кГц. Восприятие стимулов, по всей видимости, обеспечивается СС и ЦС. После инактивации ЦС глицерином, диапазон частот, которые запускают ДР при данном УЗД сокращается и лежит в пределах 0.1–0.9 кГц. При этом наблюдается значительное падение уровня двигательной активности на все предъявляемые частоты. После самостоятельной очистки ЦС от глицерина, уровень ДР полностью восстанавливается в пределах всего диапазона. По всей видимости, наличие ЦС необходимо для формирования адекватного двигательного ответа на высокие частоты воспринимаемого диапазона. СС, таким образом, отвечает за восприятие и запуск ДР на низкие частоты. Роль Джонстоновой системы предстоит выяснить.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 13–04–00610 и № 14–04–31042.

АКУСТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВОКАЛИЗАЦИЙ САМОК ДОМОВОЙ МЫШИ (*MUS MUSCULUS*) ПРИ ПОИСКЕ ДЕТЕНЫШЕЙ

Лупанова А. С., Егорова М. А.

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

С момента появления на свет детенышей domestic mouse, главным фактором, определяющим их выживание, является материнская забота. Мать предоставляет детенышам питание, тепло, убежище и защиту, а также первый опыт социальных взаимодействий. Особая форма материнского поведения, характерная для грызунов, в том числе и для domestic mouse — поиск потерявшихся детенышей и возвращение их в гнездо (Ehret, 1980; Naack et al, 1983). Известно, что во время поиска потерявшегося детеныша самка издает ультразвуковой крик (Portfors, 2007). Несмотря на пристальное внимание исследователей к ультразвуковым крикам мышей, акустические характеристики и поведенческая значимость этого сигнала детально не исследованы. В настоящей работе впервые выполнен спектрально-временной анализ ультразвуковых криков самок domestic mouse *Mus musculus* — гибридов линий CBA и C57BL/6 — при поиске детенышей.

В экспериментах производили аудио и видео регистрацию акустического поведения самки при поиске удаленных из гнезда детенышей с последующим спектрально-временным анализом акустической структуры ее вокализаций. Все зарегистрированные вокализации самок были локализованы в ультразвуковом диапазоне частот и представлены сериями, образованными 3-мя — 20-ю криками, имеющими, как правило, единственную гармонику. Анализ 650 криков показал, что основная энергия сигнала сосредоточена в области частот от 45 до 90 кГц. Частота основного тона составляла в среднем 70.9 ± 6.3 кГц. В структуре большинства криков была отмечена частотная модуляция, которая варьировала в пределах 14–20 кГц. Вокализации отличались небольшой длительностью, ее среднее значение составляло 34.2 ± 14.3 мс.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 15–04–05234).

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ РОСТА МОЛОДИ ЛОСОСЕВЫХ РЫБ *SALMO SALAR* И *S. TRUTTA* ИЗ РАЗЛИЧНЫХ БИОТОПОВ

Лысенко Л. А., Канцерова Н. П., Кяйвярйянен Е. И., Крупнова М. Ю.,
Немова Н. Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
биологии Карельского научного центра Российской академии наук,
г. Петрозаводск, Россия, e-mail: l-lysenko@yandex.ru*

Рост большинства рыб, включая представителей сем. Salmonidae, не детерминирован и наиболее интенсивен в первые годы жизни. Скорость роста и накопление мышечной массы зависят от комплекса абиотических и биотических факторов, скла-

дывающих в населяемых молодью биотопах; особенно важны скорость течения, температура воды, кормовая база. Интенсивность ростовых процессов определяется соотношением скоростей синтеза белков скелетных мышц и их деградации — механизма физиологического обмена белков и контроля их качества. Обсуждается динамика активности ферментов основных путей белковой деградации — лизосомального (катепсинов В и D), кальцийзависимого (кальпаинов), протеасомного — у разновозрастной (0+ — 4+) молоди атлантического лосося (*Salmo salar*) и кумжи (*S. trutta*), населяющей реки и ручьи бассейна Белого моря. Обнаружено, что уровень активности катепсина D, кальпаинов и протеасомы в мышечной ткани лососей разных возрастных групп связан с интенсивностью их роста обратной зависимостью, а катепсина В — прямой; это отражает функциональные различия протеиназ. Расселение генераций личинок лососей из нерестовых бугров по биотопам с разными гидрологическими и биотическими условиями приводит к образованию фенотипических группировок молоди, различающихся скоростью роста и интенсивностью протеолиза мышечных белков. Можно предполагать отдаленные последствия дифференциации генетически сходной молоди, например, различные сроки смолтификации (готовности к скату в море), инициирующей у *S. salar*, но не у *S. trutta*, при достижении рыбами определенного порогового размера. Смолтификация кумжи в большей мере зависит от экзогенных сигналов — температурного и светового режимов — и не связана жесткой зависимостью с интенсивностью роста и активностью внутриклеточных протеиназ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-24-00102).

ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ НОЦИЦЕПТИВНЫЕ НЕЙРОНЫ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА И СЕЛЕКТИВНАЯ МОДУЛЯЦИЯ ИХ АКТИВНОСТИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Любашина О. А.^{1,2}, Бусыгина И. И.¹, Сиваченко И. Б.¹

¹ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,

²Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.

И. П. Павлова» Минздрава России,

г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olga@kolt.infran.ru

Вентролатеральная ретикулярная область продолговатого мозга общепризнанно является первым супраспинальным образованием, осуществляющим обработку висцеральных болевых сигналов. Однако обеспечивающие такую обработку нейрональные и нейрохимические механизмы до сих пор остаются неясными. В связи с этим целью наших экспериментов, выполненных на анестезированных крысах, являлись изучение реакций бульбарных ретикулярных нейронов на болевую стимуляцию толстой кишки и оценка эффектов на них модуляторов серотониновых рецепторов 5-HT₃- и 5-HT₄-подтипов. По характеру ответов на ноцицептивное колоректальное растяжение (КРР) зарегистрированные клетки продолговатого мозга

были разделены на три группы — возбуждающиеся, тормозящиеся и индифферентные. Количество нейронов с возбудительными ответами увеличивалось в условиях развития экспериментального колита, вызванного интравектальным введением пикрилсульфониевой кислоты. При этом также наблюдалось существенное усиление их текущей и вызванной КРР активностей, что было нехарактерным для двух остальных групп клеток. Внутривенные инъекции 5-НТЗ-антагониста гранисетрона (1 и 2 мг/кг) и 5-НТ4-миметика BIMU8 (0.5, 1 и 2 мг/кг), а также локальная аппликация гранисетрона на поверхность продолговатого мозга (1.25 и 2.5 нмоль) дозозависимо угнетали фоновые и вызванные разряды возбуждающихся при КРР бульбарных нейронов, но не оказывали существенного по отношению к контролю влияния на тормозящиеся при КРР и индифферентные к нему клетки.

Таким образом, вентролатеральная ретикулярная область продолговатого мозга содержит специфическую популяцию висцеральных ноцицептивных нейронов, которые могут служить индикаторами супраспинального проведения абдоминальных болевых сигналов. Блокада 5-НТЗ- и активация 5-НТ4-рецепторов селективно подавляют функциональную активность этих клеток, что позволяет рассматривать соответствующие модуляторы указанных серотониновых рецепторов в качестве потенциальных анальгетиков для лечения абдоминальных болевых синдромов.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ПО КИНЕТИКЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЙ-ПРОНИЦАЕМЫХ АМРА РЕЦЕПТОРОВ

Малкин С. Л., Ким К. Х., Магазаник Л. Г., Зайцев А. В.

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

Российской академии наук,

Санкт-Петербург, e-mail: adresatt@gmail.coam

Ca^{2+} -проницаемые АМРА рецепторы (CP AMPAr) играют ключевую роль во многих нормальных и патологических процессах в ЦНС, что делает их потенциальной фармакологической мишенью при ишемии, эпилепсии и ряде других патологий мозга. В данной работе мы сравнили особенности влияния двух каналоблокаторов CP AMPAr, ИЭМ 1460 и ИЭМ 1755, различающихся по кинетике и IC_{50} (2.6 μM и 9 μM соответственно для изолированных нейронов), на АМРА-опосредованные синаптические ответы быстроразряжающихся интернейронов в переживающих срезах коры головного мозга крысы. Для каждого блокатора использовалась высокая ($\approx 30 \times \text{IC}_{50}$) и пониженная ($\approx 5 \times \text{IC}_{50}$) концентрации. Аппликация ИЭМ 1755 в высокой концентрации (300 μM) приводила к снижению амплитуды вызванных ответов (вВПСТ) на $70 \pm 4\%$ ($p < 0.001$, $n = 8$) тогда как пониженная концентрация (50 μM) этого блокатора снижала амплитуду вВПСТ лишь на $15 \pm 5\%$ ($p < 0.05$, $n = 8$). Эффект ИЭМ 1755 был выражен слабее для миниатюрных ВПСТ, блок составил $33 \pm 3\%$ ($p < 0.05$, $n = 5$) и $13 \pm 2\%$ ($p < 0.05$, $n = 5$) для концентрации 300 и 100 μM соответственно. ИЭМ 1460 был менее эффективен, чем ИЭМ 1755. Уменьшение амплитуды вВПСТ составило $38 \pm 5\%$ ($p < 0.01$, $n = 7$) для высокой концентрации (100 μM) и $17 \pm 5\%$ ($p < 0.05$, $n = 6$) для низкой (15 μM). Эффект ИЭМ 1460 так же был слабее выражен

для мВПСТ: блок составил $28 \pm 3\%$ ($p < 0.001$, $n = 7$) и $21 \pm 2\%$ ($p < 0.01$, $n = 6$) для 100 и 15 μM соответственно. Таким образом, можно заключить, что при использовании высоких концентраций ИЭМ 1755, обладающий более быстрой кинетикой по сравнению с ИЭМ 1460, эффективнее блокирует СР АМРАг, но при снижении концентрации его эффективность понижается сильнее. Так же, оба блокатора сильнее воздействуют на вызванные ВПСТ, чем на миниатюрные, что имеет большое значение при разработке фармакологических препаратов.

Работа поддержана грантом РФФИ 15–34–20514 мол_а_вед.

ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕЦИИ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1 ПРИ СОЛЕВЫХ НАГРУЗКАХ И КРАТКОВРЕМЕННОМ РАСТЯЖЕНИИ ЖЕЛУДКА

Марина А. С., Шахматова Е. И.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: annamarina@bk.ru*

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)—гормон желудочно-кишечного тракта, инкретин, вырабатывающийся тонкой кишкой в ответ на поступление нутриентов и стимулирующий секрецию в кровь инсулина. Ранее нами было выявлено усиление секреции ГПП-1 после водной нагрузки у крыс и человека. Цель исследования—изучение секреции ГПП-1 в ответ на солевые нагрузки и кратковременное растяжение желудка у крыс. Эксперименты проведены на крысах-самках линии Вистар. Концентрацию общего ГПП-1 измеряли иммуноферментным методом в пробах плазмы крови до и через 5 мин в контрольной группе животных, а также после введения *per os* или внутривентриально 50 % раствора глюкозы (3 мл/кг), 2.5 % раствора NaCl (18 мл/кг), 6.7 % раствора Trizma®HCl (18 мл/кг) и кратковременного (10 с) растяжения желудка с помощью катетера Фолея. Подъем концентрации ГПП-1 в плазме крови наблюдался только после перорального введения растворов NaCl и Trizma®HCl (прирост составил 35 ± 5 и 21 ± 6 пМ, соответственно, $p < 0.05$). Растяжение желудка приводило к росту концентрации ГПП-1 в крови на 17 ± 2 пМ ($p < 0.05$). Прирост уровня общего ГПП-1 после солевых нагрузок и механического увеличения объема желудка сопоставим с таковым после перорального введения раствора глюкозы (23 ± 3 пМ). Таким образом, показано, что стимулом для секреции ГПП-1 служит не тип поступающего вещества, а неспецифическое раздражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Эти данные имеют ключевое значение в понимании физиологического механизма действия инкретина.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 14–15–00730.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОПЕПТИД Y-ЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ

Маслюков П. М., Моисеев К. Ю.

*Ярославский государственный медицинский университет,
Ярославль, email mpm@yuma.ac.ru*

Целью настоящей работы явилось определение НPY-позитивных волокон и нейронов интрамуральных узлов, иннервирующих тонкую кишку, а также выявление рецепторов к НPY типов Y1, Y2 и Y5 при помощи иммуногистохимических методов и вестерн-блоттинга.

Исследование проведено на 35 белых крысах-самках линии Вистар в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 суток с соблюдением национальных и международных этических норм обращения с лабораторными животными. Исследованию подвергали двенадцатиперстную кишку. Выявление структур, содержащих НPY, Y1, Y2 и Y5 рецепторы к НPY, проводили при помощи иммуногистохимических методов и вестерн-блоттинга.

Результаты показали, что НPY-содержащие волокна и нейроны обнаруживались в тонокй кишке уже с момента рождения и на протяжении остальных изучаемых возрастных периодов. У новорожденных животных плотность НPY-иммунореактивных волокон была наименьшей и достоверно возрастала с момента рождения в течение первых 20 суток жизни, далее существенно не изменяясь, в том числе и у старых двухлетних крыс.

Экспрессия рецепторов Y5 являлась наиболее выраженной у новорожденных и значительно снижалась первые 10 суток, далее не изменяясь. В противоположность, плотность Y1 и Y2 рецепторов увеличивалась в онтогенезе. При этом Y1 рецепторы определялись в небольшом количестве у новорожденных крыс и их количество достоверно возрастало в первые 20 суток жизни, Y2 рецепторы выявлялись лишь с 20 суток жизни, не меняя в последующем степень экспрессии ($p > 0,05$). По данным вестерн-блоттинга, экспрессия Y2 рецепторов была значительно меньше в сравнении с Y1 рецепторами у всех крыс ($p < 0,05$).

Таким образом, у крыс НPY-ергическая иннервация кишки присутствует с момента рождения. В раннем постнатальном онтогенезе происходит увеличение плотности НPY-позитивных волокон, а также Y1 и Y2 рецепторов, в то же время доля Y5 рецепторов снижается. Вероятно, указанные изменения связаны с трофическим действием НPY.

Работа поддержана РФФИ, грант 16-04-00538.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ХАРАКТЕРИСТИКИ СОКРАЩЕНИЯ БЫСТРЫХ И МЕДЛЕННЫХ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ КРЫСЫ

Матросова Е. В., Кубасов И. В., Арутюнян Р. С.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elizaveta.matrosowa@yandex.ru*

Целью исследования стало изучить влияние интенсивных физических нагрузок (плавания) на сократительные характеристики одиночных сокращений и элементарных ответов, выделенных из состава тетанусов, быстрых и медленных скелетных мышц крысы.

Исследования проводились на изолированных мышцах m.EDL (быстрая) и m. Soleus (медленная) самцов крыс. Крысы подвергались плавательной нагрузке в течение 3,5 недель. Исследование амплитудно-временных характеристик мышцы осуществлялось по стандартной методике. При сравнении значений сократительных характеристик m.EDL контрольной (N=12) и экспериментальной (N=14) групп крыс, не было обнаружено достоверных отличий амплитуды и времени восходящей фазы одиночных сокращений, но было показано увеличение времени полуспада сокращения (с 27 ± 2 мс до $90,5 \pm 11$ мс). Для m.Soleus (N=11) тоже было показано увеличение времени полуспада (с 130 ± 7 мс до 311 ± 37 мс), а также снижение амплитуды сокращения, нормированной к весу животного (с $0,06 \pm 0,015$ гС/мг до $0,04 \pm 0,009$ гС/мг), по сравнению с контрольными мышцами (N=12). Элементарные сократительные ответы в составе тетанусов быстрой мышцы демонстрировали достоверное падение амплитуды сокращения (на 28 %), что приводило к изменению формы тетанического ответа мышцы. Временные характеристики сокращения оставались неизменными. В m.Soleus амплитуда элементарных сократительных ответов достоверно снижалась (на 24 %), а время восходящей фазы и полуспада сокращения увеличивалось (на 108 % и 37 %, соответственно). Такое падение значений амплитуды элементарных ответов для обоих типов мышц может говорить об уменьшении вклада механизма индуцированного кальцием выхода кальция во время тетанического сокращения. Увеличение времени полуспада для элементарных и одиночных сокращений может быть результатом снижения скорости удаления кальция из цитоплазмы. Такие результаты могут быть связаны и с возможными посттрансляционными изменениями в актомиозиновом аппарате.

ВЛИЯНИЕ 96-ТИ ЧАСОВОЙ ВОДНОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ КРОВИ

Матюлько И. С., Хиразова Е. Э.

*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Москва, Россия, e-mail: iralemar@mail.ru*

В настоящее время проблема устойчивости организма к различным стрессорным воздействиям становится все более актуальной. В ответ на стресс одними из первых вовлекаются ферменты системы антиоксидантной защиты. В данной работе исследовались биохимические изменения крови в ответ на 96-ти часовую водную депривацию, а также изменения базовой поведенческой активности животных в тесте «Открытое поле». Работа проводилась на самцах крыс линии Wistar (n=25) массой 250–300 г. Каждые сутки в течение всего эксперимента проводили измерение массы тела животных, количества потребленной ими пищи и воды. На 5-е сутки после депривации регистрировали поведенческую активность животных в тесте «Открытое поле» в течение 3-х минут по стандартной методике. По окончании депривации проводили анализ активности системы антиоксидантной защиты, а именно измеряли содержание неферментативных антиоксидантов (небелковые тиолы и церулоплазмин), маркеров окислительного стресса (гидропероксиды липидов и продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой), регистрировали активность каталазы, а также внеклеточной и цитоплазматической супероксиддисмутазы плазмы и гемолизата крови. Дополнительно измеряли уровень белка и гемоглобина в крови. Анализ поведенческих паттернов выявил, что 96-ти часовая водная депривация не оказала влияния на ориентировочно-исследовательскую активность животных в тесте «Открытое поле» по показателям количества стоек, отходов от стенок и выходов в центр поля. Изменений уровня локомоторной активности также не было обнаружено. Однако, было отмечено значительное снижение уровня тревожности животных. Так наблюдалось снижение показателей общего времени груминга и количества актов груминга. При этом общее время замирания и количество дефекаций не различались между контрольной и опытной группами. Исследование активности ферментов и содержания неферментативных антиоксидантов системы антиоксидантной защиты показало, что концентрация небелковых тиолов и церулоплазмина, а также содержание гидроперексидов липидов и ТБК-активных продуктов не отличалось от контроля. Изменений активности внеклеточной и цитоплазматической супероксиддисмутазы и каталазы крови, а также уровня общей антиоксидантной активности плазмы крови после 96-ти часов водной депривации выявлено не было. Уровень гемоглобина значительно увеличился после 96-ти часов водной депривации, в то время как анализ общего уровня белка крови не выявил изменений. По-видимому, увеличение концентрации гемоглобина крови явилось следствием снижения обводненности плазмы после питьевой депривации.

ЭВОЛЮЦИОННОЕ И ПРИСПОСОБИТЕЛЬНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ НЕЙРОНОВ КОРЫ И ЕГО ГЛИАЛЬНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ

Медникова Ю.С.¹, Пасикова Н.В.¹, Худоерков Р.М.², Воронков Д.Н.²

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН;

²ФГБУ НЦ неврологии РАМН,

Москва, Россия; zubkov@mi.ras.ru

В экспериментах, проведенных на переживающих срезах V слоя сенсомоторной коры морских свинок и сусликов (летний период), было обнаружено, что у обоих видов млекопитающих преобладают спонтанно неактивные нейроны (37.2 % у морских свинок и 23 % у сусликов). Распределение нейронов по уровню спонтанной активности у сусликов смещено в сторону высокочастотных нейронов ($\chi^2=196.4$; $\alpha<0.001$ %).

В термобиологических экспериментах выявлены 2 температурные точки, в которых существующее разнообразие импульсной активности нейронов претерпевает значительные изменения: ниже 28°C падает спонтанная импульсация у спонтанно активных нейронов; выше 36°C она увеличивается, приобретая у ряда спонтанно неактивных нейронов огромную скорость нарастания вплоть до десятикратного роста на 1°C. Молчащие нейроны, таким образом, приобретают потенциальную возможность значительного роста импульсации выше 36°C.

Изменения уровня спонтанной активности, происходящие при 28 и 36°C возникают за счет увеличения скорости М-холинергической реакции, блокирующей K⁺ проницаемость мембран и регулирующей уровень спонтанной импульсации (Медникова и др., 2009). Высокая скорость этого процесса выше 36°C определяет не только огромные энергетические затраты мозга теплокровных (Иванов, 2004), но и создает условия для появления большого числа спонтанно неактивных нейронов со значительной плотностью K⁺ каналов на их мембранах (Kang et al., 1996). Таким образом энергетические проблемы усложняются постоянной угрозой нарушения ионного гомеостаза нейронов, поэтому нервная сеть коры переплетена с глиальной сетью, элементы которой осуществляют гликолиз и контролируют уровень ионов K⁺ в межклеточном пространстве (Rouach, Giaume, 2001). Функциональное разнообразие нейронального состава сопровождается неоднородностью распределения глии по отношению к разным нейронам в V слое сенсомоторной коры морских свинок и сусликов, а более чем 3-кратное превышение количества глии в коре сусликов предохраняет их нейроны от гибели в период зимней спячки.

ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ РАСЧЕТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЯХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДОВ ЮЖНОГО УРАЛА

Мельников И. Ю., Захаров Ю. М.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет

Минздрава России,

Россия, e-mail: igor@chelsma.ru

Цель исследования состояла в изучении возможного влияния накопления в организме минеральных солей, определяющих экологическую характеристику региона обследования, как неблагополучную, на показатели периферической крови жителей городов Южного Урала. Обследования выполнены в городах с экологически благоприятной и неблагополучной обстановкой различных климато-географических регионов Южного Урала. Обследования выполнены на практически здоровых подростках обоего пола 16–17 лет, в количестве до 100 человек, дважды: весной и осенью.

Результаты обследований регистрировали тенденции различий показателей периферической крови: так, у жительниц степной зоны г. Карталы регистрировались, как правило, меньшие величины показателей эритроидного звена периферической крови по сравнению с обследованными в г. Варна, весной, в отношении средних величин гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, цветного показателя, среднего содержания гемоглобина в эритроците, не повторяя тенденций изменений у мужчин и имели сезонный характер проявления. В горнозаводской зоне результаты также выявляли лишь тенденции различий величин показателей у мужчин в г. Верхний Уфалей в содержании гемоглобина, цветного показателя, содержания гемоглобина в эритроците, ретикулоцитов, указывая на менее интенсивный эритропоэз по восполнению циркулирующих эритроцитов.

В отличие от этого, расчетные интегральные показатели крови оказались более чувствительными, позволяя регистрировать отчетливую направленность их изменений в относительно худшую сторону у жителей г. Пласт и г. Магнитогорск, в большинстве случаев демонстрируя статистически значимые различия при сравнении с показателями жителей экологически благоприятного г. Варна.

Работа поддержана грантами РГНФ № 02–06–00496а/Т и № 05–06–85600а/У_Губ.

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ НА ЛИНЕЙНУЮ СКОРОСТЬ КРОВОТОКА В ПИАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДАХ КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ ОСТАНОВКЕ ДЫХАНИЯ

Мельникова Н. Н.

*ФГБУН Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: melnn@mail.ru*

Целью данной работы было в экспериментах на крысах, охлаждаемых в воде до остановки дыхания, исследовать изменения мозгового кровотока и частоты сердечных сокращений во время остановки дыхания и после перевода животного на искусственную вентиляцию легких.

Эксперименты были проведены на самцах крыс линии Wistar ($n=8$) массой 290–310 г. Наркотизированных (уретан 125 мг/100 г массы тела, в/б) животных охлаждали в воде температурой 8–10°C до остановки дыхания. Спустя 1,5 мин после момента полного прекращения дыхательных движений подключали аппарат искусственного дыхания для мелких грызунов, настроенный на 13 дыхательных циклов в минуту, объем вдоха составлял 1 мл. В ходе эксперимента измеряли частоту дыхательных движений, частоту сердечных сокращений, ректальную температуру и температуру мозга. Прижизненную микроскопию осуществляли с помощью микроскопа ЛЮАМ-1 и цветной видеокамеры TS-6020 PSC для последующего определения линейной скорости кровотока в пиальных микровенулах.

Остановка дыхания происходила при снижении температуры тела животных до $19,4\pm 0,54^\circ$, продолговатого мозга до $21,8\pm 0,72^\circ\text{C}$. При этом частота сердечных сокращений понижалась до $36,3\pm 8,27$ ударов/мин; мозговой кровоток также снижался. В течение 1 минуты после начала искусственного дыхания у всех крыс частота сердцебиений возрастала до значений 50–70 ударов/мин, скорость мозгового кровотока повышалась на ~20 %. Такой уровень кровотока сохранялся в течение 10 мин, затем наблюдалось его постепенное замедление, происходившее параллельно снижению температуры крыс и частоты сердечных сокращений. Остановка кровотока происходила через 90 мин от начала искусственной вентиляции легких, при температуре тела животных $11,3\pm 0,77^\circ$, температуре мозга $16,7\pm 0,48^\circ\text{C}$. Делается вывод, что при глубокой гипотермии, вызывающей прекращение собственного дыхания, применение искусственной вентиляции легких значительно увеличивает время эффективной работы сердца, обеспечивающей поддержание мозгового кровотока.

ЭВОЛЮЦИЯ СОЗДАВАЕМОГО ЧЕЛОВЕКОМ НА ПРИМЕРЕ КОРАБЛЕСТРОЕНИЯ. КОМПЬЮТЕРНАЯ МОДЕЛЬ

Меншуткин В. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: menshutkina.n@gmail.com*

Модель основана на основании опыта построения моделей дарвиновской биологической эволюции и с учетом существенных различий в процессе эволюции технических и биологических сложных систем. На конкретном примере эволюции военных кораблей от греческих трирем до современных ракетноносцев выявлено наличие в этом процессе почти всех модусов эволюции, свойственных живым системам. Установлены аналоги понятий фенотипа и генотипа для технических систем. В серии компьютерных экспериментов показана неизбежность неравномерности темпов эволюции у технических систем. Своеобразие процесса мутаций в военном кораблестроении заключается, в отличие от случайности в дарвиновской эволюции, в применении принципа оптимальности при выборе мутаций. В технической терминологии проект нового изделия должен по своим характеристикам превосходить все существующие прототипы. Особое значение в технической эволюции имеет т.н. горизонтальный перенос информации, относительно редкий для биологии. Фундаментальные работы Б. И. Кудрина в области электротехники и В. Б. Шаврова в области самолетостроения показывают плодотворность эволюционного подхода к анализу технической эволюции. Моделирование этого процесса открывает возможности для его прогнозирования.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 НА ПРОДУКЦИЮ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-10

Меняйло М. Е.

*ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет
имени Иммануила Канта»,
г. Калининград, Россия, e-mail: max89me@yandex.ru*

Целью работы являлось определение роли интерлейкина-8 (IL-8) в регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов человека за счет продукции ими интерлейкина-10 (IL-10).

Прямое влияние IL-8 на активированные Т-лимфоциты человека остается недостаточно изученным, что затрудняет описание его роли в адаптивном иммунитете.

Проводили выделение моноклеарных клеток из периферической крови здоровых доноров посредством центрифугирования на фикольном градиенте. Т-лимфоциты (CD3⁺) выделяли методом позитивной магнитной колоночной сепарации с использованием магнитных частиц, конъюгированных с анти-CD3 антителами. Клетки культивировались 48 часов в присутствии частиц, конъюгированных с антителами к CD2, CD3 и CD28 или без них в контроле. IL-8 добавляли в пробы

вместе с активирующими частицами. Оценку продукции IL-10 проводили с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) с полученными после инкубации супернатантами.

Выявлено, что IL-8 сам по себе не оказывал значимого влияния на продукцию IL-10 покоящимися Т-лимфоцитами человека. Статистически значимое увеличение продукции IL-10 было выявлено при их стимуляции активирующими частицами. Определили, что IL-8 способен достоверно снижать продукцию IL-10 на активированных Т-лимфоцитах.

Известно, что IL-10 является цитокином, вырабатываемым Т-регуляторными клетками. Полученные данные указывают на то, что воздействие IL-8 на Т-лимфоциты после антигенной нагрузки вызывает снижение продукции IL-10, следовательно, IL-8 способен влиять на Т-регуляторные клетки, ингибируя их функциональную активность и участвуя в процессах, направленных на контроль иммунного ответа.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ПРОЦЕССЫ ПАМЯТИ И СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРЕГУЛИНА-1 В ГИППОКАМПЕ САМОК КРЫС

Милютина Ю. П.¹, Щербицкая А. Д.², Залозная И. В.¹

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

*²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, milyutina1010@mail.ru*

Гомоцистеин (ГЦ) является продуктом превращения метионина. Повышение его уровня в сыворотке крови, называемое гипергомоцистеинемией, в современной литературе рассматривается как фактор риска развития многих нейродегенеративных патологий и когнитивных расстройств. ГЦ является индуктором гибели нейронов за счет активации NMDA рецепторов и развития окислительного стресса, а также усиления процессов апоптоза. Известно, что нейротрофический фактор нейрегулин-1 (NRG1) способен защищать нейроны от окислительного стресса, вызванного перекисью водорода и фосфорорганическими соединениями, а также является регулятором цикла метионин-гомоцистеин, активируя в клетках сигнальный каскад PI3-киназы. NRG1 экспрессируется во всей нервной системе, однако, уровень его экспрессии находится в зависимости от нейрональной активности. В связи с этим особый интерес представляет изучение содержания NRG1 в гиппокампе мозга экспериментальных животных при длительной метиониновой нагрузке.

В проведенном нами исследовании были получены данные, свидетельствующие о том, что метиониновая нагрузка (0,6 мг/кг веса животного в сутки в течение 30 дней) приводит к увеличению содержания ГЦ не только в сыворотке крови, но и в некоторых структурах мозга самок крыс. В частности, в гиппокампе уровень ГЦ достоверно повышается через 6 часов после однократного введения метионина. Известно, что гиппокамп отвечает за формирование памяти и ее консолидации. С помощью модифицированного теста «Распознавание новых объектов» и 8-ми лучевого

лабиринта нами показано, что у крыс, которым в течение 30 дней вводили раствор метионина, нарушается кратковременная, долговременная и пространственная память. Проведенное исследование содержания NRG1 показало достоверное повышение данного нейротрофического фактора в гиппокампе самок крыс, перенесших гипергомоцистеинемию, что предположительно является компенсаторной реакцией организма на повреждающее действие ГЦ. Авторы выражают благодарность Н. М. Дубровской за помощь в проведении данного исследования.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-04-00776.

ВЛИЯНИЕ ТАКСОИДОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Миндукшев И. В.^{1,3}, Добрылко И. А.¹, Никитина Е. Р.¹, Баллюзек М. Ф.², Якимов Е. Н.², Судницына Ю. С.¹, Скверчинская Е. А.¹, Осташев В. Б.⁴, Гамбарян С. П.¹, Кривченко А. И.¹

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

²*Санкт-Петербургская клиническая больница РАН;*

³*ООО «Биомедицинские системы»;*

⁴*«Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технологический университет)»,*

Санкт-Петербург, Россия

Целью работы было изучение действия паклитаксела и доцетаксела (противоопухолевых препаратов растительного происхождения) на функцию тромбоцитов, которая характеризуется двумя основными процессами: изменением формы (shape change) и агрегацией. Регистрацию трансформации клеток при индукции различными агонистами осуществляли методом малоуглового светорассеяния на лазерном анализаторе «Ласка-ТМ». Одновременная регистрация изменения интенсивности светорассеяния в различных углах (диапазон от 1 до 12 градусов) позволяет выделять и исследовать этапы трансформации тромбоцитов: изменение формы (shape change), агрегации / дезагрегации и образование фибринового тромба (clotting formation). Из крови здоровых доноров выделяли плазму, обогащенную тромбоцитами — PRP (platelet rich plasma). Все эксперименты были сделаны на PRP в 1 мл модифицированной HEPES среде (140mM NaCl, 10mM HEPES, 2mM KCl, 1mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 5.5mM D-Glucose: pH 7.4, осмолярность ~ 300 mOsm). Конечная концентрация тромбоцитов в экспериментах составляла $2 \cdot 10^7$ кл/мл. Внесение индукторов проводилось после внесения PRP в HEPES-среду. Показано, что и паклитаксел, и доцетаксел подавляют индуцированную агрегацию тромбоцитов, не ингибируя начальную фазу их активации — изменение формы клеток. Эти эффекты проявляются в терапевтическом диапазоне действия препаратов (0.1÷20 мкг/мл). Из-за различия гидрофобности препаратов, сходные эффекты ингибирования достигаются дозой паклитаксела в 3–5 раз большей, чем доцетаксела. Доцетаксел в значительно большей степени ингибирует тромбосан (U46619) -индуцированную агрегацию ($IC_{50} \sim 0.1 \div 0.5$ мкг/мл), чем агрегацию, вызванную ADP ($IC_{50} \sim 3 \div 5$ мкг/мл). По отно-

шению к агрегации, вызванной тромбином и коллагеном, дозовые эффекты носят промежуточный характер ($IC_{50} \sim 1.9 \div 4.3$ мкг/мл). Таким образом, при применении таксоидов для химиотерапии необходимо учитывать эффект подавления агрегационной активности тромбоцитов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15–04–02438

АНАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ M.SOLEUS КРЫСЫ НА СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ СТИМУЛ НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ

Мирзоев Т. М., Тыганов С. А., Петрова И. О., Шенкман Б. С.

*ФГБУН РФ—Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва,
Россия, e-mail: tmirzoev@yandex.ru*

В настоящее время, механизмы преобразования внешнего механического сигнала в биохимический ответ в виде внутриклеточных сигнальных каскадов в атонированной /атрофированной скелетной мышце млекопитающих, остаются малоизученными. Цель настоящей работы состояла в оценке ответа ключевых субстратов mTORC1 на серию сократительных стимулов на фоне различных сроков функциональной разгрузки. Функциональная разгрузка мышц задних конечностей осуществлялась методом антиортостатического вывешивания (HS). 28 крыс Wistar были разделены на 4 группы: «Контроль», «1-HS» (вывешивание в течение 1 суток), «3-HS» (3-суточное вывешивание) и «7-HS» (7-суточное вывешивание). После окончания вывешивания изолированные камбаловидные мышцы крыс были подвергнуты серии эксцентрических сокращений *ex vivo*. Затем методом вестерн-блоттинга было определено содержание фосфорилированных p70s6k и 4E-BP1. Программа эксперимента была одобрена комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ—ИМБП РАН. Нами было обнаружено, что эксцентрическая нагрузка вызывает значительное увеличение фосфорилирования рибосомальной киназы p70s6, а также снижение фосфорилирования белка 4E-BP1 как в контроле, так и в случае антиортостатического вывешивания, однако, в случае вывешивания изменения были выражены слабее. Таким образом, можно заключить, что серия эксцентрических сокращений изолированной *m. soleus* крысы на фоне функциональной разгрузки вызывает более слабую активацию сигнального пути Akt-mTORC1-p70s6k по сравнению с контролем. Это может свидетельствовать о необходимости сохранения мышечного тонуса для более эффективного восприятия мышцей внешнего механического сигнала и последующей активации анаболических сигнальных путей.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16–34–60055 мол_а_дк.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЛАНКОРТИНОВОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ МОЗГА ПРИ МЕЛАНКОРТИНОВОМ ОЖИРЕНИИ У МЫШЕЙ

Михайлова Е. В., Михрина А. Л., Романова И. В.

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

В мозге млекопитающих нейроны, продуцирующие меланокортиновые пептиды (α -, β -, γ -МСГ, АКТГ) выявлены в гипоталамическом аркуатном (АРК) ядре или его гомологе у приматов (инфундибулярном ядре), а также и в продолговатом мозге. Действие этих пептидов в мозге осуществляется через G-белок — связанные меланокортиновые рецепторы 3 и 4 типов (МКР3/4) и регулируется эндогенным антагонистом этих рецепторов *agouti-related peptide* (AGRP), который экспрессируется в нейронах АРК. Нейроны, продуцирующие серотонин и ферменты его биосинтеза, в основном локализованы в ядре шва (Rn) и, в меньшей степени, в вентральной тегментарной области (VTA). Анализ литературных данных и наши собственные результаты свидетельствуют о присутствии МКР3 и МКР4, а также AGRP-иммунопозитивных отростков в области Rn и в VTA, что свидетельствует об участии меланокортиновой системы в регуляции функциональной активности серотонинергических нейронов мозга. Известно, что серотонин вовлечен в регуляцию различных областей мозга, в частности гипоталамических ядер, а при ожирении в гипоталамусе наблюдается дефицит серотонина. Однако не известно, каково его участие в регуляции нейронов АРК и влиянии на меланокортиновую систему гипоталамуса.

У мышей *Agouti yellow* (Ay/a) на фоне развития меланокортинового ожирения наблюдается уменьшение экспрессии AGRP в гипоталамусе и его уровня в структурах среднего мозга, что сопровождалось активацией систем биосинтеза дофамина и свидетельствует о тормозном эффекте AGRP на дофаминергические нейроны.

Цель настоящего исследования — оценить уровень экспрессии триптофангидроксилазы — фермента биосинтеза серотонина у мышей Ay/a при ожирении и выяснить возможность прямого влияния серотонина на нейроны, продуцирующие меланокортиновые пептиды.

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РНФ № 16–15–10388

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ CART-ПЕПТИДА КАК НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ФАКТОРА

Михрина А. Л.¹, Квитковская В. А.¹, Шевцов М. А.², Романова И. В.¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,

²Институт цитологии Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nastya_mihrina@mail.ru

Известно, что CART-пептид (cocaine and amphetamine regulated transcript/peptide) широко экспрессируется в нейронах различных областей мозга. Наибольшая плотность этого пептида отмечается в гипоталамусе, в частности в нейросекреторных супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, а также в аркуатном ядре. Показано, что CART-пептид вовлечен в регуляцию пищевого поведения, стрессорного ответа. Ранее было показано существование морфофункциональных взаимосвязей между CART-пептидом и дофаминергическими нейронами мозга, а также участие CART-пептида в компенсаторных механизмах мозга при патологии дофаминергической nigrostriatной системы (Романова и др., 2012; Mao et al., 2012). Показано, что в ходе пренатального развития млекопитающих CART-пептид выявляется одним из первых пептидов на стадии E10, что, по-видимому, может указывать на его роль как морфогенетического фактора. Показано, что у крыс после ишемического инсульта введение CART-пептида стимулирует увеличение BDNF и нейрогенеза (Luo Y., et al., 2013), а также его участие в регуляции дыхательной цепи в клетке.

Цель настоящего исследования — оценить уровень CART-пептида в зоне поражения после фокальной ишемии. С помощью иммуногистохимии (биотин-стрептавидиновый метод) на фронтальных срезах мозга через 1 ч после фокальной ишемии у крыс в гипоталамусе выявлено значительное увеличение CART-иммунопозитивных структур, которые располагались тяжами, формируя своеобразные “бутоны”. Полученные результаты обсуждаются в связи с протективными свойствами CART-пептида и его участием в репаративных процессах после поражающих воздействий, что, очевидно, является проявлением его морфогенетической функции в раннем онтогенезе.

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15–04–06231.

НО-ЕРГИЧЕСКИЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ КРЫС В ОНТОГЕНЕЗЕ

Моисеев К. Ю., Каткова Е. В.

Ярославский государственный медицинский университет,
Ярославль, email mpt@yuma.ac.ru

НО является одним из важнейших медиаторов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия в нервной, иммунной и эндокринной системе. В отличие от симпатических узлов, подавляющее большинство симпатических преганглионар-

ных нейронов млекопитающих содержит NO-синтазу (NOS), которая, при этом, солокализована с ферментом синтеза ацетилхолина — холинацетилтрансферазой (ХАТ).

Целью исследования явилось выявление симпатических нейронов, иммунореактивных к NOS и ХАТ у крыс разного возраста при помощи иммуногистохимических методов с использованием двойного мечения антителами. Исследованию подвергались симпатические узлы и Th2 сегмент спинного мозга крыс разного возраста (новорожденные, 10-, 20-, 30-, 60-, 180-суточные и трехлетние). Эксперименты проводились с соблюдением основных биоэтических правил.

Результаты показали, что во всех возрастных группах NOS-позитивные нейроны отсутствуют в симпатических узлах. В спинном мозге NOS выявлялась в боковых рогах с момента рождения у всех животных. Тем не менее, у новорожденных животных все нейроны в основном ядре *nucl.II_p* являлись NOS-позитивными, небольшая часть нейронов при этом являлась ХАТ-негативными. В течение первого месяца жизни доля NOS-иммунопозитивных нейронов существенно уменьшается, а ХАТ-положительных, наоборот, увеличивается. У одномесячных крысят 30–35 % преганглионарных симпатических спинномозговых нейронов являются NOS-иммунонегативными. Эта доля остается в последствие почти неизменной, незначительно уменьшаясь у старых животных до 20–25 %.

Таким образом, в раннем постнатальном онтогенезе наблюдается возрастное изменение NO-ергической симпатической передачи, проявляющееся в снижении числа симпатических преганглионарных нейронов, экспрессирующих NOS.

Работа поддержана РФФИ, грант 16-04-00538.

НОВЫЙ ПЕПТИД-АГОНИСТ PAR1 ДЕМОНСТРИРУЕТ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОЙ ИШЕМИИ

Молчанова Т.А.¹, Киселева Е.В.³, Сидорова М.В.⁴, Горбачева Л.Р.^{1,2}

¹*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,*

²*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва,*

³*Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН,*

⁴*Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, e-mail: tatiana.molchanova2012@yandex.ru*

Нарушение мозгового кровообращения в результате тромбирования сосудов является одной из основных причин ишемического повреждения мозговой ткани и последующей мозговой дисфункции. Рецепторы, активируемые протеазами, (ПАР) опосредуют влияние сериновых протеаз гемостаза активированного протеина С (АРС) и тромбина на клеточные процессы, такие как апоптоз, воспаление, пролиферацию и др. При этом было обнаружено разнонаправленное действие тромбина и АРС. Активация ПАР может осуществляться посредством пептидов, последовательность которых соответствует «привязанному» лиганду, образуемому при

расщеплении рецептора протеазой.

Целью нашей работы было исследовать особенности влияния нового синтетического пептида-агониста ПАР1 (NPNDKYEPF-амид)—аналога привязанного лиганда, высвобождаемого APC—на развитие повреждения мозга при фокальной фотоиндуцированной ишемии у крыс.

Эксперименты были выполнены на беспородных крысах-самцах. Моделирование инсульта осуществляли с помощью фототромбоза сосудов сенсомоторной коры.

Согласно данным МРТ, через 24 часа после фотоиндуцированной ишемии мозга (фототромбоза) внутрижелудочковое введение синтетического пептида-агониста ПАР1—функционального аналога APC—уменьшает отёк мозга на 8,4 % и возвращает объем полушария к таковому у интактной группы. Также пептид на 40 % уменьшал объем поражения мозга относительно введения физраствора. Используемая модель ишемии приводила к развитию неврологического дефицита через сутки после повреждения, сенсомоторная реакция животных при этом составила 6 баллов по 12-балльной шкале. Центральное введение пептида приводило к стабилизации неврологического статуса животных после ишемии, повышая результаты сенсомоторного теста до 10 ± 1 баллов. Иммуногистохимическое исследование срезов мозга показало, что ишемия приводила к развитию апоптоза клеток мозга в области пенумбры, в то время как введение пептида приводило к достоверному уменьшению доли апоптотических клеток на 40 %. Таким образом, впервые показано нейропротекторное действие нового пептида—агониста ПАР в модели фототромбоза, что позволяет рассматривать данный пептид как основу для синтеза нового класса препаратов постинсультной терапии

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ НА ФОНЕ ДЕПРИВАЦИИ И ОТДАЧИ СНА

Морина И. Ю., Ватаев С. И., Кузик В. В., Сурженко Д. М.

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

Изучение состояния гипоталамических вазопрессинергических (ВП-ергических) структур позволяет оценить реакцию организма на влияние стрессирующих факторов. Целью исследования являлось изучение состояния паравентрикулярного (ПВЯ), супраоптического (СОЯ) и супрахиазматического (СХЯ) ядер гипоталамуса, а также срединного возвышения (СВ) у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) на фоне 3-часового лишения (депривации) сна на малой площадке (ДС) и через 3 ч восстановления (отдачи) после такого рода депривации (ОС). Крыс контрольной группы не лишали сна, но высаживали на малые площадки на 20 мин.

На замороженных срезах мозга толщиной 10 мкм проводили с помощью биотин-стрептовидинового метода с использованием вторичных антител mouse-antiVP 1:1000 (Sigma) иммуногистохимическую реакцию на выявление ВП-ергических

структур. Измеряли (в условных единицах — у.е.) оптическую плотность иммунореактивного материала в клетках ПВЯ, СОЯ, СХЯ и волокнах СВ. Результаты представляли как среднее арифметическое + стандартное отклонение. Различия количественных показателей между сравниваемыми группами животных считали достоверными при $p < 0.05$.

Установлено, что при ДС содержание ВП в клетках ПВЯ ($0,179 \pm 0,008$ у.е.) достоверно повышалось, по сравнению с контролем ($0,158 \pm 0,006$), 3-часовая ОС снижала количество ВП в клетках ПВЯ до уровня контрольных показателей ($0,158 \pm 0,003$). В клетках СОЯ ДС активизировала процессы выведения нейрогормона, о чём свидетельствовало достоверное уменьшение оптической плотности ВП с $0,142 \pm 0,002$ у.е. в контроле до $0,092 \pm 0,015$, а ОС активизировала процесс накопления ВП в клетках СОЯ (оптическая плотность иммунореактивного материала повышалась до $0,137 \pm 0,008$ у.е.). В клетках СХЯ количество ВП при ДС ($0,069 \pm 0,008$ у.е.) достоверно уменьшалось по сравнению с контролем ($0,103 \pm 0,005$), а после ОС наблюдалось повышение содержания ВП ($0,087 \pm 0,003$), но не до уровня контрольных показателей. В волокнах СВ, в которых оптическая плотность иммунореактивного материала составляла в контроле $0,114 \pm 0,007$ у.е., на фоне ДС происходило уменьшение количества ВП до уровня $0,039 \pm 0,016$ у.е. После ОС содержание ВП в волокнах не восстанавливалось, оставаясь на таком же низком уровне.

Таким образом, ДС вызывала у крыс линии КМ реакцию ВП-ергических структур гипоталамуса, активируя процессы синтеза и выведения нейрогормона. ОС в течение 3-х часов способствовала восстановлению состояния этих структур. В целом изменения морфо-функционального состояния ВП-иммунореактивных структур гипоталамуса в ответ на ДС свидетельствуют об активном их участии в процессе обеспечения адаптивных реакций животных при стрессе, вызванном лишением сна.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУРАХ ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ ПОСЛЕ АУДИОГЕННОГО СУДОРОЖНОГО ПРИПАДКА

Морина И. Ю., Ватаев С. И., Кузик В. В.

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

Проведена оценка морфо-функционального состояния вазопрессинергических (ВП-ергических) структур супраоптического (СОЯ) и паравентрикулярного (ПВЯ) ядер гипоталамуса и срединного возвышения (СВ) через 3 и 24 ч после генерализованного аудиогенного судорожного припадка.

Исследования выполнены на крысах линии Крушинского-Молодкиной (КМ), у которых воздействием интенсивного звукового раздражителя (синусоидальный тон частотой 8 кГц интенсивностью 90 дБ) вызывали однократный генерализованный клонико-тонический судорожный припадок. Контрольных животных также подвергали действию звука (синусоидальный тон частотой 2 кГц интенсивностью

90 дБ), не вызывавшего аудиогенных судорог. Взятие мозга для морфологических исследований проводили через 3 и 24 ч после звукового воздействия.

На замороженных фронтальных серийных срезах мозга толщиной 10 мкм проводили иммуногистохимическую реакцию на выявление ВП-эргических структур гипоталамуса с помощью биотин-стрептовидинового метода при использовании вторичных антител mouse-antiVP 1:1000 (Sigma). Измеряли оптическую плотность (в условных единицах — у.е.) иммунореактивного материала в СОЯ, ПВЯ и СВ. Результаты представляли как среднее арифметическое + стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента.

Установлено, что через 3 ч после аудиогенного судорожного припадка содержание вазопрессина (ВП) в клетках СОЯ достоверно ($p < 0.05$) снижалось с $0,150 \pm 0,010$ до $0,118 \pm 0,009$ у.е., а в клетках ПВЯ — с $0,200 \pm 0,020$ до $0,053 \pm 0,006$ у.е. В волокнах СВ количество ВП также достоверно ($p < 0.05$) уменьшалось (с $0,106 \pm 0,003$ до $0,058 \pm 0,002$ у.е.). Через 24 ч после припадка количество ВП в клетках СОЯ и ПВЯ восстанавливалось, приближаясь к контрольному уровню ($0,127 \pm 0,005$ и $0,136 \pm 0,002$ у.е., соответственно), что, наиболее вероятно, происходило в следствие активации процессов синтеза гормона. В волокнах СВ подобного восстановления не наблюдалось и количество иммунореактивного материала ($0,056 \pm 0,010$ у.е.) оставалось сниженным.

Можно констатировать, что генерализованный клонико-тонический судорожный припадок первоначально вызывает увеличение выведения ВП из СОЯ и ПВЯ. Через 24 ч после такого рода судорожных приступов в данных гипоталамических нейро-секреторных центрах отмечается активация процессов синтеза этого нейрогормона.

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИЯНИЯ ГИДРОКОРТИЗОНА, ВВЕДЕННОГО В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ДОЗЕ, НА ЯЗВООБРАЗОВАНИЕ В ЖЕЛУДКЕ КРЫС ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЕГО ДЕЙСТВИЯ И ВИДА УЛЬЦЕРОГЕННОГО СТИМУЛА

Морозова О. Ю., Багаева Т. Р., Пунин Ю. М., Судалина М. Н., Филаретова Л. П.

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olga_morozova_68@mail.ru*

Экспериментальные исследования, проведенные в нашей лаборатории, показали, что однократное введение дексаметазона в одной и той же дозе может оказывать как гастропротективный, так и ulcerогенный эффект, при этом характер эффекта зависит от продолжительности действия гормона. Цель настоящей работы заключалась в исследовании эффекта гидрокортизона, введенного в фармакологической дозе, на образование эрозий в слизистой оболочке желудка (СОЖ) в зависимости от продолжительности действия гормона и вида ulcerогенного воздействия. Образование эрозий в желудке индуцировали индометацином (35 мг/кг) или иммобилизацией (при температуре 10 °С, 3 ч) у самцов крыс, предварительно голодавших 24 ч. Гидрокортизон вводили однократно в дозе 300 мг/кг (2,5 % суспензия, внутривенно) в разные сроки до предъявления ulcerогенного стимула. Контрольным крысам вводили физиологический раствор. Через 4 ч после введения индометацина

или через 3 ч после начала иммобилизации крыс декапитировали, оценивали площадь эрозий в СОЖ, уровень кортикостерона и глюкозы в крови, массу тела, тимуса, надпочечников и селезенки. Гидрокортизон приводил к уменьшению образования эрозий, индуцированных индометацином, в случае его введения как за 1 ч, так и за 3 ч до инъекции индометацина. Однако, гастропротективный эффект гидрокортизона исчезал при его введении за 24 ч до индометацина. На 3-й и 5-й дни после введения гормона наблюдалась тенденция к постепенному увеличению площади эрозий по сравнению с таковой в контрольной группе, а на 7-й день происходило статистически достоверное усугубление площади индометацин-индуцированных эрозий. В условиях иммобилизационной ulcerогенной модели введение гидрокортизона приводило к проявлению гастропротективного эффекта только в случае его введения за 3 ч до начала иммобилизации. При введении гидрокортизона за 24 ч до иммобилизации уже не наблюдалось гастропротективного эффекта гормона. Таким образом, однократное введение гидрокортизона в одной и той же фармакологической дозе может оказывать как гастропротективное, так и ulcerогенное влияние, при этом характер эффекта зависит от продолжительности действия гормона и вида ulcerогенного стимула.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-15-00790.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *TAS1R3* НА ГЛЮКОЗУ КРОВИ И ОБЪЕМ ЖИРОВОГО ДЕПО У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6J

Муровец В. О., Созонтов Е. А., Андреева Ю. В., Золотарев В. А.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mourovets@mail.ru*

Белок T1R3 является молекулярным рецептором веществ со сладким вкусом. Помимо ротовой полости и кишечника он экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы, а также адипоцитах. Ранее нами (Муровец и др., 2014; 2016; Murovets et. al, 2015) было показано, что делеция гена *Tas1r3*, кодирующего T1R3, нарушает толерантность к глюкозе, усиливает резистентность к инсулину и понижает уровень глюкозы крови при голодании, а T1R3 вовлечены в регуляцию эндогенной продукции глюкозы и обмена жиров.

Эксперименты проведены на самцах мышей двух инбредных линий, C57BL/6J (дикий тип) и выведенной на ее основе линии с делецией *Tas1r3*, C57BL/6J—*Tas1r3^{tm1Rfin}* (*Tas1r3*^{-/-}; дар Dr. R.F. Margolskee, Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA, USA). Животные содержались на стандартной нормокалорийной диете (корм ПК-120, 67 % углеводы, 19 % белки и 3 % жиры, 13000 кДж; ООО «Мэст», Москва). В тесте на толерантность глюкоза (2 г/кг) вводилась посредством гаважа не голодавшим животным. Уровень глюкозы определяли в пробах крови из сосудов хвоста глюкометром One Touch® Ultra™ (LifeScan, Inc., USA). Объем тела, массу печени, висцерального и соматического жира определяли после эвтаназии. По сравнению с контрольной линией, мыши *Tas1r3*^{-/-} демонстрировали выраженное нарушение толерантности к глюкозе. Также, они имели меньший индекс массы тела

при большей массе тела и, соответственно, большую относительную и абсолютную массу жира (как всей изымаемой массы жира, так и висцерального и соматического жирового депо по отдельности). Соотношение висцерального и соматического депо при этом несколько различалось между генотипами. Мыши дикого типа, напротив, имели большую массу печени (относительную и абсолютную).

Полученные данные указывают на то, что T1R3-опосредованная глюкорцепция влияет не только на скорость усвоения глюкозы, но и на процессы накопления жира. При этом экспрессия T1R3 препятствует увеличению массы жировой ткани.

Исследование поддержано грантом РФФИ 15-04-08671.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ДЕЗАМИНО-ВАЗОТОЦИНА ПРИ ВОДНОМ ДИУРЕЗЕ И АНТИДИУРЕЗЕ

Мусина Ю. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: musina-yuliya@inbox.ru*

Синтезированный аналог вазотоцина дезамино-вазотоксин (дАВТ) обладает антидиуретическим и натрийуретическим действием. Ранее было показано, что при дефиците воды в организме данные эффекты снижаются. Цель работы — сравнение действия дАВТ при обычном водном режиме, водном диурезе и антидиурезе, вызванном введением аргинин-вазопрессина (АВП). Опыты выполнены на самцах крыс линии Wistar с массой тела 260–330 г; дАВТ вводили в дозе 1.0 мкг/кг внутримышечно при обычном водном режиме, на фоне 5 % водной нагрузки (вода 50 мл/кг через зонд в желудок), а также на фоне внутримышечной инъекции АВП в дозе 0.5 мкг/кг. Пробы мочи собирали 2 ч. Кровь забирали из сосудов шеи под зоветиловым наркозом в конце эксперимента. Осмоляльность мочи и сыворотки крови определяли на микроосмометре «Advanced Instruments 3300» (США), концентрацию натрия в моче — на фотометре «Sherwood-420» (Великобритания). Данные представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения групп использовали непарный критерий Стьюдента. При введении дАВТ диурез за 2 ч возрос с 3.1 ± 0.5 до 12 ± 1 мл/кг, реабсорбция осмотически свободной воды увеличилась с 11 ± 1 до 28 ± 1 мл/кг, а выведение ионов натрия — с 0.09 ± 0.02 до 3.4 ± 0.2 ммоль/кг. На фоне водной нагрузки инъекция дАВТ привела к более выраженному росту диуреза (20 ± 1 мл/кг, $p < 0.05$), реабсорбции осмотически свободной воды (36 ± 1 мл/кг, $p < 0.05$) и экскреции ионов натрия (5.1 ± 0.2 ммоль/кг, $p < 0.05$). При действии дАВТ в условиях антидиуреза, вызванного инъекцией АВП, показатели диуреза (12 ± 1 мл/кг, $p > 0.05$), реабсорбции осмотически свободной воды (26 ± 1 мл/кг, $p > 0.05$) и экскреции ионов натрия (3.7 ± 0.2 ммоль/кг, $p > 0.05$) значительно не отличались от эффекта дАВТ при обычном режиме. Таким образом, при избытке воды в организме антидиуретический и натрийуретический эффекты дАВТ усиливаются. АВП не препятствует действию дАВТ на транспорт натрия и воды в почке.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-04-00990, программой Президиума РАН № 1.19П и средствами госбюджета по госзаданию № з.р. 01201351572.

РОЛЬ ASIC КАНАЛОВ В ЭФФЕКТАХ СЕРОВОДОРОДА НА АКТИВНОСТЬ В ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Мустафина А. Н.¹, Королёва К. С.^{1,2}, Гиниатуллин Р. А.^{1,2}, Ситдикова Г. Ф.¹

¹Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, ИФМуБ,
Казань, Россия, e-mail: al-must@yandex.ru;

²Восточный Университет Финляндии, институт им. А. И. Вертанина
Куопио, Финляндия

ASIC каналы—каналы чувствительные к увеличению концентрации внеклеточных протонов (pH). Различные исследования показывают, что ASIC каналы участвуют в различных патологических процессах нервной системы, таких как ишемия, инсульт, эпилепсия, мигрень и др. Эти каналы также были обнаружены и в тригеминальных нейронах, передающих ноцицептивные сигналы от периферии в ЦНС. Кроме того, известно участие газомедиатора, сероводорода (H₂S), в ноцицепции. Целью данной работы является исследование роли ASIC каналов в эффектах H₂S в тригеминальной системе.

Была использована методика регистрации patch clamp в конфигурации whole-cell от изолированных нейронов и регистрация электрической активности от периферического отростка тригеминального нерва. Активация ASIC каналов осуществлялась за счет снижения pH базового раствора. В качестве донора H₂S использовали NaHS.

Аппликация донора H₂S приводит к увеличению активности в тригеминальной системе—происходит достоверное увеличение частоты потенциалов действия во время регистрации от периферического нерва от $0,57 \pm 0,15 \text{ s}^{-1}$ до $1,317 \pm 0,13 \text{ s}^{-1}$ (увеличение на 131 %) ($n = 5$, $p < 0,05$).

Снижение pH во внеклеточном растворе приводило к усилению частоты спайкования тригеминального нерва с $0,31 \pm 0,05 \text{ s}^{-1}$ до $1,33 \pm 0,27 \text{ s}^{-1}$ к пятой минуте ($n = 4$, $p < 0,05$), после чего частота спайкования снижалась от $1,51 \pm 0,44 \text{ s}^{-1}$ до $0,895 \pm 0,17 \text{ s}^{-1}$ что указывает на активацию ASIC каналов в окончаниях тригеминального нерва. Последующая аппликация донора H₂S в условиях pH=5,4 приводила к увеличению частоты ПД от $0,895 \pm 0,17 \text{ s}^{-1}$ до $1,4 \pm 0,23$ (на 66 %) и что является менее выраженным, чем в контрольных условиях. Было предположено, участие ASIC каналов в активирующем действии NaHS. Действительно, при регистрации ASIC-токов в изолированных тригеминальных нейронах, было показано, что NaHS вызывает повышение их амплитуды.

Таким образом, в ходе экспериментов было показано участие ASIC каналов в усилении активности тригеминального нерва при действии H₂S.

Работа поддержана РФФ № 14–15–000618.

ЛОНГИТУДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНОГО ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТНОГО СОСТАВА И СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

Нагорнова Ж. В., Шемякина Н. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской
академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, nagornova_zh@mail.ru*

Одним из нерешенных вопросов при анализе формирования и созревания биоэлектрической активности мозга является вопрос о соотношении изменений спектральной мощности и частотного состава ЭЭГ, что приводит к противоречивым результатам при рассмотрении возрастных изменений абсолютной/относительной мощности ЭЭГ. Цель исследования — оценка лонгитюдных изменений показателей спектральной мощности и частотного состава ЭЭГ детей, проживающих на Севере России. У детей-северян школьного возраста ЭЭГ регистрировали ежегодно в состоянии спокойного бодрствования. Из общей группы детей были выбраны те, у кого были записи ЭЭГ с 8 до 17 лет (9 девочек, 6 мальчиков). Для каждой ЭЭГ оценивали частотный состав с шагом в 1Гц. Изменения мощности анализировали в дельта, тета, альфа1,2, бета1,2 диапазонах ЭЭГ. Были выделены 4 типа относительно устойчивой частотной структуры ЭЭГ: быстрый синхронный, полиморфный синхронный, полиморфный десинхронный и медленный синхронный типы. Данные типы характеризовались общими и специфическими возрастными изменениями частотного состава и спектральной мощности ЭЭГ. Общей характеристикой было уменьшение процента медленных частот и мощности ЭЭГ в дельта-диапазоне. Начиная с тета диапазона, выделенные типы ЭЭГ характеризовались различными изменениями мощности ЭЭГ с возрастом. В быстром синхронном типе ЭЭГ мощность ЭЭГ в тета и альфа1 диапазонах уменьшалась с возрастом, мощность ЭЭГ в альфа2 диапазоне увеличивалась в затылочных и теменных областях. Полиморфный синхронный тип характеризовался увеличением мощности в альфа1 и альфа2 диапазонах с региональными особенностями. Мощность ЭЭГ в полиморфном десинхронном типе уменьшалась во всех диапазонах. Для медленного синхронного типа характерно увеличение с возрастом мощности в альфа1 диапазоне. Была продемонстрирована взаимосвязь частотных и спектральных изменений ЭЭГ с возрастом и прогностическая ценность анализа частотного состава ЭЭГ для оценки возрастного развития.

Поддержано Программой Президиума РАН 1.15П

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ГЕНОВ—РОЛЬ В РАЗВИТИИ, АДАПТАЦИИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Наливаева Н. Н.^{1,2}

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

²*School of Biomedical Sciences, Faculty of Biological Sciences, University of Leeds,
Leeds, UK; e-mail: n.n.nalivaeva@leeds.ac.uk*

Изучение механизмов, регулирующих экспрессию генов в ходе развития и адаптации организмов к постоянно меняющимся условиям обитания, является фундаментально важным как для понимания процессов фило- и онтогенеза, так и для создания терапевтических средств. Особое внимание в последние годы уделяется эпигенетической регуляции, в том числе в нервной ткани, которая включает в себя модификации ДНК и гистонов, приводящие к реорганизации хроматина и активации или репрессии генов. В этих процессах важная роль принадлежит гистондеацетилазам (HDAC), которые контролируют компактизацию хроматина и репрессию генов. Показано, что HDAC ингибиторы при определенных патологиях приводят к улучшению нейрональных функций и нейропротекции. Под их влиянием происходит декомпактизация хроматина на разных участках хромосом, делая промоторы генов доступными для связывания с разными транскрипционными факторами. К числу таких факторов относятся продукты протеолитического расщепления сложных трансмембранных белков Notch и APP (белок предшественник амилоидного пептида) под действием сложного ферментативного комплекса, называемого γ -секретазой. Образующиеся при этом внутриклеточные фрагменты данных белков, называемые, соответственно, NICD и AICD, играют важную роль в регуляции процессов развития организма и мозга. При расщеплении APP также образуется амилоидный пептид A β , избыточное накопление которого в ткани мозга лежит в основе патогенеза болезни Альцгеймера (БА). Разработка ингибиторов γ -секретаз для лечения БА пока не дала желаемых результатов вследствие нарушения многих систем, регулируемых Notch. В связи с этим, поиск и создание терапевтических средств для лечения БА требует более детального изучения роли APP и продуктов его расщепления в развитии и функционировании нервной ткани, а также в регуляции нейрональных генов, включая амилоид-деградирующие ферменты и транспортные белки, к числу которых относятся нейропептидаза неприлизин и мультифункциональный белок транстиретин.

Выполнено при частичной поддержке РФФИ (16-04-00694), госбюджета (01201351571) и ARUK Network (Yorkshire Branch).

**ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРИОРИТЕТНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ
И УЧАСТИЕ В РАБОТЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ОБЩЕСТВ**

Наливаева Н. Н.^{1,2}, Тернер Э. Дж.²

*¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия,*

*²School of Biomedical Sciences, Faculty of Biological Sciences, University of Leeds,
Leeds, UK; e-mail: n.n.nalivaeva@leeds.ac.uk*

В результате интенсификации научных исследований во всем мире растет число изданий, публикующих их результаты. Только в области биологии и медицины сейчас насчитывается около 2500 научных журналов. Традиционные печатные издания неуклонно уступают место электронным, а число журналов, публикация в которых не требует оплаты издательских расходов, постоянно снижается. Частота цитируемости статей, определяющая импакт-фактор научных журналов и их рейтинг, является основным условием публикательности научных результатов и редакционные коллегии постоянно повышают требования к качеству манускриптов, их методической оснащенности и новизне представляемых данных. Импакт-фактор журналов, в которых ученые публикуют свои работы, является определяющим при рассмотрении заявок на гранты и трудоустройство. Все большее число научных статей публикуется большими коллективами авторов из разных научных учреждений и стран. Для этого важным фактором является развитие научных контактов и сотрудничества на национальном и международном уровнях, а также получение соответствующего финансирования. Этому способствует наличие большого числа специализированных научных обществ. Многие из них имеют хорошо развитую систему поддержки ученых, позволяющую им участвовать в научных конференциях, подавать заявки на их организацию, посещать ведущие лаборатории мира, а также публиковать статьи в специализированных изданиях. К их числу относится Международное нейрохимическое общество (ISN) и принадлежащий ему Journal of Neurochemistry, который скоро будет отмечать свое 60-летие. Эти события, а также 40-летие Европейского нейрохимического общества (ESN) будут широко отмечаться на общем собрании ISN/ESN в Париже в августе 2017 г. Им также будет посвящен специальный выпуск Journal of Neurochemistry. Как организовать научное исследование, чтобы его результаты стали конкурентноспособными, а подготовленная на их основе статья была принята для публикации в журнале с высоким импакт-фактором? Стоит ли и как стать членом международного научного общества? Об этом и многих других вопросах научной этики, плагиаризма, манипуляции с научными данными, транспарентности научных исследований пойдет разговор на данном круглом столе.

СИСТЕМНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЗАКОНА ДИССОЛЮЦИИ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Д.Х. ДЖЕКСОНА В АСПЕКТЕ ЛЕЧЕБНО- РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЭФФЕКТА ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДЕРЕЦЕПЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Нарышкин А. Г.^{1,2}, Горелик А. Л.^{1,2}, Егоров А. Ю.²

¹*Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический
институт им. В. М. Бехтерева МЗ России,*

²*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
naryshkin56@mail.ru*

По представлениям П. К. Анохина в физиологической системе выделяются три основных звена: 1) блок афферентного синтеза, 2) блок принятия решения, 3) акцептор действия. При этом системообразующим является блок афферентного синтеза. Мы предположили, что проявления патологии головного мозга объясняются формированием патологической функциональной системы (ПФС), которая как и физиологическая функциональная система (ФФС) состоит также из трех описанных блоков. Современные теоретические представления о заболеваниях головного мозга не принимают в расчет блок афферентного синтеза ПФС и не учитывают возможность воздействовать на него с целью достижения лечебного эффекта. Согласно закону диссолюции Д. Х. Джексона при патологии ЦНС сформированная ПФС приобретает более примитивные свойства в фило- и онтогенетическом плане. Сказанное, по нашему мнению, относится, как к ее центральным звеньям, так и блоку афферентного синтеза. В онтогенетическом и филогенетическом отношениях наиболее ранней является вестибулярная афферентация, имеющая прямое отношение к гравитационной чувствительности. Следовательно, в процессах сенсорного синтеза при патологии головного мозга она должна приобретать ведущее значение. Именно этим мы объясняем эффективность вестибулярной дерецепции (ВД) при патологии головного мозга. Механизм вестибулярной дерецепции в отличие от всех других современных методов лечения заключается в том, что мозг «самостоятельно выбирает» тактику компенсации в зависимости от интрацеребральных отношений сложившихся при той или иной патологии.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА p53 p16INK4A-ALPHA НА НЕЙРОГЕНЕЗ В ГИППОКАМПЕ КРЫС С ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТЬЮ

Наслузова Е. В., Глазова М. В., Черниговская Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, e-mail: chern755@mail.ru*

На сегодняшний день показано, что белок p53 не только является проапоптозным, но также участвует в регуляции клеточного цикла, пролиферации и дифферен-

цировке клеток разных типов, включая нейроны. Известно, что эпилепсия может приводить к нейродегенеративным последствиям. Несмотря на это, ряд исследований продемонстрировал, что эпилептическая судорожная активность сопровождается повышенным уровнем клеточной пролиферации. Представленная работа посвящена исследованию влияния pifithrin-alpha, химического ингибитора p53, на нейрогенез в гиппокампе в экспериментах *in vivo* на крысах линии Крушинского-Молодкиной, характеризующейся повышенной судорожной готовностью. С помощью иммунофлюоресцентного мечення BrdU-позитивных клеток нами было продемонстрировано, что четырехкратные аудиогенные судорожные припадки не влияют на уровень пролиферации в субвентрикулярной зоне, но усиливают клеточную пролиферацию в субгранулярной зоне. С помощью двойного иммунофлюоресцентного мечення на BrdU/NeuN или BrdU/GFAP нами было продемонстрировано, что большая часть клеток, образованных в субгранулярной зоне гиппокампа взрослых крыс, дифференцируется в зрелые нейроны, при этом повторяющиеся судорожные припадки ускоряют созревание нейронов. Как в контрольных, так и в экспериментальных группах наблюдается aberrantная миграция новообразованных нейронов в хилус и молекулярный слой поля СА3 гиппокампа. Введение блокатора p53 pifithrin-alpha усиливает клеточную пролиферацию как в субгранулярной, так и в субвентрикулярной зоне гиппокампа, а также способствует миграции новообразованных клеток в хилус и поле СА3 гиппокампа, при этом не влияя на направленность дифференцировки новообразованных клеток в нейроны и/или глиоциты.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ 16-04-00681, 16-04-00777.

ЭВОЛЮЦИОННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ—60 ЛЕТ СПУСТЯ

Наточин Ю. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: natochin1@mail.ru*

Истоки эволюционной физиологии имеются в трудах Э. Геккеля, А. Дорна и др. Термин «эволюционная физиология» предложил А. Н. Северцовым в 1914 г. В начале XX в. К. Люкас, Л. А. Орбели, Х. С. Коштыянец, Е. М. Крепс опубликовали обобщения по проблемам эволюционной физиологии.

В 1956 г. Л. А. Орбели сформулировал принципы, методы и задачи этой науки, в настоящем докладе обсуждены некоторые проблемы, возникшие за последующие 60 лет развития эволюционной физиологии. К методам, упомянутым Л. А. Орбели (сравнительно-физиологический, онтогенетический, клинический, денервация), можно добавить палеофизиологический, эколого-физиологический, анализ реакция на действие токсических агентов, молекулярной биологии, физиологической генетики. К задачам эволюционной физиологии Л. А. Орбели относил изучение эволюции функций и функциональной эволюции. Однако есть еще одна задача, обозначенная нами как физиологическая эволюция — происхождение жизни и возникновения физиологических функций протоклеток, обоснована гипотеза о среде возникновения

жизни, физико-химических факторах появления протоклеток, эволюции их функций, адаптации к водоемам различной солености. Сформулированы закономерности эволюции функций на разных уровнях организации водно-солевого гомеостаза, обсуждается значение коэволюции физиологических систем.

Задача изучения функциональной эволюции поставлена Л. А. Орбели, но ее содержание требовало раскрытия. Функциональная эволюция должна дать ответ на вопрос не как шла эволюция, а что служит ее фундаментом. Эта проблема включает выяснение физико-химических факторов, предопределивших физиологические основы функций, их эволюции, взаимосвязь функциональных систем организма как основы эволюции, воссоздание физиологической целостности, принципы и механизмы адаптации, возникновения интеллекта, человека. Обсуждается вопрос о сходстве общих принципов эволюции биологических, технических и информационных систем.

Работа поддержана программой Президиума РАН № 1.19П.

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Недовесова С. А.¹, Трофимович Е. М.², Айзман Р. И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»,

²ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора,
Новосибирск, Россия, e-mail: aizman.roman@yandex.ru

Целью исследования было изучение влияния длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием ионов кальция и магния на водо- и ионорегуляторную функцию почек крыс.

Работа была выполнена на взрослых крысах самцах линии Wistar, 3-х групп: контрольной (К) (уровень Ca^{+2} —10 мг/дм³ и Mg^{+2} —5 мг/дм³), и экспериментальных Э1 (Ca^{+2} —120 мг/дм³) и Э2 (Mg^{+2} —60 мг/дм³). На 4 месяце потребления воды в обменных клетках производили сбор фоновых проб мочи в течение 4-х часов и за 3 часа после введения 5 % водной нагрузки. В собранных образцах определяли объем мочи, концентрацию макроэлементов (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2}) мочевины, осмолярность, а также концентрацию этих катионов и гормонов в плазме крови. Общепринятыми методами рассчитывали водо- и ионовыделительную функции почек.

Показано, что в обеих экспериментальных группах проявлялись изменения осморегулирующей функции почек по сравнению с контрольной, заключающиеся в снижении диуреза за счет повышения реабсорбции жидкости, увеличении осмолярности мочи, увеличении экскреции с мочой кальция и снижении калийуреза и магнийуреза. Выведение натрия, мочевины практически не отличалось между группами. Питьевая вода в группе Э2 вызывала более существенные изменения почечной функции, чем вода группы Э1. После водной нагрузки отличия в почечной реакции между группами не были выражены, что указывает на уменьшение уровня напряжения осмо- и ионорегулирующих механизмов после гидратации. Концентрация

описанных макроэлементов в плазме не различалась между группами, а содержание основных гормонов стресса (кортизола, тироксина, трийодтиронина) к концу наблюдения была достоверно выше, чем в группе К, что, вероятно, свидетельствовало о проявлении стрессовой реакции на потребляемую питьевую воду.

Указанные данные имеет большое практическое значение для обоснования влияния жесткой питьевой воды с повышенным содержанием Ca^{+2} и Mg^{+2} на функцию почек.

ПУЛЬСОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МЫШЕЧНЫХ СТРУКТУР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЧЕЛОВЕКА

Нестеров В. П., Бурдыгин А. И., Нестеров С. В.

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

В процессе естественного старения организма человека ухудшается функциональное состояние мышечных структур его сердечно-сосудистой системы (ССС). Усиливающееся в мире воздействие негативных психоэмоциональных и экологических факторов увеличивает риск более раннего возникновения заболеваний ССС. Это определяет актуальность разработки средств ранней диагностики ССС и, в частности, неинвазивного изучения функционального состояния кардиомиоцитов (КМ) и гладкомышечных клеток (ГМК) стенок артериальных сосудов, сокращения которых обеспечивают кровоснабжение органов и тканей у человека. Нами обследовано более 100 практически здоровых добровольцев в возрасте 18–82 лет. Использовали двухканальный пьезопульсометр, изготовленный в ООО «ВАСА-ПУЛЬС» (г. Санкт-Петербург) на основе нашей разработки (патенты РФ на изобретение), который, как показали клинические испытания, адекватно отражает функциональные свойства ССС и достоверно определяет показатели кардиогемодинамики (КГД) и их возрастные изменения, а также отклонения вызванные патологией ССС. Особенностью нашего метода является использование абсолютного положительного экстремума пульсовой волны АД, четко выделяемого в виде точки, на которую никогда не накладывается отраженная волна и момент регистрации которой на дифференциальном графике каждого кардиоцикла уверенно оценивается с точностью ± 1 мс. По ординате этой точки определяли сократительную способность миокарда левого желудочка сердца (ЛЖС) в виде величины максимальной скорости прироста пульсового артериального давления (PP) крови — $V_{\max PP}$ [mm Hg / s]. По вариабельности этой величины и TNN оценивали волновую спектральную мощность колебаний АД и сердечного ритма в диапазонах HF, LF и VLF и анализировали индекс симпатовагального баланса — $SVIx = [LF]_n / [HF]_n$, который позволял судить об относительной вовлеченности симпатического и парасимпатического отделов ВНС в процесс автономной регуляции инотропной функции миокарда ЛЖС и миогенного поддержания тонуса артериальных сосудов. Результаты онтогенетического исследования подтвердили высокую прогностическую значимость синхронной двухканальной индивидуальной

диагностики параметров КГД, а также оценки характера вегетативной регуляции мышечных структур ССС с использованием артерий разного функционального профиля

ВЛИЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАМЯТИ У ДРОЗОФИЛЫ

Никитина Е. А.^{1,2}, Черникова Д. А.², Журавлев А. В.¹, Медведева А. В.¹,
Щёголев Б. Ф.¹, Савватеева-Попова Е. В.¹

¹ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

²ФГБОУ ВО Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена,

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: 21074@mail.ru

Одной из причин возникновения нейродегенеративных изменений в мозге является нарушение кинуренинового пути обмена триптофана (КПОТ), некоторые метаболиты которого, в частности, 3-гидроксикинуренин (3-НОК), индуцируют в клеточных культурах нейронов процессы свободно-радикального окисления и гибель клеток. Концепция роли оксидативного стресса в механизмах нейронального повреждения при нейродегенеративных заболеваниях определяет один из путей их терапии с использованием антиоксидантов. В условиях оксидативного стресса собственная антиоксидантная система организма не всегда способна самостоятельно замедлить процессы окисления, поэтому требуется поступление антиоксидантов извне. Мутантные линии *Drosophila melanogaster* *vermilion*, *cinnabar* и *cardinal*, характеризующиеся дефектами КПОТ, являются адекватными моделями для изучения роли нейтропротективных и нейротоксических эффектов метаболитов КПОТ. Изучено действие водорастворимых полимерных антиоксидантов, созданных на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с различной молекулярной массой и β -(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)пропионовой кислоты (КФ), на процессы обучения и формирования памяти с привлечением мутанта *cardinal* и линии дикого типа *Canton S D. melanogaster*. В ряде экспериментов действие антиоксидантов было сопряжено с тепловым шоком. Установлено, что введение полимерных антиоксидантов улучшает формирование среднесрочной памяти при стрессе у мутанта *cardinal D. melanogaster*. Проведены сравнительные квантово-химические расчеты равновесных геометрических параметров и электронного строения молекул H_2O , фрагмента полиэтиленгликоля ПЭГ₃ и 3-НОК, а также фенольного антиоксиданта КФ. Показано, что антирадикальная активность 3-НОК выше в сравнении с КФ.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 15–04–07738).

ВЛИЯНИЕ КАРДИОАРГИНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ

**Никитина Е. Р., Добрылко И. А., Судницына Ю. С., Скверчинская Е. А.,
Гамбарян С. П., Миндукшев И. В., Кривченко А. И.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: elena.nikitina@bk.ru*

Кардиоаргинин (КА) представляет собой кардио- и эндотелийпротекторное метаболическое средство с антигипертензивными и адаптогенными свойствами. В состав препарата входят: аспарагинат аргинина (170 мг/мл), сукцинат диаргинина (140 мг/мл), аспарагинат магния (40 мг/мл) и калия (45 мг/мл). Препарат используют в медицине в комплексной терапии при хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, раннем периоде реабилитации после инфаркта миокарда. Анализ активации и агрегации тромбоцитов относится к важнейшим задачам гематологии, поскольку диагностика тромбозов широко распространена в клинической практике и играет важную роль в оценке патогенеза многих заболеваний. Поэтому при назначении лекарственных средств следует учитывать влияние препаратов на функцию тромбоцитов.

Целью исследования было изучение влияния терапевтических доз (0.5–5 объем%) КА на функцию тромбоцитов, которую оценивали методом малоуглового светорассеяния (лазерный анализатор частиц «Ласка-ТМ»). Из крови здоровых доноров выделяли плазму, обогащенную тромбоцитами PRP (platelet reach plasma). PRP разбавляли в солевой среде, содержащей NaCl 140 mM, Hepes 10 mM, CaCl₂ 2.5 mM, KCl 2 mM, MgCl₂ 1 mM, глюкозу 5.5 mM, pH 7.3, 300 mOsm до конечной концентрации 2×10^7 клеток/мл среды. Агрегацию тромбоцитов вызывали АДФ в дозе близкой к значениям EC₅₀ (300 нМ) и регистрировали кинетику трансформации тромбоцитов при действии КА. Полученные результаты выражали как зависимость начальной скорости агрегации тромбоцитов от концентрации препарата, выраженной в объемных%. КА дозозависимо ингибировал АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (IC₅₀ = 0.91 об.%), однако не влиял на начальную фазу активации тромбоцитов — изменение формы клеток (shape change), которая регулируется активностью P2Y₁ рецепторов. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирующий эффект КА, по-видимому, обеспечивается за счет его взаимодействия с рецептором. Поскольку циклические нуклеотиды (сAMP и сGMP) и соответствующие им протеинкиназы (РКА и PKG) представляют собой основной внутриклеточный ингибиторный путь в тромбоцитах мы проверили вызывает ли КА активацию этих киназ. Активность РКА и PKG оценивали по фосфорилированию белка vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), который является одним из основных субстратов РКА и PKG в тромбоцитах. Результаты этих опытов показали, что КА не активирует РКА и PKG в тромбоцитах и соответственно ингибирующий эффект КА на АДФ-индуцированную агрегацию обусловлен его влиянием на P2Y₁₂ рецептор АДФ.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15–04–02438.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ.

Никитина Л. С.^{1,2}, Горбачёва Е. Л.¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,*

²*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург,
Россия, e-mail: lubasun@gmail.com*

Целью данной работы была оценка функционального состояния вазопрессинергической системы у крыс линии Крушинского-Молодкиной, характеризующихся предрасположенностью к аудиогенным эпилептиформным судорожным припадкам. Мы показали, что у интактных, ранее не подвергавшихся звуковой стимуляции, крыс линии Крушинского-Молодкиной секреторная активность вазопрессинергических нейронов гипоталамуса снижена, по сравнению с крысами линии Вистар, что выражается в накоплении вазопрессина в нейрогипофизе и снижении его концентрации в сыворотке крови. При этом у крыс линии Крушинского-Молодкиной показан повышенный уровень тормозной ГАМК-ергической иннервации нейронов супраоптического паравентрикулярного ядер гипоталамуса и наружной зоны срединного возвышения. Пониженная по сравнению с крысами линии Вистар концентрация вазопрессина в крови крыс линии Крушинского-Молодкиной не сопровождалась изменениями осмолярности мочи и сыворотки крови.

Звуковая стимуляция приводила к значительному повышению концентрации вазопрессина в крови крыс линии Крушинского-Молодкиной на клонико-тонической стадии судорожного припадка. Через 24 часа после припадка содержание вазопрессина в крови и в супраоптическом ядре гипоталамуса восстанавливалось до контрольных значений. Также происходило восстановление активности транскрипционного фактора CREB в супраоптическом ядре за счет активации ERK1/2-сигнального каскада, что свидетельствует о нормализации синтеза гормонов гипоталамуса. Отсутствие различий в содержании фосфо-ERK1/2 киназ в нейронах гипоталамуса на клонико-тонической стадии припадка, свидетельствует о том, что активация вазопрессинергической нейросекреторной системы в ходе аудиогенного судорожного припадка у крыс линии Крушинского-Молодкиной осуществляется ERK-независимым путем.

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

БЕЛОК ТЕПЛОВОГО ШОКА 70 КДА В МОДУЛЯЦИИ КОРАЗОЛОВЫХ СУДОРОГ

Ницинская Л. Е.

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

Формирование в ходе эволюции защитных механизмов на клеточном и организменном уровнях напрямую связано с молекулярными шаперонами Heat Shock Proteins 70—HSP70. Среди представителей семейства HSP70 наиболее мощным нейпротективным потенциалом обладает индуцибельный Hsp70 при экзо- и эндотоксических повреждениях. Именно поэтому при изучении молекулярных механизмов судорожных состояний основное внимание уделяется экспрессии Hsp70 в головном мозге. Показано, что после судорог различной этиологии экспрессия Hsp70 возрастает в структурах головного мозга, вовлеченных в эпилептогенез. Оставалось неясным, какую роль играет Hsp70 в патогенезе судорожных состояний. Задача настоящего исследования—определить, способен ли Hsp70 влиять на моторные компоненты судорожного припадка.

Моторные судороги вызывали введением крысам конвульсантных доз коразола. Регистрировали латентный период судорожного припадка, длительность клонического и тонического компонентов судорог, тяжесть послесудорожных двигательных нарушений. Для повышения содержания HSPs крыс подвергали процедуре теплового preconditionирования (ТП). Для анализа содержания Hsp70 использовали метод иммуноблоттинга. Выяснено, что тепловое preconditionирование приводило к увеличению содержания Hsp70 в гиппокампе, пириформной коре, миндалине, гипоталамусе, таламусе и среднем мозге. При введении коразола крысам на сроках, совпадающих с максимальным увеличением содержания Hsp70 в структурах головного мозга, наблюдали увеличение латентного периода судорожного припадка, уменьшение его тяжести, ослабление послесудорожных двигательных нарушений и снижение смертности. Введение ингибитора экспрессии HSPs кверцетина за 4 ч до ТП, предотвращало вызываемое им повышение содержания Hsp70 в структурах головного мозга и нивелировало противосудорожные эффекты Hsp70. Повышение содержания Hsp70 в головном мозге путем введения Hsp70 в ликвор 3-го желудочка головного мозга оказывало сходный с ТП противосудорожный эффект в модели коразоловых судорог. Полученные данные указывают на наличие у Hsp70 противосудорожного потенциала и могут являться основанием для разработки новых подходов к терапии судорожных состояний на основе препаратов Hsp70 и индукторов Hsp70.

Работа поддержана средствами государственного бюджета по госзаданию.

АСИММЕТРИЯ АНТЕНН НАСЕКОМОГО: МОРФОМЕТРИЯ И ГРУМИНГ

Новикова Е. С., Лычаков Д. В., Жуковская М. И.

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: esito@iephb.ru

Для многих форм поведения животных характерна поведенческая асимметрия, или латерализация поведенческих реакций. Латерализованное поведение определяется, в первую очередь, структурно-функциональной асимметрией головного мозга, а также наличием соматической и висцеральной асимметрии. Предполагается, что некоторые виды латерализованных реакций обусловлены наличием асимметрии на уровне органов чувств.

Наши поведенческие эксперименты с взрослыми самцами американского таракана *Periplaneta americana* показали, что конечности и антенны с правой стороны тела чаще и дольше подвергаются грумингу. Чтобы проверить гипотезу о связи функциональной асимметрии груминга с морфологической асимметрией антенн, измеряли длину антенн, диаметр скапуса, диаметр и длину педицеллума, диаметр и длину сегментов. Полученные данные свидетельствуют о следующих статистически значимых различиях: длина сегмента больше на левой антенне, а ширина сегмента больше на правой антенне, за исключением короткого участка вблизи основания. Эти различия, вероятно, связаны с большей толщиной антеннального нерва и/или лучшим снабжением гемолимфой в правой антенне. Корреляционный анализ позволил выявить следующие закономерности: более длинная правая антенна требует больше времени для чистки; диаметр скапуса, больший на правой антенне, коррелирует с частотой чисток антенн, асимметрия сегментов флагеллума не влияет на асимметрию чисток. Предъявление как феромонных, так и неферомонных запахов уменьшало асимметрию груминга антенн, при этом асимметрия для чисток ног в целом не менялась.

Таким образом, асимметрия груминга антенн, возникающая, по крайней мере, отчасти, вследствие морфологической асимметрии, значительно уменьшается или полностью исчезает при выполнении адекватной физиологической функции — восприятии биологически значимых запахов.

Поддержка: РФФИ № 10-04-00610 и средства государственного бюджета по госзадаанию на 2013–2017 г. (№ г.р. 01201351571).

ЛЕОН АБГАРОВИЧ ОРБЕЛИ И XV ВСЕМИРНЫЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Ноздрачёв А. Д.

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

*Санкт-Петербургское общество физиологов, биохимиков, фармакологов
им. И. М. Сеченова*

Приглашение физиологов на очередной Всемирный конгресс в Советский Союз обсуждалось ещё в 1926 г. И. П. Павлов был категорически «против», и по этому поводу, как вспоминал Л. А. Орбели, говорил ему: «Пожалуйста, я Вас очень прошу, если к Вам обратятся с вопросом, нужно ли приглашать на конгресс, — не соглашайтесь!». Орбели поддержал Павлова и тоже решительно высказался «против», мотивируя это тем, что жизнь в нашей стране ещё не настолько налажена, чтобы провести конгресс на должном уровне. Помимо того, считал он, если предложение в Россию будет отклонено Международным комитетом, то это станет для нашей страны величайшим оскорблением.

К 1932 г. во всем мире вырос интерес не только к советской науке, но и ко всему, что происходило в СССР. Пожелания провести там очередную встречу высказывали ученые разных стран, поэтому, когда Павлов передал приглашение Советского правительства создать следующий XV конгресс в СССР, собравшиеся встретили это сообщение с энтузиазмом. На вопрос Орбели Павлову, действительно ли теперь он хочет, чтобы физиологи собрались на Международный конгресс у нас, тот решительно ответил: «Да, хочу, чтобы конгресс был у нас, я же там объявил, что это будет последний конгресс, в котором я смогу принять участие, поэтому мне и хотелось, чтобы он был у нас, и хочу, чтобы он прошел хорошо».

Иван Петрович возглавил Оргкомитет конгресса, но ему было ясно, что фактически заняться организацией съезда, стать его полноценным заместителем должен человек, на которого он мог бы полностью положиться. Такого кандидата он видел только в лице Л. А. Орбели и сказал ему: «Если Вы не согласитесь, то я напишу отказ, скажу, что передумал, что не имею возможности заняться организацией конгресса». Орбели дал согласие быть заместителем Павлова. Но утверждение затягивалось, что послужило основанием для обращения Ивана Петровича в Совнарком: «Боюсь, что последнее обстоятельство не явилось бы в будущем лишним формальным затруднением в большой и сложной работе комитета. В частности, это относится к проф. Л. А. Орбели, который должен быть заместителем председателя, во всех случаях и вполне меня заменяя».

Конгресс имел для нашей страны в то время не только научное, но и огромное политическое значение. С его помощью надо было, по замыслу правительства, преодолеть политическую предубежденность мировой научной общественности, используя огромный международный авторитет Павлова. По своему размаху и масштабам XV Международный физиологический конгресс должен был превзойти все предыдущие. И он действительно стал в истории конгрессов одним из наиболее значитель-

ных. Зарегистрировано было **1447** участников из **40** стран всех пяти континентов.

Конгресс собрал лучших представителей мировой физиологической науки. Американскую делегацию возглавлял У. Кэннон, английскую — Нобелевские лауреаты А. Хилл и Э. Эдриан, французскую — Л. Лапик и т.д. Еще один Нобелевский лауреат (химия, 1929) Ханс фон Эйлер-Хольпин был в составе шведской делегации. Интересно, что из присутствовавших на конгрессе ученых **11 человек** стали впоследствии Нобелевскими лауреатами по физиологии или медицине. Г. Дейл и О. Леви (оба 1936) А. фон Сент-Дьёрдьи (1937), К. Хейманс (1938). Г. Гассер (1944), Г. Мёллер (1946), супруги К. и Г. Кори (1947), А. Х. Теорель (1955), С. Оча (1959), У. фон Эйлер (1970).

Открытие конгресса было назначено на **9 августа 1935 г.** и проходило в обстановке большой торжественности в **Дворце Урицкого** (ныне вновь Таврический). Здание только что специально отремонтировали и оборудовали внутренней радиосетью. Каждый делегат получил программу работы конгресса, сборник тезисов докладов и сообщений, тексты докладов. Все материалы были напечатаны на пяти языках. К комплекту прилагались труды Сеченова, бронзовая медаль конгресса, а также нумерованный нагрудный серебряный жетон делегата конгресса, на котором по голубой эмали шел золотой барельеф Спасской башни и кремлевской стены с красной надписью «СССР». По номеру жетона можно было легко определить имя его обладателя, т.к. оно было обозначено под тем же номером в списке членов конгресса, опубликованном в программе. Так, у **Павлова значок был с номером 977, у Орбели 946, у Кеннона 200** и т.д.

В 11 часов 25 минут Иван Петрович Павлов объявил заседание конгресса открытым. В своей речи он подчеркнул несколько важных моментов для мировой и отечественной физиологии. Во-первых, он указал на **необходимость** обсуждения на конгрессах так называемых **программных вопросов**, т.е., возбуждающих в данное время особенно живой интерес, привлекая к дискуссии ученых «обрабатывающих избранный вопрос и диспутантов». Он считал, что такое обсуждение может способствовать объективности исследований и выводов. Во-вторых, Павлов отметил важность участия в конгрессах **начинающих ученых**, так как «зрелище мировой научной работы в лицах должно иметь огромное возбуждающее действие» на молодые кадры. Слово для пленарного научного доклада «Некоторые выводы из факта передачи нервных импульсов» было предоставлено американскому профессору Уолтеру Кеннону — основателю гарвардской физиологической школы. Именно на его кандидатуре без колебаний остановил свой выбор Павлов, когда задолго до конгресса обсуждал с Орбели вопрос о том, кому предоставить право выступить на конгрессе первым.

В течение всего времени работы конгресса было заслушено в общей сложности **475 докладов**, посвященных разным вопросам. Из них **306** сообщений сделали иностранные ученые, 160 — советские. Наибольшее внимание было уделено проблемам нервно-гуморальной регуляции, внутренней секреции, физиологии центральной нервной системы, высшей нервной деятельности. Обсуждались вопросы общей физиологии, нервно-мышечной физиологии, физиологии висцеральных систем, сенсорных систем, химической динамики клеточных процессов. Достаточное внимание было уделено вопросам эволюционной физиологии и эмбриофизиологии,

а также проблемам биофизики, фотобиологии, фармакологии, описательной биохимии, химии витаминов и гормонов, действию ферментов и метаболизму, течению окислительных процессов и др. направлениям. Круг обсуждавшихся вопросов был необыкновенно широк. Помимо докладов в программу по инициативе Орбели был включен ряд чрезвычайно интересных демонстраций. В Выборгском Доме культуры была развернута выставка достижений советской физиологии — **свыше 3 тыс. экспонатов из 70 институтов** и лабораторий страны.

Особый интерес вызвало посещение ИЭМа и знакомство с его лабораториями. На территории института за несколько дней до конгресса были установлены бюсты Сеченова, Менделеева, Дарвина и Пастера. Тогда же был открыт памятник «Неизвестной собаке». Значимым событием стало посещение Колтушей — «столицы условных рефлексов», научного городка, выросшего на основанной Павловым в 1926 г. биостанции ИЭМа.

Культурная программа 11 августа включала концерт в Александринском театре. Большое впечатление на иностранных ученых произвело выступление Давида Ойстраха, Даниила Шафрана, Артура Рейзена, Ирмы Яунзен. Программа завершилось приемом в Доме ученых АН СССР, организованном Орбели, Разенковым, Лондоном, на котором присутствовало большое число физиологов и биохимиков из разных стран. В четверг 15 августа после утренних секционных заседаний все участники конгресса были приглашены Оргкомитетом и Ленсоветом на торжественный прием в Детское Село. В 18 часов в тронном зале Екатерининского дворца начался торжественный банкет, на котором присутствовало около двух тысяч делегатов и гостей конгресса. Вечер закончился великолепным фейерверком в парке Детскосельского дворца.

16 августа делегаты и гости отправились в **Москву, где в Большом зале консерватории** на следующий день состоялось заключительное пленарное заседание. На нем были заслушаны доклады главы французской физиологической школы **Лапика** «Новейшие успехи в познании нервного механизма» и академика **Ухтомского** «Физиологическая лабильность и акт торможения». Завершилось пленарное заседание речью профессора **Эдинбургского университета Джорджа Барджера**. «Я думаю, — говорил Барджер обращаясь к И. П. Павлову, — что не существует ни одной области естественных наук, которую одна личность возглавляла бы так бесспорно, как вы возглавляете физиологию. Вы являетесь **«facile princeps physiologorum mundi»** (лат. — **бесспорно первый физиолог мира**)... Вы — связующее звено между поколениями, «альмейстер» физиологической науки.

Наконец, встал Павлов, поблагодарил всех за приезд, за внимание, за активную работу и закончил: «Заседание закрыто. Работа конгресса окончена».

XV Международный конгресс физиологов имел большое значение для престижа советской науки. Впервые ученые Советского Союза получили возможность в полной мере продемонстрировать зарубежным коллегам свои достижения, размах и многообразие научных изысканий. И в этом отношении главным организующим центром, душой конгресса явился ближайший и вернейший ученик великого И. П. Павлова **Леон Абгарович Орбели**.

Огромное спасибо ему за это!

РАЗВИТИЕ СОМНОЛОГИИ В ИЭФБ РАН

Оганесян Г. А., Титков Е. С., Жерновая Н. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук
Санкт-Петербург, Россия*

Сомнология в нашем Институте начала развиваться с начала 60-х годов благодаря работам И. Г. Кармановой и А. Н. Шеповальникова, ученика чл. — корр. академии наук СССР Н. И. Касаткина. Если И. Г. Карманова изучала становление и развитие ЦБС в ряду позвоночных, то А. Н. Шеповальников, как и Н. И. Касаткин, акцентировались на изучении становления ЦБС в онтогенезе человека. На основании сравнительного изучения электрографических, морфологических и нейрохимических характеристик этих циклов И. Г. Карманова выделила три формы первичного сна: дневную, сумеречную и ночную, от которых произошел сон современных млекопитающих и человека. Эти формы первичного сна она характеризовала по проявлению мышечного тонуса как обездвиженности типа каталепсии, кататонии и катаплексии. В связи с этим большое значение предавалось изучению патологии сна у человека на моделях этих нарушений у животных (у крыс с наследственной предрасположенностью к каталепсии и эпилепсии). И. Г. Карманова, основываясь на каталепсии, исходила из данных А. В. Войно-Ясенецкого о послойном обнажении координирующих нервных механизмов. Обнаружение таковых на гипоталамическом уровне приводит к каталептоидному состоянию за счёт тонотропных влияний этого уровня. Автор назвал данный феномен «расслоением по каталептическому типу». Распространение обнажения до уровня стволовых и спинальных образований, ведущих к развитию судорожных реакций, он назвал «расслоением по эпилептоидному типу». Эти данные А. В. Войно-Ясенецкий получил при воздействии повышенного давления кислорода на организм холодно- и теплокровных позвоночных. Эти данные нашли подтверждение в работах С. И. Ватаева на линии крыс Крушинского-Молодкиной с наследственной предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Исследования по изучению нарушения ЦБС у животных были продолжены в клинике на людях. Изучались полисомнограммы ночного сна с редкими психическими патологиями, такими как больные кататонической формой шизофрении и болезнью Жилия де ля Туретта, как одной из форм аффективных расстройств ЦНС, нарколепсии.

ОСОБЕННОСТИ СЛУХОВОГО ВОСПРИЯТИЯ И РАЗБОРЧИВОСТЬ РЕЧИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Огородникова Е. А.¹, Бобошко М. Ю.², Голованова Л. Е.³, Жилинская Е. В.²,
Пак С. П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова,

²ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ;

³СПб ГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр»,
Городской сурдологический центр,
Санкт-Петербург, Россия; elena-ogo@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, проблемы со слухом наблюдаются у 5 % населения земного шара. У лиц пожилого и старческого возраста число их проявлений резко возрастает и может достигать от 60 % до 80 % внутри возрастных групп. При этом ослабление слуха сопровождается риском как сенсорной, так и социальной депривации, обусловленной ухудшением условий речевой коммуникации. Актуальность проблемы определила задачу исследования особенностей слухового восприятия и разборчивости речи у лиц пожилого и старческого возраста на основе комплексной оценки процессов анализа речевых и неречевых звуковых сигналов. В 1-й части работы оценивали состояние временной обработки звуковых сигналов в норме и при нарушениях слуха. Группа обследования включала 52 человека (норма слуха: молодые испытуемые, $n=11$; пожилые — $n=10$; хроническая сенсоневральная тугоухость: пожилые пациенты — $n=31$). Во 2-й части исследования сравнивали показатели слухового восприятия и разборчивости речи у 145 испытуемых: среднего ($n=18$); пожилого ($n=80$); старческого ($n=47$) возраста. Наряду с тональной аудиометрией использовали неречевые (обнаружение паузы, определение дифференциального порога по частоте, величины бинаурального освобождения от маскировки) и речевые (дихотический числовой тест, разборчивость односложных слов) тесты. Результаты показали, что у большинства лиц пожилого и старческого возраста, помимо тенденции к снижению порогов слуха, наблюдаются проявления центральных слуховых расстройств, связанные с ухудшением различения временных и спектральных характеристик звуковых сигналов, показателей бинаурального взаимодействия и разборчивости речи. Обсуждается возможность проведения функционального тренинга с целью профилактики слуховых расстройств и поддержки уровня разборчивости речи в группах возрастного риска, а также необходимость более широкого охвата пожилого населения диагностическими мероприятиями для раннего выявления тугоухости и начала процедур слухопротезирования.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭВОЛЮЦИОННЫХ ТЕМПЕРАТУРНЫХ АДАПТАЦИЙ У ПОЙКИЛОТЕРМНЫХ ЖИВОТНЫХ: РОЛЬ ДУПЛИКАЦИИ ГЕНОВ

Озернюк Н. Д.

*Институт биологии развития Российской академии наук,
Москва, Россия, E-mail: ozernyuk@mail.ru*

Онтогенетические (фенотипические) и эволюционные (генотипические) адаптации пойкилотермных организмов, принципиально отличаясь в отношении механизмов, обеспечивают индивидуальное развитие и жизнедеятельность в различных температурных условиях среды. Обнаружен механизм взаимодействия этих двух типов адаптаций, который реализуется у полиплоидных пойкилотермных животных (на примере рыб). Изучение кинетики и структуры особенностей фермента лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) у тетраплоидных выюнов показало, что K_m для пирувата, термостабильность, белковая флуоресценция для фермента из скелетных мышц рыб, акклимированных к низким и высоким температурам, отличается. Оказалось, что в мышцах рыб присутствуют обе формы фермента, но их соотношение при адаптации к разным температурам значительно отличается. Секвенирование этих двух форм фермента выявило отличия в их первичной структуре: были обнаружены три аминокислотные замены, одна из них локализована в межсубъединичной области фермента. Компьютерное моделирование показало, что эта замена может влиять на взаимодействие субъединиц в молекуле фермента, что сказывается на его функционировании при разных температурах акклимации. Выявленные особенности определяют молекулярный механизм различий ферментов при адаптации животных к разным температурам среды.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВАМ: РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

Ордян Н. Э., Акулова В. К., Пивина С. Г., Ракицкая В. В.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: neo@infran.ru*

Стрессорные события вызывают каскад нейроэндокринных изменений в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе (ГГАС). Активность ГГАС контролируется комплексными регуляторными механизмами с участием глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа и неокортекса. Травматические стрессы нарушают функционирование этой гормональной оси и приводят к различным психопатологиям и, в частности, к посттравматическому стрессовому расстройству (ПТСР). Показано также, что исходно измененная активность ГГАС может служить фактором риска развития ПТСР. Целью нашего исследования являлось изучение особенностей формирования ПТСР-подобного состояния у крыс с повышенной стрессорной реак-

тивностью. В качестве экспериментальной модели ПТСР использовали парадигму «стресс-рестресс», а в качестве экспериментальных животных с повышенной стрессорной реактивностью — половозрелых крыс, являющихся потомками матерей, подвергавшихся психоэмоциональному стрессу в последнюю треть гестации (пренатально стрессированные крысы, ПС). Исследования показали, что у ПС животных наблюдается прогрессивное снижение уровня кортикостерона в крови и увеличение стрессорного ответа ГГАС к моменту рестресса, который служит триггером для формирования ПТСР-подобного состояния. Изменение активности ГГАС у ПС крыс сопровождалось увеличением плотности глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и неокортексе, что подтвердилось при оценке экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в данных областях мозга. Ранее нами было показано, что в парадигме «стресс-рестресс» ПС крысы формируют ПТСР-подобное состояние, глубина и длительность поведенческих и гормональных проявлений которого существенно увеличена по сравнению с животными, рожденными от интактных матерей. Мы полагаем, что ключевую роль в этом процессе играет низкий уровень кортикостерона и значительное усиление стрессорной реактивности ГГАС на момент предъявления повторного стрессорного воздействия, обусловленное увеличением числа глюкокортикоидных рецепторов в мозге.

НЕЙРОННАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ПРАВОГО И ЛЕВОГО ПОЛУШАРИЙ МОЗГА КРЫС ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧ АЛЬТЕРНАТИВНОГО ВЫБОРА

Орлов А. А.¹, Филатова Е. В.^{1,2}, Афанасьев С. В.¹, Егоров А. Ю.^{1,3}

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук,
email: orlov48@gmail.com;*

²*Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева;*

³*Санкт-Петербургский государственный университет,
Кафедра психиатрии и наркологии,
г. Санкт-Петербург.*

Исследована нейронная активность в двух симметричных зонах префронтальной коры левого и правого полушарий мозга крыс во время выполнения животными поведенческой задачи выбора в двухкольцевом лабиринте. Проведен сравнительный анализ нейронной активности, сопутствующей двум разным условиям выбора — работе с условным сигналом, когда подкреплялся только выбор, соответствующий условному сигналу и работа без сигнала, когда подкреплялся выбор любой стороны.

Выявлена специфика в работе полушарий мозга при выполнении задачи в разных условиях. Обнаружено, что в левом полушарии, в отличие от правого наблюдается разница в общем уровне активности в зависимости от предъявляемой задачи. В то же время, анализ дифференцирующей активности показал, что в левом полуша-

рии наблюдается преобладание дифференцирующей активности в условиях, когда животное при принятии решения не ориентируется на внешние сигналы (работа без сигналов или ошибочный выбор животного), в то время как в правом такая активность наблюдается во время правильного выбора в соответствии с сигналом.

По-видимому, это свидетельствует о том, что работа левого полушария больше связана с различением задач в целом и запуском готовых программ, в то время как работа правого полушария с решением этих задач.

Работа выполнена с использованием средств государственного бюджета по госзадаанию на 2013–2017 годы (№ 01201351571)

НОВОРОЖДЕННОСТЬ КАК КРИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Отеллин В. А.

*ФГБУН Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия. v.otellin@mail.ru*

Период новорожденности характеризуется активно протекающими процессами адаптации к новым условиям существования и продолжением процессов структурного и функционального созревания головного мозга. В это время реализуются гистогенетические процессы пролиферации, миграции и дифференцировки структурных элементов нервной ткани. Происходит становления и упорядочение слоев неокортекса и гиппокампа, активно протекают синаптогенез и ангиогенез. Как показали наши эксперименты, в это время мозг грызунов отличается высокой чувствительностью к воздействию неблагоприятных факторов среды. Среди них существенное место принадлежит гипоксии-ишемии. Установлено, что воздействие гипоксии в период ранней новорожденности (на 2-е сутки после рождения — модель недоношенной беременности человека) приводит к гибели части нервных элементов и к задержке дифференцировки оставшихся клеток, что проявляется нарушениями белоксинтезирующих цитоплазматических структур и замедлением формирования синапсов на мелких ветвлениях дендритов. У таких животных отмечено отставание развития и роста. Выявлены существенные нарушения сенсорно-двигательного развития. Структурные и функциональные нарушения отмечаются и в последующие периоды онтогенеза. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой чувствительности и своеобразной непосредственной и отсроченной реакции мозга на воздействие гипоксии в период новорожденности. Эти результаты в целом укладываются в рамки узловых положений учения о критических периодах развития структур и функций мозга в онтогенезе (П. Г. Светлов, В. Г. Кассиль) и позволяют рассматривать новорожденность как самостоятельный критический период онтогенеза с характерными для него особенностями. Развитие исследований в таком направлении позволит углубить знания о патогенезе постгипоксических реакций, будет способствовать установлению мишеней действия гипоксии и разработке новых фармакологических нейропротекторных препаратов.

Работа выполняется при поддержке гранта РНФ № 16–15–10272.

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОЗО-РЕГУЛИРУЕМОГО БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА GRP78 В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У КРЫС

Пази М. Б., Плаксина Д. В., Екимова И. В.

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

Патогенез болезни Паркинсона (БП) связан с накоплением токсичных олигомеров белка α -синуклеина в нервных клетках, образование которых обусловлено снижением активности шаперонов и убиквитин-протеасомной системы. Белки теплового шока семейства HSP70 вовлечены в молекулярные механизмы поддержания протеостаза клетки и повышение их активности является защитным механизмом при конформационных болезнях (БП, Альцгеймера и др). При БП агрегаты α -синуклеина накапливаются не только в цитоплазме, но и в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), что приводит к развитию стресса ЭПР (Unfolded Protein Response; UPR). В ответ на UPR происходит индукция шаперонов, особенно Hsp70 и Grp78. Ранее в лаборатории показаны нейропротективные эффекты Hsp70 в моделях дегенерации nigростриатной системы у крыс, характерной для доклинической и клинической стадий БП. Обладает ли Grp78 защитным потенциалом, оставалось неизвестным. Задача исследования — выяснить, способен ли Grp78 ослабить или остановить нейродегенерацию в nigростриатной системе у крыс в модели доклинической стадии БП.

Для создания модели доклинической стадии БП использовался ингибитор ферментативной активности протеасом лактацистин (ЛЦ). Микроинъекции ЛЦ осуществлялись дважды с недельным интервалом в компактную часть черной субстанции (кЧС) взрослым (5–6 мес; 250–300 г) самцам крыс популяции Вистар. Grp78 вводился интраназально дважды после каждой микроинъекции ЛЦ, а также через одну неделю после второй микроинъекции ЛЦ. Гистохимическими методами (окраска на тирозингидроксилазу и Ниссл) оценивалось число выживших нейронов в кЧС и их аксонов в доральном стриатуме. Показано, что введение ЛЦ в кЧС приводило к снижению числа выживших DA-ергических нейронов на 26 % и их аксонов в доральном стриатуме на 16 %, что характерно для доклинической стадии БП. Введение Grp78 модельным животным значительно ослабляло процесс дегенерации в nigростриатной системе, что указывает на наличие нейропротективного потенциала у белка Grp78. Полученные данные могут быть научным обоснованием для проведения комплексной шаперонной терапии БП с помощью препаратов Hsp70 и Grp78.

Работа поддержана средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2017 годы (№ Гос.рег.01201351570 Инв. № 3). Морфологические исследования выполнены на базе ЦКП ЭФБ РАН.

ФОРМИРОВАНИЕ В ОНТОГЕНЕЗЕ ПРОЦЕССОВ МОЗГОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Панасевич Е. А., Цицерошин М. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: panek1@yandex.ru*

С целью выявления системной организации межкортикальных взаимодействий, способствующих успешному выполнению детьми и взрослыми разных видов когнитивной деятельности, у детей 5–6 лет ($n=52$, из них девочек—29), 12 лет ($n=34$, из них девочек—18) и у взрослых испытуемых ($n=40$, из них женщин—25) были проведены оценки коррелятивных соотношений выявляемых в состоянии покоя паттернов функциональной связности ЭЭГ различных отделов коры с результатами выполнения испытуемыми субтестов теста Векслера. Выявленные у девочек и у мальчиков 5–6 и 12 лет паттерны, соответствующие успешной реализации каждого из видов когнитивной деятельности, обладали выраженными гендерными отличиями. Так, у мальчиков 5–6 лет положительными коррелятивными соотношениями с успешностью выполнения субтестов отличались в большей степени продольные росто-каудальные взаимосвязи активности разных отделов коры, с вовлечением лобных отделов обоих полушарий, а у девочек—межполушарные.

Значительные гендерные отличия у детей 5–6 лет были выявлены также в степени вариабельности пространственной организации системной деятельности мозга, связанной с выполнением разных видов когнитивной деятельности. У девочек 5–6 лет успешное выполнение разной когнитивной деятельности, очевидно, связано с относительно сходной пространственной организацией межкортикальных связей активности мозга, в то время как у мальчиков этого возраста в каждом конкретном случае для решения разных когнитивных задач, по-видимому, необходимо формирование в коре мозга специализированной организации межцентральных взаимодействий. Т.о., полученные данные указывают на возможное наличие уже у мальчиков и девочек 5–6 лет принципиальных гендерных различий нейрофизиологического обеспечения разных когнитивных стратегий. Оценки сходства полученных у детей, подростков и у взрослых результатов позволяют на количественном уровне судить о степени зрелости на разных этапах постнатального онтогенеза организации системных нейрофизиологических процессов, лежащих в основе обеспечения разных видов когнитивной деятельности.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИЗНУРЯЮЩЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ПРИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ЭКСТРАКТОМ ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ (ЭЗЧ)

Парамонова Н. М.

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

Чрезмерные физические нагрузки и необходимость формирования резистентности к ним в процессе преодоления экстремальных воздействий среды стимулируют поиск доступных и безвредных средств, повышающих устойчивость организма. Изучали влияние декофеинизированного ЭЗЧ, с антиоксидантными, антиатерогенными и т.п. свойствами, на физическую выносливость у крыс, и в частности на состояние сердечно-сосудистой системы при изнуряющей физической нагрузке. В эксперименте по принудительному плаванию (Гончаров Н. В., 2014) участвовали 24 крысы, разделенные на 4 группы: интактный контроль, пловцы с обычным рационом, пловцы, получавшие ЭЗЧ, крысы, не плававшие, но получавшие чай. Электронномикроскопически исследовали различные типы кардиомиоцитов (КМц) из области предсердий и миокарда желудочков. Признаки гипоксического истощения коснулись секреторных КМц предсердий и проявлялись в расплавлении саркоплазматического матрикса, усиленном экспорте секреции, истончении миофибриллярных пучков. У получавших ЭЗЧ крыс восстанавливались миофибриллярные потери при очевидном секреторном застое. Сократительные предсердные КМц при физической нагрузке истончаются, идет пролиферация в них Мх, усиливающаяся при получении ЭЗЧ. В рабочих клетках миокарда желудочков при продолжительном воздействии физической нагрузки уплотняются и удлиняются саркомеры миофибрилл, увеличиваются межпучковые пространства за счет отека саркоплазмы. Большая часть Мх с выраженной ячеистой деструкцией. В 3-й группе поврежденных Мх меньше, возрастает их количество с признаками функциональной активности. Саркоплазматический отек минимизируется. Ширина пучков миофибрилл ближе к норме. У крыс, получавших чай, в данном типе КМц короткие саркомеры и более плотные пучки миофибрилл. При физической нагрузке чай, по-видимому, осуществляет кардиопротективную роль.

ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНУЮ ИЗНУРЯЮЩУЮ ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

**Парамонова Н. М., Гончаров Н. В., Маслова М. Н., Новожилов А. В.,
Тавровская Т. В.**

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

Деление скелетной мускулатуры на мышечные волокна «медленные», окислительные, и «быстрые», гликолитические, вполне оправдано у многих млекопитаю-

щих, включая человека. Морфологическое деление на красные и белые мышечные волокна соответствует особенностям их строения. В модели плавательной нагрузки (Гончаров Н. В., 2014) на белых беспородных крысах изучали влияние продолжительного принудительного плавания на ультраструктурные изменения в Soleus, Камбаловидной мышце и в Extensor Digitorum Longus (EDL), Длинном Разгибателе Пальца. Из 24 половозрелых самцов 18 плавали с нагрузкой в 7 % от массы тела, — 6 составили интактный контроль. Подготовку к ультраструктурному анализу проводили по стандартной методике, фотосъемку осуществляли на электронных микроскопах Hitachi-300 (Япония) и Tescan G² (Нидерланды). Изнуряющая физическая нагрузка, являясь сильнейшим стрессом для организма, приводит к многократному повышению потребности в кислороде, а продолжительность этого воздействия на разные типы мышечных волокон, вызывает в них разнонаправленные изменения. Так, в Soleus, где преобладают медленные, красные мышечные волокна с аэробной системой энергообразования, основной мишенью патофизиологических напряжений являются митохондрии, реакцией которых на данное воздействие явилось увеличение их численности, размеров отдельных структур с повышением плотности крист, образование специфических контактов между Мх, формирующих энергетические кластеры за счет контактирующих мембран. В EDL, в быстросокращающихся волокнах с обширной сетью Т-трубочек и хорошо развитой системой саркоплазматического ретикулула, образующих анастомозы вокруг миофибрилл, в области Z-линий обнаружены комплексы триад, соединенных в единое целое, полиады, увеличивающие площадь специализированных мембранных доменов взаимодействия рианодиновых и дигидропиридиновых рецепторов, что, по-видимому, является морфологическим субстратом тренированности скелетной мускулатуры.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ИНИЦИИРУЮЩИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЕ НАКОПЛЕНИЕ ТРИАЦИЛГЛИЦЕРИНОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Парнова Р. Г., Фок Е. М., Бахтеева В. Т., Лаврова Е. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, rimta_parnova@mail.ru*

Липополисахарид (ЛПС), компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, является основным фактором, инициирующим в клетках эукариот иммунные и воспалительные реакции в ответ на внедрение инфекции. Известно, что в различных типах клеток действие ЛПС может сопровождаться внутриклеточной аккумуляцией триацилглицерин (ТАГ), депонируемых в липидных гранулах — особых органеллах, играющих центральную роль в клеточном метаболизме липидов и обнаруживающих тесную функциональную связь с митохондриями. В процесс внутриклеточного накопления ТАГ при действии ЛПС вовлечены многообразные и тканеспецифичные механизмы, среди которых — снижение экспрессии ферментов

окисления жирных кислот и транскрипционных факторов PPAR α и PGC-1 α , усиление экспрессии белков PAF семейства, локализованных на поверхности липидных гранул, и др. Однако эти эффекты могут быть обусловлены существованием триггерного механизма в действии ЛПС, запускающего изменения липидного метаболизма. На изолированных эпителиальных клетках мочевого пузыря лягушки ранее нами было показано, что ЛПС вызывает дисфункцию митохондрий, оцениваемую по снижению скорости потребления O₂ и продукции АТФ. На той же модели в данной работе исследовано возможное участие митохондриальных активных форм кислорода (АФК) в ЛПС-индуцированном изменении липидного метаболизма. Для решения этой задачи использовался митохондриально-направленный антиоксидант MitoQ, а также α -токоферол. ЛПС повышал продукцию АФК, оцениваемую по флуоресценции ДХФ-ДА, снижал окисление жирных кислот, вызывал внутриклеточное накопление ТАГ и увеличивал число и размер внутриклеточных липидных гранул. Прединкубация клеток с MitoQ (25 нМ) устраняла данные эффекты ЛПС. Подобным действием не обладал α -токоферол. Полученные результаты свидетельствуют о том, что усиление продукции митохондриальных АФК является триггерным механизмом, приводящим к снижению окисления жирных кислот и внутриклеточному накоплению нейтральных липидов при действии бактериального патогена.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭВОЛЮЦИИ ПАРАДОКСАЛЬНОГО СНА

Пастухов Ю. Ф.¹, Ковальзон В. М.², Лямин О. И.³

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

²*Санкт-Петербург; Институт проблем экологии и эволюции*

им. А. Н. Северцова РАН,

Москва, Россия;

³*University of California,*

Los Angeles, USA

Быстрый (парадоксальный, REM) сон — особое состояние организма теплокровных животных, периодически возникающее во время сна и характеризующееся чрезвычайно высокой активностью мозга, полным подавлением тонического мышечного тонуса (прерываемым эпизодическими фазическими подёргиваниями) и нерегулярностью ритма сердечных сокращений и дыхания. Именно в этом состоянии снятся сны. Его эволюционное происхождение, функциональное назначение и молекулярные механизмы остаются загадочными, несмотря на более чем полувековую историю весьма интенсивного изучения. Согласно гипотезе [Ковальзон, 2011], фаза быстрого сна, следующая за фазой медленного, представляет собой своего рода «археободствование», являющееся результатом эволюционной трансформации примитивного бодрствования холоднокровных. Медленный (медленноволновый, non-REM) сон является преимущественно анаболическим, трофотропным состоянием, функцией которого является создание оптимальных условий для протекания восстановительных процессов (в самом широком смысле слова) в центральной нервной системе и организме в целом. В то же время быстрый сон — по отношению к головному

мозгу состояние явно катаболическое, эрготропное, однако кратковременность его фазических процессов и, у многих видов животных, также и тонических процессов [Лямин, 2016], вызывают вопрос: какие реакции в мозге могут уложиться в столь короткие промежутки времени? Согласно гипотезе [Пастухов, 2016], условия протекания быстрого сна, содержащего элементы эндогенного стресса, представляются приемлемыми для экспрессии шаперонов HSP70. Экспрессия шаперонов происходит ежедневно в течение всей жизни и имеет критическое значение для всех процессов жизнедеятельности гомеотермов, включая восстановление структуры и функций нервной системы. Генная экспрессия шаперонов, необходимых для устранения дефектных белков, запускается при бодрствовании, но несовместима с ускорением синтеза белков в глубоком медленном сне. Можно предположить, что одной из функций быстрого сна является синтез шаперонов, необходимых для «исправления» дефектных белков, синтезированных в ходе предшествующих периодов медленного сна.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 16–04–01537. Полисомнографические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ *LEPTOCLINUS MACULATUS* В АРКТИКЕ, НА ПРИМЕРЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА

**Пеккоева С. Н.¹, Мурзина С. А.¹, Нефедова З. А.¹, Рипатти П. О.¹,
Falk-Petersen S.^{2,3}, Berge J.^{3,4}, Lønne O. J.^{3,4}, Немова Н. Н.¹**

¹*ФГБУН Институт биологии Карельского научного центра
РАН-ИБ КарНЦ РАН,*

г. Петрозаводск, Россия,

²*Akvaplan-niva AS, Fram Centre,
Tromsø, Norway,*

³*The Arctic University of Norway (UiT),
Tromsø, Norway,*

⁴*The University Centre in Svalbard (UNIS),*

Longyearbyen, Norway. E-mail: pek-svetlana@mail.ru

Липиды играют важную роль в развитии рыб, выступая в качестве источников энергии, компонентов биомембран и биологически активных веществ. В основе их количественных вариаций лежат эволюционные механизмы адаптаций к факторам окружающей среды. Пелагическая молодь люмпена пятнистого отличается наличием специального образования — «липидного мешка», являющегося источником энергетических липидов, аккумулирующихся за счет питания высокоэнергетической пищей, и поддерживающего плавучесть. Он появляется у личинок с переходом на экзогенное питание и резорбируется у ювильной особи (4+), начинающей вести придонный образ жизни, что сопровождается физиолого-биохимическими адаптивными изменениями на уровне липидов. В настоящей работе изучен липидный и жирнокислотный состав липидного мешка у молоди разных стадий развития *Leptoclinus*

maculatus из фьорда Конгсфьорд (арх. Шпицберген). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИБ КарНЦ РАН. Результаты исследования отражают роль липидов в физиолого-биохимических адаптациях в раннем онтогенезе люмпена, а также эволюционно сложившуюся специфику отдельных липидов и незаменимых ЖК (20:5(n-3), 22:6(n-3) ЖК) у морских гидробионтов северных широт.

Работа выполнена при финансовой поддержке средств федерального бюджета на выполнение государственного задания (№ 0221–2014–0003), Программы Президиума РАН на 2014–2016 гг. «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны РФ» (№ 114061940010), международного проекта «SpitsEco» (ES504895).

МЕЛАТОНИН В ФОРМИРОВАНИИ СТРЕССОРНЫХ РЕАКЦИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Перцов С. С.

*Научно-исследовательский институт нормальной физиологии
имени П. К. Анохина;*

*Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А. И. Евдокимова Минздрава России,
г. Москва, Россия; e-mail: s.pertsov@mail.ru*

Актуальной задачей современной медико-биологической науки является поиск антистрессорных соединений эндогенного происхождения с целью повышения индивидуальной устойчивости человека к развитию негативных последствий эмоциональных стрессорных нагрузок.

Целью работы явилось изучение роли эпифизарного нейрогормона мелатонина в организации стрессорных реакций у крыс с разными индивидуально-типологическими характеристиками. Показано, что мелатонин оказывает антистрессорное действие на животных с разными параметрами поведения при стрессорных нагрузках различной интенсивности. Мелатонин восстанавливал нарушенные циркадные ритмы поведения и увеличивал амплитуду суточных колебаний температуры крыс при хронической стрессорной нагрузке в условиях инвертированного светового режима, предупреждал инволюцию тимуса и гипертрофию надпочечников при острых стрессорных нагрузках на моделях водно-иммерсионного стресса и стресса иммобилизации с электрокожным раздражением, препятствовал снижению содержания гликозаминогликанов соединительной ткани кожи животных при водно-иммерсионном стрессе.

Антистрессорное действие мелатонина связано с изменением биохимических и нейрохимических процессов в гипоталамических структурах головного мозга. Мелатонин оказывал модулирующее влияние на перекисное окисление липидов в сенсомоторной коре и, особенно, в гипоталамусе животных. Установлено, что эффекты мелатонина на поведение и состояние органов-маркеров стресса у крыс опосредованы супрахиазматическими ядрами гипоталамуса. Обнаружено, что действие мелатонина связано с торможением импульсной активности нейронов латерального гипоталамуса и блокадой их активационных реакций на норадреналин.

ФИЗИОЛОГИЯ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Петренко А. Г.

*Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина
и Ю. А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия, e-mail: petrenkoag@gmail.com*

Регуляция кислотно-щелочного равновесия в организме на системном уровне осуществляется преимущественно за счет функции почек и легких. В почках эту функцию осуществляют вставочные клетки двух типов, альфа-клетки экскретируют избыточные кислоты, а бета-клетки — избыточные основания в виде бикарбоната. В результате функционального анализа рецепторной тирозинкиназы ИРР, обогащенной в бета-вставочных клетках, нами была выявлена ее способность активироваться в результате внеклеточной обработки слабощелочной средой. ИРР является близким гомологом рецепторов инсулина и инсулин-подобного ростового фактора, однако не взаимодействует с их агонистами, а гомологи ИРР не реагируют на изменения pH среды. Активация ИРР щелочью является типичным лиганд-рецепторным взаимодействием, поскольку оно дозозависимо с насыщением, специфично по отношению к другим рецепторам, определено структурными особенностями внеклеточной части ИРР и характеризуется его конформационными изменениями. Свойство ИРР реагировать на повышение pH внеклеточной среды сохранено в его эволюции от амфибий до млекопитающих. Полученные данные позволяют заключить, что ИРР является клеточным сенсором pH. Для анализа системной функции ИРР нами использовалась линия нокаутных мышей с генетически инактивированным рецептором. Данные мыши жизнеспособны в нормальных условиях, однако при экспериментально индуцированном алкалозе у них нарушается компенсаторный ответ — нокаутные мыши не способны экскретировать избыточный бикарбонат почками. Тем не менее увеличение концентрации бикарбоната в крови постепенно компенсируется накоплением углекислоты, что позволяет сохранять pH крови в рамках физиологических величин. Нами был проведен сравнительный анализ транскриптомов почек нормальных и ИРР нокаутных мышей глубоким сиквенированием и выявлены белки, изменение экспрессии которых вследствие выключения гена ИРР являются статистически значимыми, в их числе мембранные транспортеры ионов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00131).

МСК КОСТНОГО МОЗГА КРЫСЫ ДИФФЕРЕНЦИРУЮТСЯ В АДИПОЦИТЫ И ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ В ПОВРЕЖДЕННЫЙ СЕДАЛИЩНЫЙ НЕРВ

Петрова Е. С., Исаева Е. Н.

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия. E-mail: iemmorphol@yandex.ru*

В экспериментальных разработках клеточных технологий, предназначенных для восстановления поврежденных нервных проводников, применяются МСК, выделенные из разных источников: стромы костного мозга, жировой ткани, пульпы зуба и др. Учитывая множество источников получения МСК и разнообразие микроокружения, в котором развиваются эти клетки после пересадки, имеется необходимость изучения закономерностей дифференцировки пересаженных клеток в каждом конкретном эксперименте. Цель настоящей работы—исследование дифференцировки МСК костного мозга крысы после введения в поврежденный нерв взрослой крысы. Работа выполнена на крысах линии Вистар-Киото массой 200–250 г. МСК, полученные из костного мозга крыс линии Вистар-Киото, были предоставлены авторам компанией ООО «Транс-Технологии» (ген. директор, к.б.н. Д. Г. Полынцев). Культивируемые МСК были помечены 5-бром-2'-дезоксифосфатом (BrdU) и введены в предварительно передавленный (лигатура, 40 с) нерв субперинеурально (5×10^4 клеток на животное). Через 1 сут и 1 нед сегменты седалищных нервов фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида. Иммуногистохимическую реакцию по выявлению BrdU-иммунопозитивных клеток проводили на парафиновых срезах, которые подкрашивали толуидиновым синим. Через 1 сут скопления BrdU-содержащих МСК были обнаружены в толще нервного ствола между нервными волокнами реципиента. Через 1 нед после введения часть меченых BrdU клеток определялась не только в эндоневрии, но и в эпинеуральной оболочке. Клеточные элементы с мечеными BrdU ядрами имели характерные морфологические признаки адипоцитов (клетки больших размеров округлой или полигональной формы, в каждой из которых определялось место, занимаемое жировой вакуолью, их цитоплазма выглядела тонким ободком, ядра овальной формы были смещены к периферии). Часть клеток с мечеными BrdU ядрами располагалась в стенках кровеносных сосудов эпинеургии. Судя по локализации и морфологическим характеристикам, они представляли собой эндотелиоциты. Таким образом, установлено, что часть пересаженных в нерв МСК реализовали свои гистобластические потенции и дифференцировались в клетки жировой ткани и эндотелиоциты. Предположительно МСК мигрировали в область эпинеургии по кровеносным сосудам.

РЕГУЛЯЦИЯ Ca^{2+} -ЗАВИСИМОЙ ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ NMDA РЕЦЕПТОРОВ ПОСРЕДСТВОМ ЧАСТИЧНОГО ИНГИБИРОВАНИЯ ФУНКЦИИ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -ОБМЕННИКА ИОНАМИ Li^+

Погужельская Е. Э., Сибаров Д. А., Антонов С. М.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, e-mail: dsibarov@gmail.com*

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (NCX) играет ключевую роль в выведении ионов Ca^{2+} из цитоплазмы клетки во внеклеточное пространство. NMDA рецепторы (NMDARs) обладают большой проницаемостью для ионов Ca^{2+} . Их гиперактивация вызывает Ca^{2+} -перегрузку клеток при эксайтотоксическом стрессе, в результате которой нейроны гибнут по механизму апоптоза. Увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , вызванное поступлением Ca^{2+} в цитоплазму через каналы NMDARs вызывает Ca^{2+} -зависимую инактивацию этих рецепторов. Мы предполагаем, что изменение скорости работы NCX может оказать существенное влияние Ca^{2+} -зависимые десенситизацию NMDARs.

Эксперименты проводили на первичной культуре нейронов коры мозга крыс с 10 по 14 дни культивирования. Для достижения различных уровней ингибирования NCX, Na^+ во внеклеточном растворе пропорционально заменяли на Li^+ . Известно, что Li^+ значительно снижает скорость работы NCX, при этом проводимость NMDARs для Na^+ и Li^+ существенно не различается. Полная замена давала уменьшения равновесных токов NMDARs более чем в два раза. 50 % и 70 % замены Na^+ на Li^+ также вызывали значительное уменьшение амплитуды токов. Однако, при использовании 10 % и 20 % замены, в большинстве случаев, наблюдалось увеличение равновесных токов. В целом, при наличии 30 % Li^+ и более, во внеклеточном растворе наблюдается постепенное уменьшение равновесных токов NMDARs. При совместной аппликации Li^+ и селективного ингибитора NCX ослабления действия Li^+ не наблюдается, что означает отсутствие конкуренции между ними. Таким образом, в экспериментах по замене Na^+ на Li^+ была показана возможность градуальной регуляции уровня Ca^{2+} -зависимой десенситизации NMDARs посредством частичного ингибирования функции NCX.

Работа поддержана грантами РФФИ 16-04-00653 и 15-04-08283.

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОУЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ОТ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У КРЫС

Подвигина Т. Т., Багаева Т. Р., Филаретова Л. П.

*ФГУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия. e-mail: tpodvigina@yandex.ru*

Ранее мы показали, что десенситизация капсаицин-чувствительных нейронов (КЧН) увеличивает чувствительность слизистой оболочки желудка (СОЖ) к ульце-

рогенному влиянию индометацина, а глюкокортикоидные гормоны (ГГ) оказывают компенсаторное гастропротективное действие в этих условиях. Настоящая работа является логическим продолжением исследований, направленных на выяснение механизмов, обеспечивающих взаимодействие КЧН и ГГ в гастропротекции. Задача работы состояла в изучении влияния десенситизации КЧН на микрососудистую проницаемость СОЖ, содержание глюкозы в крови и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у крыс с нормальным и недостаточным содержанием ГГ. Десенситизацию КЧН осуществляли 3-кратным введением капсаицина в суммарной дозе 100 мг/кг, через неделю после этого производили адреналэктомию или ложную операцию под эфирным наркозом. Через неделю после адреналэктомии всем крысам вводили индометацин (35 мг/кг) на фоне предварительного 24 ч голодания. Через 4 ч после его введения определяли площадь эрозий СОЖ, уровень глюкозы и кортикостерона в крови, ЧСС и микрососудистую проницаемость, которую определяли на основании оценки проникновения Evans blue из микрососудов желудка в СОЖ. ЧСС измеряли под эфирным наркозом на кардиографе ЭК1Т-05-АСК. Десенситизация КЧН увеличивала чувствительность СОЖ к индометацину у ложноперированных (ЛО) и адреналэктомированных (АЭ) крыс, однако площадь эрозий АЭ крыс значительно превышала таковую ЛО животных. Максимальная проницаемость микрососудов в СОЖ, минимальный уровень глюкозы в крови и минимальная ЧСС наблюдалась у АЭ крыс с десенситизацией КЧН. Введение кортикостерона (4 мг/кг) нормализовало уровень кортикостерона в крови, что сопровождалось восстановлением изучаемых показателей до уровня ЛО животных. Таким образом, дефицит ГГ потенцирует увеличение микрососудистой проницаемости, снижение уровня глюкозы в крови и ЧСС, что сопровождается усугублением проульцерогенного действия десенситизации КЧН.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16–04–01196а.

СОВРЕМЕННЫЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Полякова Г. Ю.¹, Поляков Ю. И.^{1,2}, Пронина М. В.², Кропотов Ю. Д.²

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ;*

²*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galinapol@bk.ru*

Депрессивные расстройства являются одним из наиболее часто встречающихся видов психической патологии. Распространенность депрессий различной этиологии в последнее десятилетие колеблется от 6 до 30 % в зависимости от используемых критериев, уровня социального благополучия, доходов населения. Несмотря на пристальное и длительное изучение до сих пор не существует объективных нейрофизиологических критериев диагностики этой патологии, не найдено биологических маркеров заболевания, с чем, в большей степени, и связаны разногласия, касающие-

ся распространённости депрессивных расстройств.

На сегодняшний день известно, что при депрессии в разной степени задействованы системы управления и эмоционального реагирования. Для изучения этих систем в современной нейрофизиологии используются тесты oddball и Go/NoGo парадигмы, позволяющие провести анализ мониторинга, вовлечения, подавления действия, реакции на новый стимул.

Анализ когнитивных вызванных потенциалов не дает ответа на вопрос об источниках генерации электрической активности. Применение нового в нейрофизиологии метода анализа — метода независимых компонент — позволило выделить несколько составляющих в каждом из регистрируемых вызванных потенциалов. Каждый компонент имеет «свою» локализацию, временную динамику и функциональный смысл.

В проведенном исследовании показано, что для депрессивного расстройства характерно увеличение амплитуды независимой компоненты, генерируемой в цингулярной извилине и связанной с мониторингом действия, снижение амплитуды компоненты, генерируемой в премоторной коре и связанной с реакцией на новый стимул, снижение амплитуды поздних позитивных компонент вызванных потенциалов, связанных с вовлечением и подавлением действия, генерируемых в теменной, премоторной коре; эндогенный характер депрессии по сравнению с реактивным характером депрессивного расстройства нейрофизиологически верифицируется уменьшением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в цингулярной извилине и отвечающей за мониторинг действия, и увеличением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в теменной коре и отвечающей за вовлечение в действие.

Работа поддержана грантом РГНФ № 14-06-00973а.

ИЗМЕНЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Постникова Т. Ю., Крюков К. А., Ким К. Х., Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tapost2@mail.ru*

Синаптическая пластичность является основным клеточным механизмом памяти и обучения, нарушения которых часто наблюдаются у пациентов с височной эпилепсией. Целью настоящей работы являлось исследование кратковременных и долговременных изменений синаптической пластичности в поле СА1 гиппокампа при использовании пентилентетразоловой модели эпилепсии на крысах линии Вистар. Животные в возрасте 3 недель были разделены на две группы: контрольную и экспериментальную. У экспериментальных животных эпилептический статус длительноюстью не менее 15 минут вызывали дробным введением пентилентетразола. Переживающие срезыв мозга получали через 24 часа после перенесённого эпилептического статуса. В опытах были измерены наклон и амплитуда полевого возбуждающего постсинаптического потенциала. Стимуляцию осуществляли парными

импульсами каждые 20 секунд до и после индукции долговременной синаптической потенциации (ДВП). ДВП вызывали тета-стимуляцией.

У экспериментальных крыс наблюдалась гиперовзбудимость нейронов поля СА1, что выражалось в развитии множества популяционных спайков, которые отсутствовали у контрольных животных, а также в более низком пороге возбуждения. Однако отношение амплитуд ответов в паре было больше после эпилептического статуса ($1,82 \pm 0,17$), чем в контроле ($1,34 \pm 0,06$), что может свидетельствовать о компенсаторном уменьшении вероятности выброса медиатора. После эпилептического статуса не выявлено существенных изменений в величине ДВП по сравнению с контрольной группой, она составляла $1,47 \pm 0,12$ и $1,41 \pm 0,06$ соответственно. Изменений в соотношении амплитуд после стимуляционного протокола не было выявлено ни в одной из групп, что подтверждает постсинаптический характер экспрессии этой формы ДВП.

Таким образом, наши данные показывают, что у крыс после эпилептического статуса происходят нарушения кратковременной синаптической пластичности и возбудимости нейронов гиппокампа.

Работа поддержана грантами РФФИ: 16-04-00998, 15-04-02951, 14-04-00413.

NMDA- И АМПА-РЕЦЕПТОРЫ ГЛУТАМАТА ПО-РАЗНОМУ ВОВЛЕКАЮТСЯ В МЕХАНИЗМЫ БЕЗУСЛОВНОГО И УСЛОВНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ

Потапкин А. М., Лебедев А. А., Гмиро В. Е., Шабанов П. Д.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pdshabanov@mail.ru

В механизмы подкрепления вовлекаются разные нейрохимические системы, прежде всего дофамина, глутамата и опиоидов, опосредующие как положительные эмоциональные поведенческие реакции, так и действие разных наркотиков (психостимуляторов типа фенамина и фенциклидина, опиатов и опиоидов). **Цель:** В работе исследовали подкрепляющие свойства антагонистов NMDA-рецепторов ИЭМ-1921, ИЭМ-1791, ИЭМ-2181 и антагониста AMPA-рецепторов ИЭМ-1460, синтезированных в Отделе нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. **Методы:** Опыты выполнены на 138 крысах самцах Вистар массой 200–250 г. Части из них в латеральный гипоталамус вживляли электроды для стимуляции мозга. Крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (безусловное подкрепление). Условное подкрепление изучали при формировании условной реакции предпочтения места (УРПМ) в 2-камерной установке, где подкрепляющим стимулом являлось введение исследуемого вещества внутрибрюшинно перед помещением в установку. Предпочтением считали пребывание в одной из камер установки более половины времени. **Результаты:** ИЭМ-1921 в дозах 1–3–10 мг/кг повышал число нажатий педали и снижал пороги самостимуляции в большей степени, чем препараты сравнения фенциклидин (1–3–10 мг/кг) и МК-801 (1–3 мг/кг), классические блокаторы NMDA-рецепторов. Напротив, антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460

в дозах 1–3–5 мг/кг снижал частоту реакции самостимуляции латерального гипоталамуса и повышал пороги ее возникновения. В отличие от самостимуляции мозга, ИЭМ-1921 не вызывал УРПМ. Антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 не во всех дозах, а только в дозе 3 мг/кг вызывал УРПМ. ИЭМ-1791 не вызывал выработку УРПМ, но его водорастворимая соль ИЭМ-2181 вызывала формирование УРПМ. **Заключение:** Таким образом, антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-1921 повышает подкрепляющие свойства реакции самостимуляции у крыс в большей степени, чем фенциклидин и МК-801, и может быть использован как средство-анализатор для изучения подкрепляющих свойств веществ. В то же время другой антагонист NMDA-рецепторов ИЭМ-2181 обладает условными подкрепляющими свойствами, вызывая формирование УРПМ. Интересно, что антагонист AMPA-рецепторов ИЭМ-1460 не во всех исследованных дозах вызывал УРПМ, при этом снижая подкрепляющие свойства самостимуляции. Следовательно, NMDA- и AMPA-рецепторы по-разному вовлекаются в механизмы безусловного и условного подкрепления.

ИЗУЧЕНИЕ ЭМПАТИИ У КРЫС

Пошибайлов М. А.², Паймулкина Д. А.³, Черникова Н. А.¹, Егоров А. Ю.^{1,2}

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

²*Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова;*

³*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет,*

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: poshibailov@inbox.ru

Данная работа посвящена изучению эмпатии у крыс в условиях эксперимента. Исследование выполнялось на половозрелых самцах крыс линии Wistar. Целью работы стала оценка уровня эмпатии у животных в ситуации «свой-чужой». Все крысы были разделены на 2 группы для тестирования: содержащиеся в одной клетке (знакомые) и содержащиеся в разных клетках (чужие). Для проведения эксперимента использовалась клетка, состоящая из 2 отсеков, разделенных прозрачной перегородкой, с возможностью подачи электрического тока на пол одного из отсеков. В один из отсеков помещалось животное-субъект, в другой отсек помещалась крыса-объект. В процессе эксперимента подавались 4 стимула, с интервалом в 1 мин. Первым предъявлялся звуковой сигнал продолжительностью 1с., затем предъявлялись два комплексных стимула, состоящих из звукового сигнала и электрического разряда, напряжением 1V, продолжительностью 2с. Четвертым стимулом был одиночный звуковой сигнал. Звуковые сигналы подавались одновременно двум животным, тогда как электрический разряд получала только крыса-объект. Регистрировались поведенческие реакции субъекта: замирание, поворот головы в ответ на поведение крысы-объекта, подвергавшейся электростимуляции. Результаты тестов показали, что крысы-субъекты, наблюдавшие за поведением крысы-объекта, с которым субъекты содержались в одной клетке, реагируют более выражено, по сравнению с группой крыс, наблюдавших за реакциями незнакомой крысы. Таким образом, полученные

данные могут указывать на наличие эмпатии у крыс, как одной из основ социального поведения.

ДИНАМИКА ИНТЕНСИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕМБРАННОГО РЕЗЕРВА ЦЕЛОМОЦИТАМИ ОЛИГОХЕТ

Присный А. А.

Белгородский филиал ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. Я. П. Коваленко»,
г. Белгород, Россия, e-mail: andreypriusny@gmail.com

Мембранный резерв, т.е. запас плазмалеммы, заложенный в ее складчатости, является морфофункциональной базой для осуществления объемных гомеостатических реакций клеток. Физиологическое значение мембранного резерва заключается в активации волюмо-чувствительных путей транспорта ионов, реализации механизмов эндоцитоза, специфических видов клеточной подвижности, активации и стимуляции внутриклеточных метаболических реакций. Изучены осморегуляторные реакции целоцитов олигохет при проведении осмотических тестов *in vitro*. Рассчитаны показатели абсолютного и относительного мембранного резерва, а также интенсивность использования относительного мембранного резерва клетками в гипотонической среде. Целоциты олигохет могут изменять свой объем и форму в ответ на внешние воздействия, в зависимости от наличия, величины и степени мобилизации мембранного резерва, благодаря эластичной клеточной мембране. Такая способность позволяет клеткам сохранять функциональную активность и морфологическую целостность под действием осмотической нагрузки. Сохранение устойчивого функционального состояния клетки осуществляется путем сглаживания поверхностных мембранных структур, встраивания экзоцитозных пузырьков. Важнейшую роль играет высвобождение фагоцитозных везикул. Интенсивность использования мембранного резерва отличается у клеток животных разных видов. Использование мембранного резерва целоцитами олигохет возрастает в ряду: *O. complanatum*—*E. tetraedra*—*L. terrestris*—*L. rubellus*—*E. nordenskioldi*—*L. castaneus*—*E. gordejefi*—*E. rosea*—*E. fetida*. Установлено увеличение этого показателя от клеток представителей лесных биоценозов до целоцитов животных, которые предпочитают луговые биотопы и пашню.

ЭВОЛЮЦИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИСТЕМ ФАЦИАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У ГРЫЗУНОВ

Проничев И. В., Мокрушина Е. А.

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»,
г. Ижевск, Россия

Полученные нами ранее результаты, а также анализ данных литературы позволяют выделить две основные системы контроля над лицевыми мышцами у белой

мышцы: филогенетически более древнюю систему — тектофациальную и филогенетически молодую — кортикофациальную. Проведенный анализ показал, что наличие прямых связей, принцип контралатеральности в управлении и функциональную асимметрию, можно считать критериями филогенетической молодости систем, в то время как для древних систем таковыми критериями являются: многоэтажность, би- или ипсилатеральный характер в управлении мышечной активностью и функциональная эквипотенциальность. Характеризуя более древнюю тектофациальную систему через призму вышеперечисленных критериев, мы сталкиваемся с весьма неожиданным результатом. Во-первых, нами были обнаружены прямые тектофациальные связи. Во-вторых, микростимуляция глубоких слоев верхнего двухолмия (ВД) вызывала преимущественно контралатеральные двигательные ответы (ДО) верхней губы и вибрисс. В-третьих, в организации двигательных представительства лицевых мышц в ВД выявлена пространственная асимметрия. В тоже время прямых связей фронтального неокортекса с ядром лицевого нерва мы не обнаружили. Кроме того отмечено явное преобладание ипсилатеральных ДО лицевых мышц в ответ на микростимуляцию моторного неокортекса. Все это признаки филогенетической древности. Однако корковое представительство лицевой мускулатуры имеет и черты филогенетической молодости, а именно — явно выраженную межполушарную асимметрию, несравненно более яркую, чем мы наблюдаем в верхнем двухолмии. Таким образом выявленная нами специфика в организации двух систем регуляции фациальных мышц, а также особенности их взаимодействия, у представителей примитивных млекопитающих, может служить отправной точкой для определения эволюционной направленности у различных представителей класса млекопитающих, так как усложнение или редукция некоторых звеньев данных систем может являться хорошим индикатором иерархического положения тех или иных таксономических групп на эволюционной лестнице, поскольку известна тесная связь уровня развития лицевых мышц (соответственно и центральных систем их регуляции) с уровнем эволюционного развития.

СРАВНИТЕЛЬНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССА И МЕХАНИЗМОВ РЕАБСОРБЦИИ БЕЛКА В ПОЧКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛЬНЫХ ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ БЕЛКОВ

Пруцкова Н. П., Селивёрстова Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: natprut@iephb.ru*

Реабсорбция белка в проксимальных канальцах (ПК) почки является жизненно важной функцией, однако малоизученной в ряду позвоночных, за исключением млекопитающих и человека. Цель работы заключалась в анализе процесса и молекулярно-клеточных механизмов реабсорбции белка в ПК при парентеральном введении лягушкам и крысам зелёного и жёлтого флюоресцентных белков (GFP и YFP). С помощью флюоресцентной, конфокальной и иммуноэлектронной микроскопии

показан захват и везикулярный транспорт этих белков в эпителиальных клетках ПК, установлены количественные закономерности реабсорбции в зависимости от дозы белка и времени после инъекций. У лягушки скорость захвата GFP и YFP, их распределения в цитоплазматическом компартменте, а также лизосомальной деградации была меньше по сравнению с крысой, всасывание зависело от модуляции транспортных процессов в нефронах аргинин-вазотоцином. На примере абсорбции YFP в почке лягушки впервые показано вовлечение мембранных рецепторных белков в захват и внутриклеточный транспорт профильтровавшегося экзогенного белка в эпителии ПК амфибий. Это явилось одним из свидетельств функционирования в мезонефрозе амфибий механизма эндоцитоза, существующего в метанефрозе млекопитающих. При комбинированном введении лягушкам GFP, YFP, лизоцима выявлен механизм ограничения реабсорбции, зависящий от природы белков, условий конкурентного всасывания. Установлено снижение захвата и замедление внутриклеточного транспорта YFP после ежедневной нагрузки лизоцимом. Показана способность ПК к восстановлению абсорбционной ёмкости и исходного паттерна реабсорбции YFP, сопряжённому с увеличением количества иммуно меченых рецепторов эндоцитоза. В целом, применение GFP и YFP явилось эффективным инструментом для изучения реабсорбции белка в ПК и сравнительных морфофизиологических исследований.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16–04–00465) и средствами государственного бюджета по госзадаанию на 2013–2017 гг. (№ з.р. 01201351572).

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ СУБСТРАТОВ И ОБРАТИМЫХ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

**Розенгарт Е. В., Басова Н. Е., Кормилицын Б. Н., Перчёнок А. Ю., Сааков В. С.,
Суворов А. А.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, e-mail: roz@iephb.ru*

Впервые 36 ацилатов и тиоацилатов циклических аммониевых спиртов с разной структурой алкильной цепи между аммониевым и сложноэфирным атомами, а также с разным строением циклической аммониевой группировки, изучены как субстраты и обратимые ингибиторы холинэстераз крови млекопитающих. Сравнение корректно выбранных кинетических параметров, измеренных в сопоставимых условиях, дало возможность рассмотреть оба типа эффекторов как лигандов каталитических центров холинэстераз различных животных. Среди изученных соединений выявлены специфические тиосубстраты эритроцитарной ацетилхолинэстеразы человека. При низких концентрациях субстрата 1,2-диметил-1-(2,—ацетилтиооксипропил) пиперидиниййодид оказался высокоспецифическим тиосубстратом ацетилхолинэстеразы, значительно превосходя морфолиниевые и пиперидиниевые производные.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ РФ

Рожков В. П., Бурых Э. А.

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

Изучение особенностей развития детского организма в условиях адаптации к специфическим природно-климатическим условиям Севера стоит в ряду актуальных задач экологической и возрастной физиологии. Целью исследования явилась оценка функциональных резервов мозгового кровообращения у детей и подростков-северян различного возраста по данным измерения цереброваскулярной реактивности в пробе с дыхательными нагрузками. Транскраниальное доплерографическое исследование мозгового кровотока проведено у 62 учащихся 1–11 классов сельской школы в Архангельской обл. Метаболическую регуляцию кровотока в бассейнах среднемозговых артерий (СМА) изучали с помощью проб, вызывающих изменения концентрации газов крови. Для оценки констрикторной реакции церебральных сосудов на гипokaпнию проводили 30-секундную гипервентиляцию. Дилататорную реакцию оценивали с помощью пробы с максимальной произвольной задержкой дыхания. Для оценки изменений пульсового кровенаполнения и тонуса мозговых сосудов регистрировали реоэнцефалограмму. С возрастом у школьников-северян выявлена тенденция к снижению констрикторной реакции на гипokaпнию и значимое повышение дилататорной реакции церебральных сосудов на гиперкапнию. При этом относительно возрастала величина интегрального индекса показателя вазомоторной реактивности (ИВМР), характеризующий весь диапазон реактивности церебральных сосудов, который составил 61–63 % для обеих СМА у детей 7–8 лет и 79–84 % у подростков 16–17 лет. У мальчиков показатели вазомоторной реактивности были выше, чем у девочек. Величины ИВМР для школьников младших возрастных групп оказались ниже аналогичных величин, установленных для детей Санкт-Петербурга, эти различия нивелировались для школьников старшего возраста. Сочетанное воздействие комплекса негативных климатогеографических факторов Севера оказывает влияние на гемодинамику мозга у детей и подростков, обуславливая ее адаптивные перестройки, направленные на адекватное обеспечение метаболизма мозга.

Работа выполнена по Программе фундаментальных исследований 1.32П Президиума РАН

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЛАНКОРТИН-ПРОДУЦИРУЮЩИХ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ МОЗГА

Романова И. В., Михрина А. Л.

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

Про-опиомеланокортин (ПОМК) является молекулой-предшественницей, образующей различные пептиды, действие которых реализуется через G-белок — связанные меланокортиновые рецепторы (МКР). В мозге млекопитающих ПОМК-экспрессирующие нейроны локализованы, в частности, в аркуатном ядре гипоталамуса (АРК). Их отростки выявлены вокруг дофаминергических нейронов как в гипоталамусе, так и в среднем мозге, где также обнаружены МКР 3-го и 4-го типов. Это демонстрирует возможность прямого влияния меланокортиновых пептидов на дофаминергические нейроны мозга.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить структурные основы влияния дофамина на экспрессию ПОМК в нейронах мозга. С помощью двойного флуоресцентного иммуноочечения и конфокальной микроскопии было показано присутствие D1 и D2 рецепторов дофамина непосредственно на телах ПОМК-экспрессирующих нейронов АРК. Будут рассмотрены различные примеры изменения функционального состояния ПОМК-экспрессирующих нейронов в зависимости от изменения уровня дофамина и изменения активности систем его биосинтеза в мозге млекопитающих, а также сравнительно-морфологические аспекты формирования взаимосвязей между этими нейронами в онтогенезе млекопитающих и в ряду позвоночных.

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РНФ № 16–15–10388

ФОТОРЕЦЕПТОРЫ И ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПИГМЕНТЫ СЕТЧАТКИ РЕЧНОЙ МИНОГИ *Lampetra fluviatilis*

Ротов А. Ю.¹, Астахова Л. А.², Говардовский В. И.²

¹*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Кафедра биофизики,*

²*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург; email: aur107@rambler.ru*

У речной миноги имеется два типа фоторецепторных клеток — короткие и длинные, оба имеют колбочковую морфологию. С использованием микроспектрофотометрии (МСФ) и электрофизиологии было показано, что короткие клетки функционально являются палочками, а длинные — колбочками (Govardovskii & Lychakov, 1984). В определенном диапазоне освещенностей оба типа фоторецепторов работают вместе, потенциально обеспечивая цветное зрение. Недавно, однако, на оди-

ночных клетках было показано, что предполагаемые палочки у морской (Morshedien & Fain, 2015) и речной миноги (Asteriti et al., 2015) отвечают на одиночные кванты света и насыщаются при умеренных интенсивностях, как настоящие палочки. Чтобы разрешить противоречие между результатами 1984 и 2015 г.г., мы провели новое исследование сетчатки речной миноги.

МСФ подтвердила наличие в сетчатке двух зрительных пигментов — родопсин-подобного ($\lambda_{\max} = 514$ нм) в «палочках» и длинноволнового ($\lambda_{\max} = 555$ нм) в «колбочках». Регистрация фотоответов одиночных клеток при помощи всасывающей пипетки показала, что длинные фоторецепторы по абсолютной чувствительности и кинетике ответов сходны с типичными колбочками челюстноротых, а короткие отвечают на свет как палочки и насыщаются при умеренных освещенностях. Регистрация электроретинограммы и колориметрия замещения показали наличие у сетчатки цветовосприятия в определенном диапазоне освещенностей.

Скорость фотолиза обоих типов зрительных пигментов миноги (постоянная времени около 70 с) занимает промежуточное положение между типичными палочковыми (≈ 10 мин) и колбочковыми (≈ 10 с) и пигментами челюстноротых.

Недифференцированность фотохимических свойств зрительных пигментов миноги и колбочкоподобная структура обоих типов фоторецепторов поддерживают идею о том, что сетчатка миноги имеет примитивные черты, характерные для анцестральных позвоночных.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГОРМЕЗИСА НА ПРИМЕРЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕ- И ПОСКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Рыбникова Е. А., Самойлов М. О.

*ФГБУН Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail rybnikoval@rambler.ru*

Гипоксическое пре- и посткондиционирование — это феномены, при которых применение нетоксических (не оказывающих повреждающие эффекты) гипоксических эпизодов в определенных режимах индуцирует адаптивные реакции, обеспечивающие протекцию биологических систем от интенсивных и потенциально летальных воздействий гипоксической или иной природы. На основании этого можно заключить, что гипоксическое пре- и посткондиционирование представляют собой примеры фундаментального принципа гормезиса, характеризующего двухфазную дозо-зависимую реакцию организма на действие различных факторов. Первоначально гормезис был описан как протективный эффект малых доз радиации, однако к настоящему времени выявлено более 100 факторов, для которых характерно свойственное гормезису двухфазное дозо-зависимое действие. Среди этих факторов важное место занимают факторы гипоксической природы. Их применение в режимах пре- и посткондиционирования раскрывает высокий трансляционный потенциал гормезиса. В связи с этим исследование эндогенных механизмов пре- и посткондиционирования, анализ их сходства и различий вносит существенный вклад в прояснение ключевых и универсальных механизмов

адаптации и нейропротекции. Прекондиционирование нацелено на подготовку организма к последующему неблагоприятному событию, тогда как посткондиционирование направлено не на предупреждение негативных последствий повреждающих воздействий, а на их компенсацию. И в том, и в другом случае необходим запуск эндогенных адаптационных механизмов, среди которых по нашему предположению центральное место занимает функционирование гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС), являющейся главным звеном общего адаптационного синдрома по Г. Селье. В докладе проводится анализ особенностей активности и реактивности ГГАС, паттернов экспрессии гормонов, нейрогормонов ГГАС и их рецепторов в оригинальной модели гипоксического пре- и посткондиционирования с использованием умеренной гипобарической гипоксии.

Работа поддержана грантами РФФИ № 16-04-00987 и 14-04-00516.

ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА НА РАЗВИТИЕ РЕТИНОПАТИИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

**Рыжов Ю. Р., Юсенко С. Р., Федоткина Т. В., Деркач К. В., Фирсов М. Л.,
Шпаков А. О.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ulian07@inbox.ru*

Одним из тяжелых осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1) является диабетическая ретинопатия (ДР). Однако эффективные подходы, способные предотвратить развитие ДР или ослабить ее симптоматику на поздних стадиях, отсутствуют. Поскольку одной из причин развития ДР являются воспалительные и нейродегенеративные процессы в ЦНС, связанные с дефицитом инсулина в мозге, мы изучили влияние длительного интраназального введения инсулина (ИВИ), повышающего его уровень в ЦНС, на развитие ДР у крыс с СД1. В экспериментах использовали 3 группы самцов крыс — контрольную (К, $n=6$), диабетическую (Д, $n=21$) и диабетическую с лечением ИВИ (ДИ, $n=10$). СД1 вызывали двумя в/б инъекциями стрептозотоцина (СТЗ, 40 и 30 мг/кг) с интервалом в 10 дней. Группа ДИ получала ИВИ (0.48 МЕ/крысу/сутки) со 2-го дня после первой инъекции СТЗ. Электроретинограмму (ЭРГ) снимали 1 раз в 2 недели в течение 8 недель. Функции сетчатки оценивали по амплитуде b-волны на ЭРГ и полунасыщающей интенсивности (ПНИ). Со 2-й по 8-ю неделю амплитуды b-волн в группах Д и ДИ были меньше, чем в контроле. Со 2-й по 6-ю неделю амплитуда в группе Д менялась слабо, но на 8-й неделе было отмечено ее падение на 49 % относительно 6-й недели. В группе ДИ снижения амплитуды не происходило. Со 2-й по 4-ю неделю значения ПНИ во всех трех группах были сходными. Однако на 6-й неделе значение ПНИ в группе Д повышалось в 2.4 раза, на 8-й неделе — в 13 раз в сравнении с его значениями на 4-й неделе развития СД1. В группах К и ДИ значения ПНИ не менялись. Таким образом, лечение ИВИ предот-

вращает падение чувствительности сетчатки к свету у крыс с СД1, на что указывает сохранение значений ПНИ в группе ДИ со 2-й по 8-ю неделю на уровне, характерном для контроля. При этом амплитуды b-волн ЭРГ в группе ДИ снижались в сравнении с контролем, хотя такого сильного падения этого показателя на 8-й неделе, как в группе Д, не отмечалось. Полученные нами данные указывают на выраженный ретинопротекторный эффект ИВИ на ранних стадиях развития ДР при экспериментальном СД1.

БИОТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОЛНОЦЕННОСТИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Рябинин Г. В.

*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Санкт-Петербург, e-mail: georgij.ryabinin@mail.ru*

Впервые в мировой практике в России введен принципиально новый критерий для питьевой расфасованной воды — физиологическая полноценность по микро- и макроэлементному составу с учетом норм суточного водопотребления (СанПиН 2.1.4.1116–02). На основе хемотаксиса инфузорий — реакции направленного перемещения популяции под воздействием малых доз химических веществ — в СПбГЭТУ «ЛЭТИ» разработана методика и прибор серии «Биотестер».

Цель настоящей работы: сравнить с помощью биотестового метода качество воды с различным минеральным составом на соответствие критерию физиологической полноценности.

Проведено биотестирование проб воды из системы централизованного водоснабжения Санкт-Петербурга и аналогичной воды, но кондиционированной минеральной добавкой «Северянка плюс» [1, 2]. Анализ данных показывает, что исследуемые по хемотоксической реакции инфузорий пробы воды являются нетоксичными, т.к. индекс токсичности T в обоих случаях попадает в диапазон от 0 до 0,4 [3]. Индекс токсичности кондиционированной воды ($T=0,20$) почти в два раза меньше, чем индекс токсичности простой водопроводной воды ($T=0,35$). Это означает, что в пробу с кондиционированной водой перешло большее количество инфузорий. Следовательно, водная среда, нормализованная по макро- и макроэлементному составу является более благоприятной для их жизнедеятельности. Химические методы анализа сложных сред относительно дороги и трудоемки, поэтому качество питьевой воды нами предлагается оценивать с помощью показателя физиологической полноценности (индекс ϕ), который можно вычислить по формуле $\phi = (1 - T) \times 100 \%$. Питьевая вода будет считаться физиологически полноценной по минеральному составу, если индекс ϕ попадет в диапазон от 80 % до 100 %. В работе разработана методика биотестирования с помощью прибора «Биотестер» для исследования питьевых вод с различным минеральным составом и предложен показатель физиологической полноценности (индекс ϕ) для оценки качества питьевой воды по микро- и макроэлементному составу с учетом норм суточного водопотребления.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Чурина С. К. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы) // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова, 1988, т. LXXIV, № 11, с. 1615–1620.
2. Макаров В. Л. Кондиционирование питьевой воды по содержанию макро- и микроэлементов при помощи минеральных добавок «Северянка» // Материалы III научно-практической конференции «Питьевая вода Сибири-2006». Барнаул, 2006. С. 144.
3. Методика определения токсичности проб вод (природных, хозяйственно-питьевых, промышленных, сточных) экспресс-методом с применением прибора «Биотестер». Код ФР.1.31.2005. 01881.

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОК: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сабиров М. А.¹, Андреева Ю. В.¹, Панов А. А.¹, Углова Н. Н.²

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург,*

²*Научно-Исследовательский Центр «Фундаментальная остеопатия»
РВИОМ*

Ведение. Медленно-волновые объемные колебания (МОК) в полости черепа известны более двухсот лет. В последнее время стала возможна их неинвазивная оценка методом реоэнцефалографии (РЭГ). Цель работы — изучение количественных характеристик амплитудных спектров, оценка вариабельности и выявление возможных различий МОК.

Методика. На голове лежащего с закрытыми глазами испытуемого фиксировались электроды в би-фронтально-мастоидальном положении. Регистрация РЭГ проводилась прибором «мультиРЭГ», оцифровка — АЦП «PowerLab-8/30» при частоте квантования 100 Гц. Анализировали 3–4 мин фрагменты записей «фона» обоих полушарий. Индивидуальные записи нормировали по значениям пульсовых максимумов. В программе Chart 5 строили спектры фрагментов «фона». Исследовано 114 человек в норме, в составе трех возрастных групп: младшая (10–30 лет, 35 человек), средне-возрастная (31–45 лет, 45 человек) и старшая (>45 лет, 34 человека).

Результаты. Визуальное сравнение усредненных спектров МОК обоих полушарий трех возрастных групп показало отличия младшей группы от других, сходных между собой. Сравнение индивидуальных спектров в группах показало полушарные отличия лишь для младшей группы — для левого полушария наблюдаются серии пиков на частотах 0,1–0,15 Гц, для правого полушария пики распределены равномерно в диапазоне 0,01–0,3 Гц. Точная оценка наблюдаемых различий затруднена из-за высокой вариабельности индивидуальных спектров во всех группах (SD30–40 % от среднего значения).

Заключение. МОК свойственна высокая индивидуальная изменчивость, по-видимому, не превышающая межгрупповую и межполушарную изменчивость в млад-

шей группе. С увеличением выборки необходимо оценить охарактеризованные различия статистическими методами, также имеет смысл пересмотреть число возрастных групп для сравнения.

Работа поддержана Грантом РФФИ 15–04–00598

НЕЙРУЛЯЦИОННЫЙ МЕХАНИЗМ КОДИРОВАНИЯ ПОЗИЦИОННОЙ ИНФОРМАЦИИ В НОРМАЛЬНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ МОРФОГЕНЕЗАХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Савельев С. В.¹

*¹ГФБНУ Институт мморфологии человека Российской академии наук,
г. Москва, Россия, e-mail: embrains@hotmail.com*

Основной целью работы было выявление межклеточных взаимодействий управляющих процессами формообразования. В качестве объектов исследований были использованы нейруляционные стадии развития анимний и амниот, включая человека. На основании экспериментальных работ и по результатам анализа патологического материала человека показано, что нейруляционные процессы развиваются по регуляционному принципу. Он проявляется в различиях нейруляционных волн, числе нейропортов и компенсации клеточной гибели. Контроль за регуляционными механизмами формообразования осуществляется позиционными сигналами нейроэпителиальных клеток, нарушение которых приводит к возникновению летальных патологий. В основе молекулярно-генетических механизмов кодирования позиционной информации лежат мембранные механозависимые ионные каналы, известные для большинства тканей. При помощи рентгеновской микроспектрометрии в сочетании с экспериментальными методами было показано, что существует связь между позиционными сигналами нейробластов и региональной специфичностью изменения формы мозга. Для завершения нейруляции должен произойти ряд событий, опосредованных направленной экспрессией генов регулируемых позиционными сигналами нейробластов. На основании этих данных предложена концепция, согласно которой эмбриональный морфогенез мозга построен на механохимических и гистогенетических процессах, взаимодействующих по принципу обратной связи. Нормальное развитие эмбриональной организации мозга является следствием морфологической реализации механохимической разметки процессов формообразования. Практическая проверка гипотезы на патологических моделях показала, что химическая уязвимость и неспецифичность механизмов считывания позиционного сигнала на ранних стадиях развития является основной причиной морфогенетических ошибок развития, приводящих к гибели эмбрионов. Эти сведения позволили сформулировать и экспериментально подтвердить морфогенетическую гипотезу системных нарушений развития мозга человека.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ AGRP 25–51 В LOCUS COERULEUS

Савельева Л. О., Михрина А. Л., Романова И. В.

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

Известно, что AGRP (agouti-related peptide) экспрессируется только нейронами аркуатного ядра гипоталамуса. В ходе посттрансляционных изменений из его промоллекулы образуется три активных фрагмента: 25–51, 54–82, 83–132. Функциональное значение фрагмента 83–132 связано с блокадой меланокортиновых рецепторов (МКР), что свидетельствует о его роли как эндогенного антагониста МКР3/4 в мозге. Функциональное значение других фрагментов, которые не связаны с влиянием на МКР, мало изучено. Проекция AGRPергических нейронов выявлены в различных областях мозга, в частности в голубом пятне (locus coeruleus — LC), где, как известно, локализованы тела норадренергических нейронов. Ранее нами было показано, что фрагмент 25–51 оказывает тормозный эффект на системы биосинтеза норадреналина. Методом ПЦР в реальном времени нами было показано, что введение AGRP 25–51 (0,6 нмоль) мышам C57Bl/6J в LC вызывает уменьшение экспрессии тирозингидроксилазы (на 42 %, $p < 0,05$) и транспортера норадреналина (на 80 %, $p < 0,05$) в этой области. Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы выяснить, влияет ли изменение функциональной активности норадренергических нейронов голубого пятна под влиянием AGRP на морфофункциональное состояние нейронов гипоталамуса, в частности ПОМК- и AGRP-продуцирующих.

На срезах мозга с помощью иммуногистохимии (биотин-стрептавидиновый метод) было показано, что через 3 ч после введения AGRP 25–51 в LC в паравентрикулярном ядре гипоталамуса наблюдается увеличение оптической плотности иммунореактивного вазопрессина, а в аркуатном ядре — увеличение оптической плотности ПОМК (20 %, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об изменении функционального состояния нейронов гипоталамуса в нашем эксперименте и подтверждают существование морфофункциональных взаимодействий между ПОМК- и НА-нейронами мозга.

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта РНФ № 16–15–10388.

ГЛУТАТИОН-ОПОСРЕДОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ КАК ФАКТОР ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПОБАРИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Сариева К. В.^{1,2}, Ветровой О. В.^{1,2}, Галкина О. В.¹

¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет;

²ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,

Санкт-Петербург, e-mail: sarieva_ks@mail.ru

Гипобарическое посткондиционирование (ГПостК) является уникальным методом коррекции последствий тяжелых форм кислородного голодания мозга. В нашей лаборатории применяется методика предъявления крысам тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ) в сочетании с трехкратным ГПостК. ГПостК способствует нормализации активности гормональной системы и поведения животных, предотвращает гибель нейронов гиппокампа и неокортекса. Однако в настоящий момент отсутствует полное понимание терапевтических механизмов ГПостК. Известно, что ГПостК ап-регулирует уровень HIF1 α в CA1 поле гиппокампа и сенсомоторной коре. В настоящей работе проверяется гипотеза о HIF1 α -опосредованной мобилизации антиоксидантной системы, выражающейся в смещении отношения восстановленного глутатиона к окисленному в сторону восстановленного при применении ГПостК. Данный показатель является общепризнанным в ходе определения антиоксидантной активности клеток.

Работа осуществляется при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант РФФИ № 16–34–00027). Часть исследований проведено с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Обсерватория экологической безопасности» (НИР № 118–99).

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕЖСЕГМЕНТАРНЫХ ТОРАКАЛЬНЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ТАРАКАНА PERIPLANETA AMERICANA

Северина И. Ю., Исавнина И. Л., Князев А. Н.

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

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: severinaira@mail.ru

Представитель новокрылых насекомых американский таракан обладает быстрой, высокоманевренной, стабильной локомоцией (ходьба, бег). При ходьбе передняя и задняя ноги таракана на ипсилатеральной стороне тела двигаются одновременно и в противофазе с соответствующими контрлатеральными конечностями. Эти движения строго координированы и ритмичны. Известно, что в норме работа генератора ритма ходьбы обеспечивается наличием входов от проприоцепторов конечностей, от интернейронов вышележащих отделов нервной системы и наличием интернейронов, связывающих как соседние грудные ганглии, так и передне- с заднегрудными ганглиями. Используя окраску хлористым никелем, удалось оценить мор-

фологические особенности межсегментарных нисходящих интернейронов, которые связывают передний и средний грудные ганглии с задним. Краситель вводили в коннективу, соединяющую средний и задний грудные ганглии. Положение тела каждого интернейрона определяли как ипси- или контралатеральное по отношению к аксону, идущему в заднегрудной ганглий. В передне- и среднегрудном ганглиях обнаружены группы клеток, отростки которых ветвятся только на ипсилатеральной стороне. Повидимому, эти группы интернейронов передают информацию с сенсорных входов конечностей в соседние ганглии. Также нисходящие влияния из вышележащих ганглиев в заднегрудной могут осуществлять нейроны другой группы — с контралатеральным положением тел и дендритами, которые имеют разветвления в нескольких областях заднегрудного ганглия. Такие нейроны, вероятно, могут выполнять сложную интегративную функцию, получая информацию по разным сенсорным входам и контактируя с внутри ганглионарными нейронами (пейсмейкерами), которые участвуют в генерации «паттернов локомоции». Описанная структурная организация управления ходьбой (бегом) таракана может быть полезна, например, при конструировании экспериментальных и промышленных образцов «шагающих» автономных технических устройств — роботов различного назначения.

ЭМГ-АНАЛИЗ УТОМЛЕНИЯ РАЗНЫХ ГРУПП ИНСПИРАТОРНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Сегизбаева М. О.¹, Тимофеев Н. Н.², Курьянович Е. Н.², Александрова Н. П.¹

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

²*Военный Институт физической культуры,
С.-Петербург, Россия.*

Целью настоящей работы явилось исследование функции инспираторных мышц при выполнении велоэргометрической нагрузки возрастающей мощности «до отказа» и оценка устойчивости диафрагмы (Д), парастеральной (ПС), грудино-ключично-сосцевидной (ГКС) и лестничной (Л) мышц к развитию утомления методом электромиографического анализа. В исследовании участвовали 9 здоровых мужчин в возрасте 19.0 ± 1.1 лет. Мышечную нагрузку возрастающей мощности «до отказа» испытуемые выполняли на спироэргометрической установке «Shiller» (Швейцария). До начала и сразу после выполнения мышечной нагрузки измеряли величину максимального инспираторного давления (МIP) с параллельной регистрацией электрической активности (ЭМГ) Д, ПС, ГКС и Л мышц, участвующих в процессе инспирации. Количественную оценку ЭМГ-сигналов производили по пиковой величине их интегрированной активности. Для того, чтобы проследить частотный сдвиг спектра ЭМГ рассчитывалась центроидная частота (fc) до начала мышечной нагрузки и сразу же после ее прекращения. Значения МIP в контроле составили 124.3 ± 8.5 см H₂O, после нагрузки — 114.2 ± 8.9 см H₂O. Результаты ЭМГ-анализа показали, что после выполнения интенсивной нагрузки появляются признаки развития утомления инспираторной мускулатуры — снижение силы сокращения мышцы, несмотря на

увеличивающийся уровень ее электрической активации. На основе расчета значений центроидной частоты спектра ЭМГ выявлены различия в устойчивости разных групп инспираторных мышц к развитию утомления после их усиленной и продолжительной работы — вспомогательные инспираторные мышцы шеи обладают меньшей выносливостью и большей утомляемостью по сравнению с основными инспираторными мышцами. Индивидуальный анализ сдвига значений центроидной частоты спектра ЭМГ влево, т. е. смещение в сторону низких частот, показал, что при интенсивных нагрузках возможно избирательное развитие утомления или диафрагмы, или инспираторных мышц грудной клетки, или и Д и ПС мышц одновременно. Вероятно, это может происходить из-за преимущественного вклада либо Д, либо ПС, либо этих мышц совместно в создание инспираторного усилия при выполнении интенсивной мышечной нагрузки.

МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОЦИТОЗА БЕЛКА В ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦАХ ПОЧКИ НИЗШИХ ПОЗВОНОЧНЫХ

Селивёрстова Е. В., Пруцкова Н. П.

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

Российской академии наук,

г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elena306@yandex.ru

Цель настоящей работы состояла в исследовании молекулярных механизмов эндоцитоза белков в почке амфибий, занимающих ключевые позиции в эволюции наземных позвоночных. В отличие от млекопитающих, у низших позвоночных эти процессы практически не изучены. В опытах *in vivo* у *Rana temporaria*, *Rana ridibunda*, *Triturus vulgaris* выявлены закономерности абсорбции белков в клетках проксимальных канальцев методами иммуноблота, иммуногистохимии, конфокальной и иммуноэлектронной микроскопии. Захват лизоцима, лактальбумина, GFP, YFP происходил с участием мультилигандных рецепторов — мегалина и кубилина, интенсивная экспрессия которых на люминальной мембране эпителиоцитов индуцировалась парентеральным введением этих белков. Начальный этап интернализации сопровождался экспрессией адаптерного белка клатрина, участвующего в образовании эндоцитозных апикальных везикул. С помощью специфических маркеров рециклинговых эндосом (Rab11) и лизосом (Lamp1) изучена динамика дальнейшего внутриклеточного везикулярного транспорта белков. Выявлено замедление этого процесса у зимующих амфибий по сравнению с млекопитающими, что предполагает ингибирование отдельных этапов эндоцитоза, возможно, связанных с особенностями лизосомальной деградацией белка и рециклинга рецепторов. Таким образом, впервые установлено, что в почке амфибий реабсорбция фильтрующихся экзогенных белков различной молекулярной природы происходит путём рецептор-опосредованного клатрин-зависимого эндоцитоза. Обнаружены свидетельства существования адаптивных изменений этого процесса в период гибернации. Полученные данные позволяют использовать мезонефрос амфибий в качестве перспективной модели для

дальнейших морфофизиологических исследований фундаментальных механизмов эндоцитоза *in vivo* и его регуляции в условиях адаптации амфибий к различным факторам внутренней и внешней среды.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 16-04-00465) и средствами государственного бюджета по госзаданию на 2013–2017 гг. (№ г.р. 01201351572).

РЕТРОГРАДНАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ПОСРЕДСТВОМ ПОВЫШЕНИЯ КАЛИЯ В СИНАПТИЧЕСКОЙ ЩЕЛИ

Семьянов А. В.

*НИИ нейронаук, Нижегородский Государственный Университет
им. Лобачевского,*

Нижний Новгород, Россия, e-mail: setyanov@neuro.nnov.ru

Эволюционно клетки сформировались с высокой внутриклеточной концентрацией калия и низкой натрия. В физиологии данные трансмембранные натрий-калиевые градиенты рассматриваются как основа клеточной возбудимости, потенциалов действия. При этом считается, что выход калия всего лишь необходим для клеточной реполяризации. Мы показали, что выход калия из клеток также служит сигнальным механизмом. Например, при возбуждающей синаптической передаче в ЦНС происходит выход калия через постсинаптические рецепторы глутамата. Этот процесс снижает постсинаптическую деполяризацию, а значит делает синаптическую передачу менее эффективной и более энергозатратной. Почему же сохранилась калиевая проводимость постсинаптических рецепторов? Мы показали, что накопление калия в синаптической щели приводит к деполяризации пресинаптической терминали и повышению вероятности высвобождения глутамата. Этот процесс является одним из механизмов активность-зависимой синаптической фасилитации в глутаматергическом синапсе. Кроме этого, накопление калия в синаптической щели деполяризует перисинаптические отростки астроцитов подавляя потенциал-зависимый захват глутамата и, таким образом, облегчая его вытекание за пределы синаптической щели (спиловер). Ретроградная калиевая сигнализация характерна также и для ГАМКергической синаптической передачи. Однако здесь появляется дополнительное звено. При активации ГАМК_A рецепторов в клетку входят ионы хлора, которые затем выкачиваются вместе с калием ионным симпортером KCC2. Мы показали, что при увеличении электродвижущей силы для хлора данный механизм усиливает синаптическую пластичность и приводит к проэпилептическому фенотипу. Таким образом, синаптическая передача не является однонаправленной. В синапсе существует локальная обратная связь посредством постсинаптического выхода калия. Этот процесс важен для синаптической пластичности и синхронизации активности нейронов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕРАТОРА ДЫХАТЕЛЬНОГО РИТМА

Сидоров А. В.

Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь, e-mail:
sidorov@bsu.by

Центральные генераторы ритма (ЦГР) представляют собой нейронные ансамбли, сохраняющие свою функциональную активность при отсутствии внешних, по отношению к ним, сигналов, т.е. обладающие свойством автоматии. Существует два базовых типа нейронных сетей, формирующих ЦГР: пейсмейкерные сети (используют нейроны-ритмоводители) и сетевые осцилляторы (состоят из взаимодействующих клеток, не обладающих свойством пейсмейкеров). Вопрос о возможности модуляции работы ЦГР и её степени посредством сигналов от сенсорных клеток и/или за счёт изменения нейромедиаторного баланса в мозге остается достаточно дискуссионным.

В составе ЦНС пресноводного лёгочного моллюска *Lymnaea stagnalis* описан ряд сетевых осцилляторов, отвечающих за реализацию самых разнообразных поведенческих программ. Одной из них является нейронная сеть лёгочного дыхания. Основу образованного ЦГР составляют три полифункциональных интернейрона, выступающих в роли самостоятельных полуцентров (клетки VD4 и Ip3I), обеспечивающих реализацию антагонистических функций (вдох–выдох), и модуляторного звена (клетка RPeD1), отвечающего за инициацию и поддержание функциональной активности всего ЦГР.

Установлено, что дыхательное поведение *Lymnaea* модифицируется с возрастом и при формировании инструментального навыка (научении), колебаниях температуры и кислотно-основного равновесия внутренней среды, нарушении про- анти-оксидантного равновесия в ЦНС. Данные электрофизиологических наблюдений показывают, что в основе наблюдаемых перестроек лежит изменение возбудимости как отдельных нейронов ЦГР, так и эффективности синаптической передачи между клетками его составляющих. В результате формируется новое функциональное состояние, направленное на достижение (по П. К. Анохину) оптимального приспособительного результата.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Конвергенция» (задание 3.3.03.4), «Фундаментальные и прикладные науки—медицине» (задание 1.08), «Конвергенция-2020» (задание 3.10.2).

АДАПТИВНАЯ РЕАКЦИЯ СЕЗОННО-РАЗМНОЖАЮЩИХСЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ЭКЗОГЕННЫЙ МЕЛАТОНИН

Сергина С. Н.¹, Илюха В. А.¹, Узенбаева Л. Б.¹, Хижкин Е. А.¹, Антонова Е. П.¹,
Милютина Ю. П.², Окулова И. И.³

¹ Институт биологии Карельского научного центра РАН,
г. Петрозаводск; e-mail: cvetnick@yandex.ru;

² ФГБНУ «НИИ АГ и Р им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург; e-mail: milyutina1010@mail.ru;

³ ГНУ Всероссийский научно-исследовательский институт охотничьего
хозяйства и звероводства им. проф. Б. М. Житкова РАСХН,
г. Киров; e-mail: labvet@mail.ru

Цель работы состояла в исследовании влияния экзогенного мелатонина на уровень некоторых тканевых антиоксидантов и состав лейкоцитов периферической крови сезонно-размножающихся серебристо-чёрных лисиц (*Vulpes vulpes*, Canidae) и вуалевых песцов (*V. lagopus*, Canidae), разводимых в неволе, а также аутбредных крыс разводки НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. Полученные результаты свидетельствуют о том, что реакция и чувствительность антиоксидантов и состава лейкоцитов на экзогенный мелатонин зависят от возраста и вида животных, а также от исходного состояния изученных показателей. У крыс мелатонин предупреждал возрастное уменьшение количества лимфоцитов и увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов, но не оказывал влияния на снижающиеся с возрастом уровни антиоксидантов. У лисиц мелатонин также приближал соотношение нейтрофилы / лимфоциты более взрослых особей к уровню молодых животных, но в отличие от крыс, оказывал влияние на антиоксиданты только более молодых особей, что выражалось в увеличении их уровня до значений, характерных для животных старшей возрастной группы. У песцов не выявлено возрастных изменений состава лейкоцитов периферической крови. Влияние мелатонина выразилось в снижении уровня лимфоцитов и увеличении количества сегментоядерных нейтрофилов только у 3-летних особей. Результаты свидетельствуют о различном характере приспособлений у животных со строгой сезонной (лисицы, песцы) и суточной (крысы) регуляцией биологических процессов.

Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств Федерального бюджета на выполнение государственного задания (№ темы: 0221–2014–0001), а также гранта РФФИ мол_а 16–34–0038916 с использованием научного оборудования центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СОМАТО-ВИСЦЕРАЛЬНЫХ СИСТЕМ У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРА ХОЛИНЭСТЕРАЗ ЭЗЕРИНА И ПРЕМЕДИКАЦИИ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРАМИ

Сизонов В. А., Дмитриева Л. Е., Кузнецов С. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия, e-mail: ksv@iephb.ru*

На новорожденных однодневных крысятах исследовали функциональную активность сердечной, дыхательной и соматомоторной систем в норме и в условиях активации холинореактивных структур после применения ингибитора холинэстеразы эзерина.

Установлено, что инъекция эзерина в дозе $\frac{3}{4}$ LD50 вызывает значительное замедление ритма сердцебиений, на фоне которого возникают комплексы выраженной брадикардии, следующие сначала в околоминутном, а затем многоминутном ритме. Одновременно с изменением ритма сердцебиений существенно увеличивается двигательная активность животных. Нарушается ритм и снижается частота дыхания. Причиной гибели животных при инъекции высоких доз эзерина является остановка дыхания.

Для выявления роли различных типов холинорецепторов в развитии патологических реакций проводили премедикацию животных М-холинолитиками с последующим введением эзерина. Использовали внутрибрюшинное введение метацина (1 мг/кг), атропина (1 мг/кг) и метамизила (2 мг/кг).

Инъекция холинолитиков в указанных дозах не приводит к значимым изменениям физиологических показателей. Отмечена тенденция к снижению ЧСС и усилению моторной активности. Характерные для интоксикации эзеринотом выраженные комплексы брадикардии, на фоне блокады М-холинорецепторов редуцируются вплоть до их полного исчезновения. Эзерин на фоне действия метацина вызывает слабое замедление ритма сердцебиений, снижение частоты дыхания и усиление двигательной активности. Предварительное введение атропина также приводит к урежению частоты сердечных сокращений, а изменения дыхания разнонаправлены, при этом двигательная активность снижается. Эзерин на фоне действия метамизила может слабо или урежать, или учащать сердечный ритм, частота дыхания увеличивается, а двигательная активность снижается.

Установлено, что блокада мускариновых холинорецепторов предотвращает возникновение выраженных нарушений сердечного ритма, вызванного введением ингибитора холинэстеразы. Сопутствующие изменения функциональной активности различны и зависят от локализации М-холинорецепторов.

ОТРАЖАЮТ ЛИ ИЗМЕНЕНИЯ СНА В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА БОЛЕЕ РАННИЕ ЭТАПЫ ЕГО ЭВОЛЮЦИИ?

Симонова В. В., Гузеев М. А., Шемякова Т. С., Пастухов Ю. Ф.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия.*

Согласно Л. А. Орбели (1961), «в некоторых случаях в патологии мы имеем дело с отголоском эволюционного процесса, с возвращением к тем функциональным отношениям, которые характерны для более ранних периодов развития». Тяжелым заболеванием является болезнь Паркинсона (БП), пока не известно ни одного случая излечения, одна из причин — поздняя постановка диагноза. Почти у всех пациентов с БП обнаруживаются различные нарушения сна. Однако остаются сомнения, какие из них могут служить ранними маркерами БП. Неизвестно, проявляются ли в доклинической стадии такие изменения сна, которые отражают более ранние этапы его эволюции. Наше исследование проведено на модели пролонгированной (до 21–28 дня) доклинической стадии БП у крыс популяции Вистар. Модель создана в лаборатории на основе угнетения активности протеасомной системы головного мозга путем повторных интраназальных введений природного ингибитора системы лактацистина (ЛЦ) и характеризуется дегенерацией нейронов в черной субстанции и других структурах и отсутствием нарушений в моторном поведении. Компьютерный анализ суточных полисомнограмм, выполненных в условиях свободного поведения животных с использованием телеметрической системы, показал, что в доклинической стадии происходит увеличение дремоты, числа более коротких эпизодов и дробности медленного (МС) и быстрого (БС) сна, а также уменьшение глубокого МС (дельта-сна). Следовательно, развивается более поверхностный и прерывистый сон с увеличением числа более коротких циклов сна. Недавно высказана интригующая гипотеза (Shein-Idelson et al., 2016), согласно которой в филогенезе происходит постепенная консолидация сна в ночной период суток: от 350 циклов по 80 сек у рептилии *Pogona vitticeps* до 4–5 циклов по 90 мин у человека. Если эта гипотеза верна, то на начальной стадии нейродегенерации в модели БП у крыс наблюдается обратный процесс — увеличение числа более коротких циклов сна, что может рассматриваться как сдвиг в сторону более древнего в эволюционном отношении типа организации сна.

Исследование поддержано грантом РНФ № 16–15–00278. Полисомнографические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГОМОЦИСТЕИНА ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА КРЫС

Ситникова В. С., Иванова М. А., Абушик П. А., Антонов С. М.

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

Серосодержащая аминокислота гомоцистеин вовлечена в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний, развивающихся в различных отделах мозга, и в том числе, в мозжечке. Ранее нами было показано, что гомоцистеин, наряду с глутаматом, способен избирательно активировать рецепторы глутамата NMDA и mGluR5 типа в нейронах коры мозга крыс, однако развитие эксайтотоксичности, вызванное действием гомоцистеина, остается мало изученным в клетках мозжечка крыс *in vitro*. Выявление апоптотических, некротических и живых клеток в культуре с помощью красителей акридинового оранжевого и бромистого этидия показало, что 100 мкМ гомоцистеина и 100 мкМ глутамата после 5 часов действия вызывают гибель около 30 % клеток мозжечка в первичной культуре ткани. Флуориметрическая регистрация внутриклеточного Ca^{2+} с помощью зонда Fluo-3 выявила гетерогенность в отношении ответов клетки на кратковременное (2 мин) действие гомоцистеина: первая группа нейронов отвечала резким увеличением Ca^{2+} в форме одиночного пика; вторая группа нейронов отвечала постепенным увеличением Ca^{2+} на протяжении времени действия агониста. Анализ длительного (60 мин) действия гомоцистеина и глутамата показал, что оба агониста вызывают сильное увеличение внутриклеточного Ca^{2+} , способное вызвать Ca^{2+} дисрегуляцию, инициирующую гибель нейронов по механизму апоптоза. Измерение митохондриального мембранного потенциала (φ_{mit}) с помощью зонда Rhodamine-123 также выявило, что гомоцистеин после 6 мин действия, подобно глутамату, вызывает небольшое падение φ_{mit} , а после 60 мин действия — сильное падение φ_{mit} , сопоставимое с полным разобщением дыхательной цепи. Таким образом, анализ кратковременного и длительного действия гомоцистеина на нейроны мозжечка крыс *in vitro* показал, что гомоцистеин, как и глутамат, способен вызывать увеличение внутриклеточного Ca^{2+} , падение φ_{mit} , что в последствии приводит к гибели нейронов мозжечка по механизму апоптоза.

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

ЦИКЛИЧЕСКИЙ АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТ КАК МОДУЛЯТОР КАСКАДА ФОТОТРАНСДУКЦИИ В КОЛБОЧКАХ РЫБ

Ситникова В. С.¹, Фирсов М. Л.², Астахова Л. А.²

¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, email: lubkins@yandex.ru

Ранее на палочках лягушки было показано влияние цАМФ на каскад фототрансдукции. Инкубация палочек в активаторе аденилатциклазы — форсколине вызывала

увеличение чувствительности палочек к свету в 2,5 раза при одновременном замедлении выключения фотоответа (Astakhova et al., 2012). Каскад фототрансдукции колбочек подобен каскаду в палочках, однако белки-участники каскада имеют колбочко- и палочко-специфичные формы, что обуславливает их функциональные отличия. Целью данной работы было оценить влияние внутриклеточного цАМФ на каскад фототрансдукции в колбочках.

Материал: сетчатка рыб *Carassius carassius*.

Метод: регистрация тока колбочек при помощи всасывающей пипетки: наружные сегменты колбочек находились в стеклянной пипетке, а остальная часть клетки подвергалась воздействию активатора АЦ—форсколина, или ингибитора цАМФ-специфичной ФДЭ-4—ролипрама.

Результаты: Форсколин значительно (на 48 %, $n=7$), уменьшал темновой ток колбочек и замедлял выключения фотоответа (увеличение постоянной времени в $2,9 \pm 0,3$ раза ($n=8$)), но не приводил к изменению чувствительности. Ролипрам же не влиял ни на один из оцениваемых параметров.

Обсуждение: В палочках и колбочках изменение $[\text{цАМФ}]_{\text{in}}$ количественно по-разному воздействует на каскад фототрансдукции: в колбочках выключение фотоответа замедляется в большей степени, чем в палочках, но без сопутствующего увеличения чувствительности к свету, при этом заметно падает темновой ток. В колбочках ролипрам не вызывал значимых изменений изучаемых параметров, и это означает, что контур синтеза-гидролиза цАМФ в колбочках, скорее всего, не включает ФДЭ-4 (в отличие от палочек, где ролипрам действует аналогично форсколину).

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА

Сладкова Е. А.

*Белгородский государственный национальный
исследовательский университет,
г. Белгород, Россия, e-mail: evgenija-sladkova00@rambler.ru*

Цель исследования — изучить особенности функциональной и структурной организации лимфоцитов в условиях лимфопролиферативного процесса.

В представленном исследовании с помощью методов атомно-силовой микроскопии сделана попытка сопоставить особенности структурно-функциональной организации лимфоцитов больных лейкозом с аналогичными параметрами нетрансформированных лимфоцитов здоровых людей, а также установить адаптивные реакции клеточной поверхности в условиях «искусственно» смоделированной трансформации как нормальных лимфоцитов, так и опухолевых клеток с использованием митогена конканавалина А.

Для лимфоцитов больных как ХЛЛ, так и ОЛЛ, вне зависимости от стадии течения болезни, характерно повышение заряда клеточной поверхности. В группе больных ОЛЛ высокая миграционная активность лимфоцитов в сочетании со снижением

их жесткости и расположением длинных структур цитоскелета в виде отдельных нитей, предопределяет формирование условий для выхода «мягких» лимфоцитов в ткани. В период ремиссии ОЛЛ лимфоциты сохраняют свойство пониженной жесткости, однако способность их к миграции существенно снижена. В условиях митогенной общая реакция клеток проявляется в увеличении потенциала поверхности, снижении двигательной активности и уменьшении жесткости лимфоцитов в ряду микроциты—нормоциты—бласты. Механические и электрические свойства Кон А-трансформированных бластов больных ОЛЛ в ремиссии и ХЛЛ после лечения сопоставимы с аналогичными свойствами лимфобластов, циркулирующих в крови больных ОЛЛ.

Таким образом, на модели митоген-стимулированной пролиферации клеток показано, что образовавшиеся лимфобласты больных ОЛЛ в ремиссии и ХЛЛ после лечения обладают функциональным состоянием сходным с агрессивными лимфобластами больных ОЛЛ. Подобная реакция клеток на митоген в отсутствие противоопухолевой терапии указывает на способность лимфоцитов, циркулирующих в крови больных ОЛЛ в ремиссии и ХЛЛ после лечения, сохранять злокачественные свойства.

БИОТЕСТИРОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ: ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Слободсков А. А.¹, Нотова С. В.¹, Боков Д. А.²

¹Оренбургский государственный университет,

²Оренбургский государственный медицинский университет,
г. Оренбург, Россия.

С целью верификации структурных условий плацентации, а также становления и реализации инвазивно-трофического, регуляторного и иммунопротекторного потенциала плаценты на этапах её морфогенеза и в соответствующих периодах гестации в связи с оценкой возможности клинического использования наночастиц меди (как контрастного вещества и для доставки лекарств) провели эксперимент в группах крыс Вистар: контрольной и опытной ($N_I = N_{II} = 30$). Порошок наночастиц меди получен в институте энергетических проблем химической физики РАН. Частицы имеют размер 102 нм и покрыты оксидной плёнкой толщиной 6 нм. Опытной группе животных в бедренную группу мышц вводили взвесь частиц с концентрацией 1 мг/кг. Смесь готовили в ультразвуковой ванне. В группе контроля инъецировали физиологический раствор в объёме 0,2 мл. Инъекции осуществлялись каждые три дня (начиная с третьего дня беременности). На 18-й день беременности плаценты забирались для гистологических исследований. Вводимое вещество оказало выраженное токсическое воздействие на тканевые элементы плаценты, определив снижение динамики дифференцировки трофобласта, а также атрофически-дегенеративные изменения хориональных структур. В лабиринтной зоне встречаются многочисленные островки незрелого трофобласта, а общий его объём достигает величины $10,4 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$). Снижается как относительный объём лабиринта до $33,7 \pm 0,6\%$ ($p < 0,001$) ($55,2 \pm 0,6\%$ в контроле), так и диаметр балок: до $9,9 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,001$) ($19,4 \pm 0,8$ мкм

в контроле). Уменьшается число анастомозирующих балок и количество терминальных балок, приходящихся на одну промежуточную дифференцированную ворсину. Следует отметить, резкое расширение лакун с материнской кровью и сладжирование эритроцитов. Очевидное изменение гемодинамики обуславливает снижение объема перфузии плаценты кровью. В фетальной части встречаются многочисленные очаги некроза и расплавления структур хориона. Таким образом, порошок наночастиц меди нецелесообразно использовать в период беременности.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 14-36-00023)

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (CD, Pb) У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В КРЫМСКОМ РЕГИОНЕ

Слюсаренко А. Е.

*Медицинская академия им. С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия, e-mail: alexandra_sls@mail.ru*

Известно, что уровень здоровья населения находится в прямой зависимости от состояния окружающей среды, а микроэлементный состав биосубстратов отражает суммарное поступление загрязняющих веществ из атмосферного воздуха, воды и продуктов питания. В связи с этим представляет интерес изучение содержания тяжелых металлов в волосах самой чувствительной категории населения к влиянию загрязнителей — детей. Общеизвестна их роль в развитии различных иммунодефицитных состояний, поэтому весьма актуальным является исследование особенностей функционального состояния иммунной системы, индуцированных содержанием в организме таких приоритетных загрязнителей среды как кадмий и свинец в крымском регионе.

Выполнили обследование 2-х групп детей от 10 до 16 лет, в которые вошли воспитанники интерната с нарушением психического развития (1-я группа) и практически здоровые дети (2-я группа). Все они являлись жителями г. Симферополя. Содержание токсических (свинец, кадмий) металлов в волосах определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Результаты исследования показали, что среднее содержание тяжелых металлов в организме детей 1-й группы находилось в пределах условной нормы (для кадмия — 0,0–1,0 мкг/г; для свинца — 0–5 мкг/г). Во 2-й группе уровень свинца и кадмия в отдельных случаях превышал допустимые значения. Иммунологическое обследование проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. Выявлены некоторые особенности иммунного статуса исследуемых групп детей: дефицит клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Так, в обеих тестируемых группах более чем у половины детей наблюдался дефицит абсолютного количества всех лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, Т-клеточных субпопуляций CD4+, CD8+, CD16+ и повышение количества эозинофилов. Таким образом, количественные характеристики изучен-

ных иммунных показателей свидетельствовали о дефиците клеточного звена иммунитета у детей обеих групп.

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И КРОВИ САМЦОВ КРЫС В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Смоленский И. В.¹, Притворова А. В.²

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
smolensky.ilya@gmail.com,*

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

Пренатальный стресс (ПС) изменяет состояние редокс-баланса в организме, что проявляется в изменении параметров окисления белков в структурах головного мозга и в сыворотке крови. В модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у самцов крыс после пренатального стресса проявления постстрессовой патологии являются более длительными, о чем свидетельствуют сниженный базальный уровень кортикостерона и повышенная тревожность, сохраняющиеся через 20 дней после травмирующего стресса. В данной работе была исследована окислительная модификация белков (ОМБ) в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий головного мозга, а также в сыворотке контрольных крыс и крыс с ПС в модели ПТСР. В исследовании была использована модель «стресс-рестресс», являющаяся экспериментальным аналогом ПТСР у человека (стресс: 2-часовая иммобилизация, 20 минут плавания, 15-минутный перерыв, эфирный стресс до потери сознания; рестресс через 7 суток: 30-минутная иммобилизация), пренатальный стресс представлял собой иммобилизацию беременных матерей на 14 суток. Крысы были разделены на 4 группы: 1 — контроль (без ПС и ПТСР); 2 — контроль-ПТСР (без ПС, но с моделированием ПТСР); 3 — ПС (без моделирования ПТСР) и 4 — ПС-ПТСР. Через 1, 10 и 20 суток (в разных сериях экспериментов) после рестресса крысы были декапитированы, и в сыворотке, и структурах головного мозга был определен уровень спонтанной ОМБ (СОМБ) спектофотометрическим методом.

В группе ПС-ПТСР через 20 суток снижена СОМБ в гипоталамусе по сравнению с ПС, в гиппокампе, напротив, обнаружено усиление СОМБ через 1 сутки. У контрольных крыс изменений СОМБ в гипоталамусе и гиппокампе не обнаружено, в коре ситуация обратная — в группе контроль-ПТСР СОМБ снижена как через 1 сутки, так и через 20 суток.

Процессы ОМБ в сыворотке крови оценивались не только через 1 сутки и 20 суток, но и через 10 суток после рестресса. И именно через 10 суток обнаружено усиление степени ОМБ в обеих группах.

ТАЛЛИЙ СТИМУЛИРУЕТ УВЕЛИЧЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАЛЬЦИЯ В КАРДИОМИОЦИТАХ КРЫСЫ.

Соболь К. В., Нестеров В. П., Коротков С. М.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, e-mail: peer9@yandex.ru*

Методы радионуклидной диагностики впервые были применены для регистрации центральной гемодинамики у больных с сердечнососудистой патологией в середине 30-х гг. XX века. В кардиологии особый прогресс стал очевиден после синтеза целого ряда кардиотропных препаратов, особенно ^{201}Tl — хлорида таллия-201, при помощи которого стало возможным оценивать состояние перфузии миокарда. Радионуклидное сканирование *миокарда* с радиоактивным таллием ^{201}Tl основано на том, что изотоп *накапливается* только жизнеспособным *миокардом* и практически не поступает в область некроза. Помимо этого Tl^+ может влиять на распределение Ca^{2+} в клетке. Большинство исследований посвящено изучению влияния Tl^+ на общее накопление кальция в различных тканях, однако изучение динамики внутриклеточного кальция, $[\text{Ca}^{2+}]_i$, в клетках после аппликации Tl^+ не проводилось. Целью данной работы было исследовать влияние Tl^+ на динамику внутриклеточного Ca^{2+} в неонатальных кардиомиоцитах крысы. Аппликация Tl^+ в кардиомиоцитах приводила к неконтролируемому увеличению $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в клетках. Причем, способность Tl^+ увеличивать $[\text{Ca}^{2+}]_i$ зависела от применяемой концентрации Tl^+ и времени его экспозиции с клетками. Увеличение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ происходило за счет входа внеклеточного Ca^{2+} . В опытах с изолированными митохондриями сердца крысы обнаружено, что увеличение концентрации Ca^{2+} в матриксе стимулирует открытие во внутренней мембране кальций-зависимого неспецифического канала. Предполагается, что индуцируемая ионами Tl^+ кальциевая перегрузка кардиомиоцитов с последующим открытием канала во внутренней мембране митохондрий может вносить свой вклад в токсическое действие Tl^+ на миокард.

МИКРОБИОТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Соболь К. В., Нестеров В. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, e-mail: peer9@yandex.ru*

Всё больше накапливается данных, свидетельствующих о комплексной взаимозависимости кишечных и сердечно-сосудистых заболеваний, ССЗ, (Rogler, Rosano 2014). Некоторые авторы рассматривают хроническую сердечную недостаточность в комплексе с нарушениями желудочно-кишечного тракта, ЖКТ, причем микрофлора кишечника играет в этом важную роль (Rogler, Rosano 2014; Sobol 2014). Существуют связь между повышенной концентрацией кишечных эндотоксинов и прогрессированием атеросклероза. Исследования на животных показали возможность прогнози-

рования инфаркта с помощью определения типов и количества специфических бактерий в кишечнике (Lam et al 2012). Все это приводит к пониманию комплексного лечения ССЗ и заболеваний ЖКТ, нередко осложненных воспалительными реакциями и превалированием патогенной микрофлоры. Весьма перспективным видится создание фармабиотических продуктов на основе симбионтной микрофлоры человека, которые могут положительно влиять на функцию сердечно-сосудистой системы. Для усиления терапевтического эффекта ферментированных пробиотических продуктов нами создан новый пробиотический продукт (ПП) с повышенным содержанием метаболитов пробиотических бактерий (Sobol, Sobol 2005). Показано, что ПП увеличивает уровень $[Ca^{2+}]_i$ в гладкомышечных клетках сосудов и сердца (Соболь и др. 2011; 2013) и обладает положительным инотропным действием на сокращение миокарда (Соболь и др. 2014). Фармабиотические препараты, аналогичные ПП, могут применяться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, при которых нарушаются сократительные характеристики сердца и сосудов. Большим преимуществом ПП может являться отсутствие токсичности, поскольку современные кардиопротекторы и кардиотоники обладают токсическими эффектами.

ИЗУЧЕНИЕ КАЛЬЦИЕВЫХ ОТВЕТОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛЕТОК, ОБНАРУЖЕННЫХ В КОРЕШКАХ СПИННОГО МОЗГА ЛЯГУШКИ

Соболь К. В., Гапанович С. О., Васильев Д. С.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, e-mail: peer9@yandex.ru*

Цель настоящей работы состояла в изучении кальциевых ответов и морфологической особенности клеток, обнаруженных в корешках спинного мозга лягушки.

Цельные сегменты VIII, IX и X отделов спинного мозга вместе с корешками окрашивали флуоресцентным красителем Фура 2АМ с последующей окраской по Нисслю. Оказалось, что вместе с отходящими вентральными и дорзальными спинно-мозговыми волокнами корешки спинного мозга содержали клетки, отвечающие увеличением внутриклеточного кальция в ответ на воздействие нейротрансмиттеров. Данные клетки располагались как в дорзальных, так и в вентральных корешках, преимущественно в IX-ом вентральном. В редких случаях была обнаружена разветвленная сеть, образованная отростками данных клеток по всей длине корешков. Был получен кальциевый ответ этих клеток на воздействие глутамата, ацетилхолина и на электрическую стимуляцию. При окраске по Нисслю исследуемой области дорзального корешка спинного мозга лягушки, наряду с клетками, имевшими типичные морфологические признаки глиальных клеток, были обнаружены более крупные клетки (размером около 5–9 мкм) с телами веретеновидной или округлой формы с отходящими от них отростками. Причем, более крупные клетки были обнаружены и визуализированы с помощью красителя Фура 2АМ до их окрашивания по Нисслю. Тела таких клеток располагались небольшими группами (по 3–7 клеток). Пространство между телами этих клеток были заполнены нервными волокнами

и телами типичных мелких глиальных клеток. Неясной остается природа и функция данных клеток, их участие в проведении сигнала по корешку спинного мозга, а также в процессах регенерации при повреждении двигательных волокон ПНС. Следует отметить, что гетерогенность морфологических и функциональных особенностей клеток корешков спинного мозга лягушки свидетельствует о недостаточной изученности их клеточного состава и требует специального изучения.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У МЫШЕЙ ЛИНИИ 129P3/J И ЕЕ ГИБРИДОВ F1 С ЛИНИЯМИ C57BL/6 И C57BL/6J — *TAS1R3*^{TM1RFM}

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

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: egorgius@yandex.ru*

Предпочтение сладких веществ у грызунов и человека зависит от полиморфизма гена *Tas1r3*, кодирующего рецепторный белок вкусовых клеток T1R3. Два варианта его локуса — *Sac^b* и *Sac^d*, определяют повышенное и пониженное предпочтение сахара и других подсластителей. Помимо ротовой полости, T1R3 экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы и в жировой ткани. Получены, в том числе нами (Муровец и др., 2014; 2016; Murovets et. al, 2015), первые данные, что делеция T1R3 влияет на уровень глюкозы крови и жировой обмен. Подобные сведения о влиянии полиморфизма *Tas1r3* неизвестны.

Исследование было проведено на самцах мышей инбредных линий 129P3/J (*Sac^d/Sac^d*) и C57BL/6J(ByJ) (*Sac^b/Sac^b*) и гибридов 1-го поколения (F1), полученного от скрещивания самцов 129P3/J с самками линий C57BL/6ByJ и C57BL/6J — *Tas1r3*^{tm1rfm} (линия с делецией гена *Tas1r3*; дар Dr. R. Margolskee, Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA, USA). Тесты толерантности к глюкозе (2 г/кг, в. б.) и резистентности к инсулину (0,75–2,0 МЕ/кг, в. б.) проводили у неголодавших животных. Уровень глюкозы определяли в пробах крови из сосудов хвоста глюкометром One Touch® Ultra™ (LifeScan, Inc., USA). Измерялись вес тела, а после эвтаназии — масса печени и жира, а также содержание триглицеридов и глицерола в крови.

Мыши контрольной линии 129P3/J демонстрировали самую быструю утилизацию глюкозы и увеличенную чувствительность к инсулину по сравнению как с обоими гибридными линиями, так и C57BL/6, что показывает существенную роль фонового генотипа. При одинаковом фоновом генотипе, гибридные мыши *Sac^d/Sac^{null}* в сравнении с *Sac^b/Sac^d*, демонстрировали снижение толерантности к глюкозе, а также повышение содержания глицерола в крови. В то же время, гибриды *Sac^b/Sac^d* имели признаки инсулинорезистентности, а в возрасте 8–9 мес. имели более высокий базальный уровень глюкозы и большую массу тела и печени. Полученные результаты свидетельствуют, что полиморфизм *Tas1r3* оказывает влияние на обмен глюкозы и липидов.

Исследование поддержано грантом РФФИ 15–04–08671.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ БИОПОТЕНЦИАЛОВ КОРЫ МОЗГА ЮНОШЕЙ ПРИ АНАЛИЗЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ КОМФОРТНОСТИ

Соколова Л. В., Звягина Н. В., Потуткин Д. С.

*САФУ имени М. В. Ломоносова,
г. Архангельск, Россия, e-mail: sluida@yandex.ru*

Адекватность восприятия внешнего мира в значительной степени зависит от организации и структурированности получаемой информации. В повседневной жизни человека окружают разнообразные зрительные объекты (от гомогенных до агрессивных), неоднозначно влияющие на функциональное состояние. Сокращение потока информации или ее избыток может приводить к нарушениям когнитивной деятельности, психических процессов. Однако специфика таких изменений на современном этапе развития психофизиологии изучена недостаточно.

Цель работы — выявить особенности пространственной реорганизации биоэлектрической активности мозга (БЭА) при восприятии изображений разной комфортности студентами-юношами ($n=15$, возраст $19,2 \pm 2,1$ лет). Регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) от 16 симметричных отведений, установленных по системе «10–20», проводилась непрерывно в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами и при восприятии зрительных стимулов: гомогенное (Г) и комфортное (К) изображения, подобранные по классификации Филина В. А. (2001). Статистический анализ функции когерентности (КОГ) биоэлектрической активности мозга проведён по 120 парам внутри и межполушарных отведений с помощью программы SPSS20.0.

При восприятии стимулов разной комфортности наблюдалась генерализованная десинхронизация БЭА мозга, наиболее ярко выраженная в переднеассоциативных областях по альфа-диапазону ЭЭГ. При переходе от фона к восприятию как Г, так и К изображений выявлены равнозначные изменения КОГ в бета-диапазоне. Установлено усиление функционального взаимодействия в межполушарных отведениях в заднеассоциативных областях обоих полушарий с некоторым преимуществом правой задневисочной области. Обработка К изображения характеризовалась также увеличением КОГ фронтальных зон левого полушария с другими областями коры мозга.

**ВЛИЯНИЕ 5-АМИНО-*N*-ТРЕТ-БУТИЛ-2-(МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)-
4-(3-(НИКОТИНАМИДО)ФЕНИЛ)ТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-6-
КАРБОКСАМИДА НА ПРОДУКЦИЮ ТЕСТОСТЕРОНА И ЭКСПРЕССИЮ
ФЕРМЕНТОВ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА**

Соколова Т. В., Бахтюков А. А., Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bahtyukov@
gmail.com*

Основными мишенями низкомолекулярных агонистов рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГР) являются стероидогенные системы в клетках Лейдига семенников, в которых осуществляется синтез тестостерона (Т). Однако влияние низкомолекулярных агонистов ЛГР на синтез и секрецию Т и на экспрессию генов стероидогенеза в клетках Лейдига не изучалось. Такие исследования необходимы для понимания механизмов действия этих агонистов и разработки их более активных аналогов. Наибольший интерес среди низкомолекулярных агонистов ЛГР представляют производные тиенопиримидинов, в том числе впервые синтезированный нами 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТП). Цель работы состояла в изучении его влияния на синтез Т и экспрессию генов, кодирующих ферменты стероидогенеза, в клетках Лейдига, выделенных из семенников крыс. Изучали различные концентрации ТП, временную динамику влияния ТП на исследуемые показатели, сравнивали эффективность ТП с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Через 1 ч инкубации клеток Лейдига с микромолярными концентрациями ТП отмечали повышение уровня Т, в дальнейшем этот эффект усиливался и достигал максимума через 4–5 ч. Значение EC_{50} для эффекта ТП на уровень Т составило 5×10^{-7} М. Количество синтезируемого Т при инкубации клеток с ТП (10^{-5} М) было сравнимым с таковым для ХГЧ (1 МЕ/мл). Через 1 ч после обработки ТП и ХГЧ не было выявлено статистически значимых изменений экспрессии генов, кодирующих белок StAR, переносящий холестерин в митохондрии, и цитохромы P450scc и P450c17, вовлеченные в синтез Т. При этом экспрессия гена для ЛГР достоверно снижалась, в наибольшей степени при обработке ХГЧ, что вызвано обратными отрицательными связями, запускаемыми при активации ЛГР. Таким образом, нами впервые показано, что ТП стимулирует продукцию Т в культуре клеток Лейдига и его эффект сопоставим с ХГЧ. Как мы полагаем, начальное повышение продукции Т, через 1 ч после обработки ТП, вызвано в большей степени усилением секреции уже синтезированного Т, чем его синтезом *de novo*.

Работа поддержана РФФИ (№ 16–04–00126).

ЭРИТРОЦИТЫ И ГЕМОГЛОБИНЫ ТОЛЕРАНТНЫХ К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ ФОРМАМ ГИПОКСИИ И АНОКСИИ ГИДРОБИОНТОВ

Солдатов А. А.^{1,2}, Андреева А. Ю.¹, Парфенова И. А.², Кухарева Т. А.¹,
Рычкова В. Н.¹

¹Институт морских биологических исследований им. А. О. Ковалевского
Российской академии наук, г. Севастополь,

²Севастопольский государственный университет, Россия, e-mail:
alekssoldatov@yandex.ru

Обобщены материалы сравнительных и экспериментальных исследований респираторных систем у морских организмов (рыбы, моллюски), выполненных за последние 15 лет в отделе физиологии животных и биохимии ИМБИ РАН.

Для эритроцитов толерантных к гипоксии видов в условиях дефицита кислорода характерно сбалансированное угнетение мембранных и метаболических функций. Это выражается в способности клеток поддерживать в пределах нормы внутриклеточную концентрацию АТФ и трансмембранные градиенты по Na^+ и K^+ при низкой активности Na^+ , K^+ -АТФазы и гексокиназы. В основе данного явления лежит снижение числа функционирующих ионных каналов на уровне цитоплазматической мембраны, что уменьшает энергетические траты на поддержание катионных градиентов. Это отражает рост интенсивности флуоресценции FDA и R123 в эритроцитарных взвешях при гипоксии (эксперименты *in vitro*). Умеренные формы гипоксии (до $2 \text{ мгO}_2 \text{ л}^{-1}$) приводят к уменьшению объема эритроцитов и росту их удельной поверхности. Экстремальные формы (менее $2 \text{ мгO}_2 \text{ л}^{-1}$) вызывают противоположные изменения. Допускается, что это является следствием снижения величины pH в клетке. Вначале оно активирует K^+/Cl^- — котранспорт, а затем Na^+/H^+ — антипорт. При концентрации кислорода менее $2 \text{ мгO}_2 \text{ л}^{-1}$ происходит рост активности ядер эритроцитов. Это находит отражение в увеличении их объема и повышении интенсивности свечения SYBR Green I.

В гемоглобиновой системе выделено два компонента, роль которых повышается в условиях гипоксии. Один сочетает высокое сродство к кислороду с повышенной чувствительностью к pH (эффект Бора), второй, напротив, малочувствителен к изменению pH внутриклеточной среды.

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ В КОМПЕНСАЦИИ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА В ВОСХОДЯЩЕМ РЯДУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Соллертинская Т. Н.¹, Шорохов М. В.¹, Мясоедов Н. Ф.²

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

²*Институт молекулярной генетики РАН,
Москва, Россия, e-mail: tns-peptidus@mail.ru*

Коррекция нарушенных функций мозга при различных стрессовых воздействиях является одной из ключевых проблем нейрофизиологии и медицины. Известно, что без терапии стрессовые воздействия приводят к амнестическим и психо-эмоциональным нарушениям (тревожность, депрессия). В настоящее время в клинике большую роль придают нейропептидным препаратам (НП) Семаксу (Сем) и Селанку (Сел). Экспериментально их роль в компенсации нарушенных функций мозга изучена недостаточно, в эволюционном плане — не исследована. В последние годы синтезирован новый НП АКТГ6–9, экспериментально не изученный. Работа посвящена сравнительному изучению церебропротективного влияния Сем, Сел и АКТГ6–9 в купировании стрессовых расстройств и эмоциональных нарушений в восходящем ряду млекопитающих. Опыты выполнены на насекомых, грызунах и приматах с мультипараметрической регистрацией и анализом ЭЭГ, вегетативных и моторных показателей ВНД. У ежей влияние НП выражено преимущественно на врождённые формы нервной деятельности. Антиамнестическое действие препаратов однонаправлено, выявлено на простые условные реакции (УР) и фоновые вегетативные показатели. У грызунов церебропротективная роль Сем и Сел в восстановлении функций мозга возрастает. Антиамнестические эффекты НП более выражены, дифференциация в их влиянии проявляется как отчётливая тенденция. АКТГ6–9 оказывает антиагрессивное, антидепрессивное и антистрессорное действие. У крыс Сем и АКТГ6–9 обладают дифференцированным влиянием на фоновые и УР вегетативные показатели. Роль Сем более значительна в восстановлении сердечных показателей, АКТГ6–9 — дыхательных. У приматов действие Сем и Сел носит дифференцированный характер на нарушенные процессы памяти и психо-эмоциональные (тревожность) расстройства. Сел осуществляет антиамнестическое и выраженное противотревожное влияние; Сем обладает кардиотропным и антигипоксическим спектром действия. АКТГ6–9 у обезьян оказывает выраженное антидепрессивное действие.

СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОНЦЕПЦИЙ УОДДИНГТОНА О КАНАЛИЗАЦИИ РАЗВИТИЯ И ГЕННОЙ АССИМИЛЯЦИИ

Спиров А. В., Сабиров М. А., Левченко В. Ф.

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

Недавние годы наблюдается рост интереса к компьютерному моделированию эволюции генных и клеточных регуляторных сетей вообще и к изучению компьютерными подходами идей Конрада Уоддингтона. Две взаимосвязанные части концепции Уоддингтона это концепция канализации развития и концепция ассимиляции генов.

Индивидуальное развитие любого организма, как и его функционирование, происходит в условиях постоянных и неустраняемых возмущений и изменений факторов внешней среды и внутренних отклонений и возмущений молекулярно-физиологических процессов, включая мутации.

Недавние результаты из области системной эволюционной биологии позволили подвести количественную базу под классические концепции Уоддингтона об устойчивости индивидуального развития и ассимиляции некоторых мутационных изменений. Более того, появилась возможность развивать эту концепцию дальше в свете новых экспериментальных и теоретических результатов.

А именно, эволюция организмов, чье индивидуальное развитие и функционирование устойчиво к внешним возмущениям и внутренним флуктуациям (гомеорез и гомеостаз), в качестве необходимого условия требует достаточного уровня шумов и возмущений в процессе отбора (К. Kaneko). Определенные уровни внешних и внутренних возмущений и шумов (неизбежные в реальности) необходимы для эволюции. Если уровень возмущений слишком низок, то эволюция замедляется, если же он слишком высок, то это тоже начинает препятствовать эволюционному процессу. То есть, отбор на устойчивость генетической программы к мутациям требует, как условие, достаточно высокого уровня внутренних шумов и флуктуаций при развитии организма.

Развитие моделирования придало оригинальным концепциям Уоддингтона более строгое звучание, поставило вопросы, связанные с количественными оценками, например, такие как вопрос об оптимальной степени фенотипической пластичности для развития конкретного организма. В настоящее время эти вопросы дошли до стадии, допускающей экспериментальную проверку.

МОДЕЛЬ УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТА НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ФОНОВОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ

Станкова Е. П.

*Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова,
Ярославль, Россия, e-mail: stankova-katia@yandex.ru*

Целью исследования было построение регрессионной модели, позволяющей предсказать уровень свободного от культуры интеллекта (IQ) на основе индивидуальных особенностей фоновой электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

В исследовании приняли участие 77 человек. ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами, в 16 стандартных отведениях монополярно. Для обработки записей ЭЭГ и применяли спектральный, амплитудный, автокорреляционный анализ. Полученные характеристики были использованы для построения регрессионной модели. Составлено уравнение, позволяющее предсказать уровень свободного от культуры интеллекта на основе мощности тэта и бета ритмов, индексов альфа-ритма, амплитуды и автокорреляционных характеристик сигнала ЭЭГ:

$$IQ = 100,19 - 0,18 \cdot a - (0,36 \cdot b - 0,25 \cdot c) - 0,36 \cdot d + 0,18 \cdot e + 13,43 \cdot f, \text{ где}$$

a — Мощность тэта-ритма в отведении F4

b — Индекс альфа ритма в отведении C4

c — Индекс альфа ритма в отведении T4

d — Мощность высокочастотного бета-ритма в отведении T6

e — Максимальная амплитуда сигнала ЭЭГ в отведении P3

f — Максимальный размах автокорреляционной функции в отведении C3

Коэффициент множественной регрессии (R) составил 0,59. Коэффициент детерминации (R^2) составил 0,35. Уровень значимости $p < 0.00002$.

Согласно уравнению, на прогнозируемый уровень интеллекта положительно влияют амплитуда сигнала ЭЭГ в правом теменном отведении и размах автокорреллограммы ЭЭГ в левом центральном отведении. Показано, что чем сильнее убывает индекс альфа-ритма от центральных к височным отведениям, тем ниже IQ. Отрицательно связаны с уровнем интеллекта также выраженность тэта ритма в правом лобном отведении и мощность высокочастотного компонента бета ритма в правом задневисочном отведении на фоновой ЭЭГ испытуемого.

ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ Ca^{2+} -АКТИВИРУЕМЫХ K^{+} - КАНАЛОВ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТАЦИЮ Ca^{2+} И ВЫЖИВАЕМОСТЬ НЕЙРОНОВ МОЗЖЕЧКА ПРИ АКТИВАЦИИ РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА

Степаненко Ю.Д., Карелина Т.В., Абушик П.А., Сибаров Д.А., Антонов С.М.

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

Поиск путей снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} при гиперактивации рецепторов глутамата является актуальной проблемой, так как Ca^{2+} -перегрузка может приводить к гибели нейрона.

Задачей данного исследования являлся анализ влияния активации Ca^{2+} -активируемых K^{+} каналов (SK и IK) на изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в Mg^{2+} -содержащей и без Mg^{2+} средах при 2-х минутной активации рецепторов глутамата. В этих же условиях анализировали влияние активации SK/IK каналов на выживаемость нейронов при долговременной (4-х часовой) аппликации глутамата. Эксперименты проводили на первичной культуре нейронов мозжечка. Для оценки изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} использовали флуорометрический метод, загружая нейроны Fluo3AM, а для количественной оценки выживших нейронов и погибших путем некроза и апоптоза — флуоресцентный витальный тест. В качестве позитивных модуляторов SK/IK-каналов использовали NS309 и CyPPA.

Результаты экспериментов показали, что при аппликации глутамата и Mg^{2+} (Глу+ Mg^{2+}), а также глутамата и позитивного модулятора SK/IK каналов (Глу+NS309/CyPPA) достигалось достоверно значимое снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} относительно значений, получаемых при аппликации Глу. При аппликации Глу+ Mg^{2+} +CyPPA/NS309 наблюдалось наименьшее изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , достоверно отличающееся от значений, получаемых при аппликации Глу, Глу+ Mg^{2+} , Глу+CyPPA/NS309. Таким образом, наиболее эффективное снижение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , вызванное активацией SK/IK каналов, наблюдалось в Mg^{2+} -содержащей среде.

Результаты, полученные с помощью флуоресцентного витального теста, показали, что при долговременной активации рецепторов глутамата количество выживших нейронов достоверно выше в растворе, содержащем CyPPA/NS309. При этом добавление Mg^{2+} не оказывало нейропротекторного действия.

Полученные данные говорят о возможности использования позитивных модуляторов SK/IK каналов в качестве нейропротекторных препаратов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15–04–08283.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ *SACCOGLOSSUS MERESCHKOWSKII* (ENTEROPNEUSTA, HEMICHORDATA)

Столярова М. В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет,

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mvstolyarova@yandex.ru

Нервная система *Saccoglossus mereschkowskii* и других представителей класса Кишечнодышащих (Enteropneusta) типа Полухордовых (Hemichordata) занимает интраэпителиальное положение. Изучение тонкого строения элементов нервной системы кишечнодышащих имеет важное значение для сравнительно-эволюционных сопоставлений. Целью настоящей работы было электронномикроскопическое исследование элементов нервной системы кожного эпителия *S. mereschkowskii*.

В кожном эпителии *S. mereschkowskii* присутствует слой нервных волокон в основании эпителия, однако с уменьшением высоты эпителия в области туловища слой нервных волокон становится тонким. В составе нервного слоя выявляются нервные волокна различного диаметра, идущие вдоль оси тела, и нейроноподобные клетки. Нервные волокна имеют электроннопрозрачную цитоплазму, содержат мелкие гранулы со светлым или темным содержимым. Установлено, что часть клеток эпителия направляет свои базальные отростки в слой нервных волокон, участвуя в его формировании. Эти данные позволяют заключить, что в эпителии имеются рецепторные, вероятно, нейросенсорные клетки. Возможно, именно их отростки составляют значительную часть нервного слоя. Уменьшение толщины нервного слоя в области туловища может быть связано с уменьшением количества рецепторных клеток. Выявлены синапсоподобные контакты нейроноподобных, по-видимому, эффекторных, клеток с эпителиальными клетками и терминали на границе с базальной мембраной. Поскольку не обнаружено непосредственных контактов нервных волокон и мышечных клеток, можно предполагать, что медиатор выделяется в сторону базальной мембраны эпителия и достигает мышечных элементов, распространяясь диффузно через тонкий слой соединительной ткани.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ RhAG И AE1 ТРАНСПОРТЕРОВ ПОЗВОЛЯЕТ ЭРИТРОЦИТАМ ДЕПОНИРОВАТЬ $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$

Судницына Ю. С.¹, Скверчинская Е. А.¹, Гамбарян С. П.^{1,2}, Осташев В. Б.^{3,4},
Миндукшев И. В.¹, Кривченко А. И.¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
e-mail: iv_mindukshev@mail.ru;

²СПбГУ;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический
институт (технический университет) »;

⁴ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

В эритроцитах человека перенос аммиака/аммония ($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$) осуществляется с помощью гликопротеина RhAG. RhAG формирует структурный комплекс с анионным обменником (AE1). На данный момент крайне мало известно, как о функциональной взаимосвязи этих транспортеров, так и о кинетике реакции. В данной работе мы исследовали кинетику $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ транспорта и выдвинули предположение о функциональной взаимосвязи RhAG-AE1.

Влияние внеклеточного pH, концентрации HCO_3^- , температуры и активности AE1 на начальную скорость увеличения объема эритроцитов было оценено с помощью метода малоуглового светорассеяния (анализатор LaScA-TM). Начальная скорость увеличения объема была использована в качестве косвенного индикатора входа $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ в эритроциты. Метод проточной цитометрии был использован для исследования изменений объема и внутриклеточного pH (pHi) с помощью красителя BCECF-AM. Активность AE1 ингибировали с помощью DIDS.

Было выявлено, что транспорт $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ зависит от изменений внеклеточного pH (pH оптимум 7.4 ± 0.1), температуры ($Q_{10} 2.6 \pm 0.3$), концентрации HCO_3^- ($\text{EC}_{50} 4.7 \pm 0.3 \text{ мМ}$) и активности AE1. Ингибирование AE1 полностью предотвращало гемолиз эритроцитов в изотонической аммонийной среде ($140 \text{ мМ } \text{NH}_4^+$). Начальная скорость увеличения объема возрастала до 50 раз в изотонической аммонийной среде, содержащей $25 \text{ мМ } \text{HCO}_3^-$ (37°C) в сравнении с той же средой без HCO_3^- .

Основываясь на полученных результатах, можно заключить, что транспорт $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ зависит от температуры и внеклеточного pH, что говорит о наибольшем вкладе белков-транспортеров — RhAG (а не простой диффузии NH_3 через мембрану). Зависимость реакции от концентрации HCO_3^- и активности AE1 подтверждает функциональную взаимосвязь RhAG и AE1 транспортеров эритроцитов человека. Кроме того, мы показали, что pHi достигает максимальных значений быстрее, чем увеличение объема, что говорит об отсутствии прямой корреляции между входом $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ и изменением pHi. Наши данные позволяют сделать следующий вывод: совместное функционирование AE1 и RhAG позволяет эритроцитам аккумулировать и переносить $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$, тем самым поддерживая физиологическую концентрацию $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ в крови.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-00632.

АДАПТИВНАЯ И ПРОГРЕССИВНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ СЛУХОВОЙ СИСТЕМЫ КИТООБРАЗНЫХ

Супин А. Я., Попов В. В.

*Институт проблем экологии и эволюции Российской Академии Наук,
Москва, Россия, e-mail: alex_supin@mail.ru*

Слуховая система китообразных характеризуется уникальными — высокой чувствительностью, широким частотным диапазоном, острой частотной, временной и пространственной избирательностью. Можно полагать, что уникальные характеристики слуха китообразных сформировались вследствие адаптивной модификации звукопроводящих путей, приспособленных к восприятию звука в водной среде с более высоким, чем у воздуха, акустическим импедансом. Это приспособление состояло в переходе от восприятия звука через низкоимпедансную барабанную перепонку к восприятию через ее высокоимпедансный аналог — костную тимпанальную пластинку. Результатом такой модификации звукопроводящих путей оказалось значительное повышение чувствительности и расширение диапазона воспринимаемых звуковых частот. В свою очередь, расширение диапазона частот сделало возможным повышение частотной селективности и временной разрешающей способности, поскольку чем выше частота, тем меньше сказывается взаимное ограничение этих двух характеристик слуха. Переход к высокочастотному слуху способствовал также значительному обострению пространственной избирательности.

Таким образом, удачное эволюционное решение адаптивной задачи (приспособление к среде с определенными физическими характеристиками) открыло возможности для каскада прогрессивных, революционных преобразований слуховой системы, которые обеспечили ее уникальные особенности.

Способности слуховой системы позволили китообразным использовать специфическую систему ориентации — биосонар. Для эффективной работы биосонара необходимо сочетание высокой чувствительности, широкого частотного диапазона, острой частотной избирательности и высокой временной и пространственной разрешающей способности. Все это могла обеспечить слуховая система китообразных. Таким образом, появление биосонара у китообразных — следствие адаптации звукопроводящей системы к водной среде и последующих прогрессивных преобразований.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Сурженко Д. М.^{1,2}, Кузик В. В.¹

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук, ²Центр профилактики и лечения инфекционных
заболеваний, Санкт-Петербург, Россия. makinad@mail.ru

ВИЧ инфекция характеризуется прогрессирующей супрессией функционального состояния иммунной системы. Использование высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) повышает количество и функциональную активность иммунных клеток, увеличивает продолжительность жизни пациентов, однако изменения в иммунной системе, возникающие как под влиянием вируса, так и под влиянием ВААРТ, провоцируют ряд патологических состояний.

Объектом нашего исследования служили ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие ВААРТ, на фоне которой имело место развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы—диффузно-токсического зоба (ДТЗ) и тиреоидита Хашимото (АТХ). В исследуемой группе было 38 пациентов: 28 женщин и 10 мужчин. Средний возраст исследуемых мужчин—41,4 ±8,2, женщин—39,2±7,6. АТХ был выявлен у 7 (70 %) мужчин, у 3 мужчин был диффузно-токсический зоб. У женщин АТХ был у 75 %, у 15 %-ДТЗ. Функция щитовидной железы оценивалась по уровню в крови ТТГ, Т4свободного, Т3 свободного. Аутоиммунный характер поражения железы основывался на измерении титра антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину; при подозрении на тиреотоксикоз—титр антител к рецептору ТТГ. Был произведен анализ динамики количества CD4, CD8, CD3 лимфоцитов и вирусной нагрузки (количество РНК HIV-1 в единице объема плазмы с нижним пределом выявления 20 копий/мкл) в дебюте заболевания и на фоне лечения

Было выявлено, что начало ДТЗ, проявлявшееся тиреотоксикозом, и АТХ, проявлявшегося гипотиреозом, сопровождалось значительным подъемом CD4 лимфоцитов на фоне снижения вирусной нагрузки. Среднее время от момента выявления ВИЧ инфекции и начала тиреоидитов у женщин составило 5,5±3.1 ($P>0,05$) года, у мужчин 4.1±1,0 ($P<0,05$) года. Среднее увеличение CD4 лимфоцитов на момент выявления ДТЗ было 66,5±16,3 клеток × 10⁶/л; Средняя вирусная нагрузка на момент выявления ВИЧ инфекции составляла у женщин 6058±356 копий /мкл, на момент выявления тиреоидитов- 50±13 копий/мкл. У большинства пациентов с нарушенной функцией щитовидной железы вирусная нагрузка была подавлена. В группе ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых был выявлен гипотиреоз, дебют и прогрессия заболевания также совпадала с повышением иммунных показателей и снижением вирусной нагрузки на фоне ВААРТ.

Данные работы показывают, что при активном ответе ВИЧ-инфицированных пациентов на ВААРТ, при значительном повышении иммунных показателей и на фоне снижения вирусной нагрузки, необходимо проводить исследование функции щитовидной железы с целью своевременного выявления гормональных нарушений и проведения соответствующей терапии.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМЫМИ ИНСУЛИНОМ И СЕРОТОНИНОМ КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ИНДУЦИРУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМУСА

Сухов И. Б., Деркач К. В., Чистякова О. В., Бондарева В. М., Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: suhov_ivan88@mail.ru*

В условиях сахарного диабета 2-го типа (СД2) меняется активность инсулиновой и серотониновой сигнальных систем мозга, что приводит к диабетической энцефалопатии, дисфункциям периферических органов и тканей, нарушению центральной регуляции энергетического гомеостаза. Имеются основания полагать, что повышение уровня инсулина и серотонина в ЦНС, способствующее восстановлению центральных инсулиновой и серотониновой систем, является одним из подходов для предотвращения осложнений СД2 и нормализации углеводного и липидного обмена. Целью исследования было изучить, как длительное, в течение пяти недель, лечение крыс с неонатальной моделью СД2 с помощью интраназально вводимых инсулина (ИВИ) (0.48 МЕ/крысу/сутки) и серотонина (ИВС) (20 мкг/крысу/сутки) влияет на метаболические показатели и активность аденилатциклазной сигнальной системы (АЦСС) в гипоталамусе. У диабетических крыс, леченых ИВИ, снижался уровень глюкозы, восстанавливалась толерантность к глюкозе, ее утилизация под влиянием экзогенного инсулина. ИВС в этом отношении был менее эффективен. Лечение диабетических крыс ИВИ и ИВС восстанавливало активность гипоталамической меланокортиновой системы, повышая экспрессию гена *Mcr4r*, кодирующего МК4-меланокортиновые рецепторы, и усиливая стимулирующий эффект МК4-агонистов на активность аденилатциклазы (АЦ). Наряду с этим, повышалась экспрессия гена *Htr1b*, кодирующего 5-НТ_{1В}-серотониновый рецептор, и восстанавливались ингибирующие АЦ эффекты 5-НТ_{1В}-агонистов. Лечение ИВИ и ИВС изменяло соотношения экспрессии генов, кодирующих D1- и D2-дофаминовые рецепторы (*Drd1*, *Drd2*), в пользу *Drd2* и восстанавливало ингибирующий АЦ эффект D2-агонистов. Во всех случаях ИВИ был эффективнее ИВС. Таким образом, лечение крыс с СД2 с помощью ИВИ и ИВС восстанавливает чувствительность АЦСС гипоталамуса к меланокортиновым пептидам и моноаминам, что является одним из механизмов их терапевтического эффекта на энергетический обмен и инсулиновую резистентность.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЩАДЯЩИЕ СВОЙСТВА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ РАЗЛИЧНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТИ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ В БРОНХАХ НА МОДЕЛИ КРЫСИНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ МЕТОДОМ «СУХОЙ» ИНСУФЛЯЦИИ.

Сырцова М.А.^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО СПбФФ, ² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: marina.syrsova@mail.ru

Цель исследования состояла в изучении противовоспалительных свойств бета-адреноблокаторов (БАБ) различной селективности, как самостоятельно, так и в комбинации со стандартной терапией. Для оптимизации введения аллергена использовали метод «сухой» инсуффляции на основе модифицированной модели БА с заменой адьюванта. Первые 30 дней у крыс самцов (n=40) моделировали БА с помощью подкожных инъекций овальбумина (Grade V, Sigma, США) в дозе 1 мг/кг, который предварительно адсорбировали на геле алюминия гидроксида (Sigma, США) 1:100, и внутрибрюшинных инъекций лиофилизированного лизата бактерий в дозе 2,5 мг/кг на 1-й и 7-й дни. С 14-го дня, в последующие 45 дней каждые 2 дня проводили «сухую» инсуффляцию при помощи инсуффлятора Dry Powder Insufflator™—Model DP-4 (Penn-Century, США) овальбумином (2 мг/кг). С 30-го дня животных разделили на шесть групп: интактные животные-с ложнопроведенной операцией, группа с бронхиальной астмой без лечения и 3, 4, 5, 6 группы бета-адреноблокаторы с различной селективностью (пиндолол, пропранолол, атенолол, метопролол) в дозировке 2мг/кг. 7 группа-лечение осуществляли комбинированным препаратом салметерола ксинафоат и флутиказона пропионат –2мг/кг. Последняя группа—комбинированная стандартная терапия совместно с БАБ (метапрололом). На 45 день производили вывод животных из эксперимента и осуществляли взятие материала (кровь, ткань легких) с его последующей фиксацией. Под действием всех используемых БАБ в периферической крови наблюдалось снижение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов по сравнению с контрольной группой. Морфологическое исследование тканей легкого выявило снижение популяции ТК в бронхах, в БАЛТ, в ПВ. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать возможность применения БАБ, в качестве дополнительного препарата в базисном лечении БА. При этом БАБ будут способствовать повышению контроля над симптомами заболевания, потенцируя действие стандартной противовоспалительной терапии, способствуя восстановлению числа БАР в легких, вызванную длительным воздействием БАМ.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТАТУСА ВЕГЕТАТИВНЫХ СИСТЕМ САМКИ И ПЛОДА КРЫС НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И КАРДИОМОТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПЛОДА

Тимофеева О. П., Вдовиченко Н. Д., Бурсиан А. В.

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

На плодах крыс с сохраненным плацентарным кровообращением на E17–20 изучали последствия изменения баланса парасимпатических и симпатических систем самки и плода посредством введения блокатора холинорецепторов атропина (1 мг/кг) и β -адреноблокатора пропранолола (1 мг/кг). Изменения оценивали по следующим показателям: частоте и вариабельности сердечного ритма (BCP), а также величине корреляционной связи между колебаниями сердечного ритма и моторной активностью у плода.

Установлено, что блокада холинорецепторов введением атропина (1 мг/кг) как непосредственно плоду, так и самке не вызывает значимого изменения ЧСС плода вне зависимости от срока гестации. Однако выявлена следующая тенденция: у плодов на E17–18 ЧСС незначительно снижается, а на E19–20 — возрастает. Введение препарата вызывает существенное снижение BCP в низкочастотных диапазонах (VLF (0.3–0.03Hz) и LF (0.8–0.3Hz)) и некоторое увеличение в высокочастотном (HF (2.5–0.8Hz)). Также наблюдается ослабление кардиомоторных взаимодействий.

Введение пропранолола непосредственно плодам вызывает снижение их ЧСС, возрастание BCP и усиление кардиомоторных взаимодействий в около- и многоминутном диапазонах во всех возрастных группах, причем у младших плодов действие препарата выражено сильнее. Введение препарата самкам приводит к аналогичным результатам у плодов. Наибольший эффект препарата при введении плодам наблюдается в первые 10 мин, при введении самкам — через 15–20 мин после инъекции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уже в плодном периоде присутствует вариабельность сердечного ритма, обусловленная изменениями вегетативного статуса. Выраженность кардиомоторной интеграции у плодов связана с колебаниями ваго-симпатического баланса.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РИТМИЧЕСКИ РАБОТАЮЩИХ СИСТЕМ У ПЛОДОВ И САМОК КРЫС

Тимофеева О. П., Вдовиченко Н. Д., Бурсиан А. В.

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

У плодов крыс с сохраненным плацентарным кровообращением на E17–20 проведен математический анализ корреляции медленноволновых колебаний сердечного ритма с моторной активностью (МА), а также с колебаниями сердечного ритма самки. Оценка взаимоотношений осуществлялась в трех частотных диапазонах:

декасекундном, D1–0.02–0.2Гц (5–50с); околominутном, D2–0.0083–0.02Гц (50с–2 мин) и многоминутном, D3–0.0017–0.0083Гц (2–10мин). Степень и направление взаимодействия оценивали по знаку коэффициента корреляции Пирсона, максимуму корреляционной функции и временному сдвигу.

В частотном диапазоне D1 вне зависимости от возраста связь колебаний ритма сердца плода как с его МА, так и с ритмом сердца самки не выражена. Степень корреляции возрастает от D1 к D3 диапазону. Наибольшие показатели кардиомоторного взаимодействия получены на E18–19—в период максимума МА. Прослеживается переход от положительных значений коэффициента Пирсона на E17–18 к отрицательным на E19–20, что соответствует переходу к более зрелому типу кардиомоторных взаимодействий (появлению акселераций во время всплеск МА плода).

Величина взаимодействия сердцeбиений самки и плода, напротив, максимальна на E17 и E20—сроки, когда двигательная активность плода либо только начинается и еще не велика, либо уже затормаживается перед родами. Преобладают однонаправленные изменения. При этом в большинстве случаев, как в D2, так и в D3 диапазонах наблюдается опережение колебания ритмов сердца самки по отношению к плоду. Специфический механизм, обеспечивающий синхронизацию колебаний сердцeбиений матери и плода, пока неясен. Имеются две гипотетических возможности: близкий по параметрам драйвер колебаний у матери и плода, и ритм матери, который действует непосредственно на плод.

ЧТО ИМЕЕТ БОЛЬШЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МАКАК РЕЗУСОВ: РАЗМЕР ИЛИ ФОРМА?

Тихонравов Д.Л.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: d_tikhonravov@yahoo.com*

Кроме абсолютной характеристики цвета, у объектов окружающего мира существуют ещё две важные относительные характеристики—размер и форма. Цель исследования была в том, чтобы экспериментально выяснить какой из двух задач, касающихся выбора определённого размера или формы, легче обучить макак резусов. Исследование было проведено на двух половозрелых самках макак резусов. Макаки выполняли 2 задачи, каждая из которых имела 3 типа проб. Первая задача: формирование или актуализация понятия большего или меньшего размера у обезьян при предъявлении плоских или объёмных фигур. Вторая задача: формирование или актуализация понятия объёмного или плоского предмета. В каждой пробе предъявлялись 4 геометрические фигуры. Для получения подкрепления при формировании обоих понятий животному необходимо было выбрать фигуру, отличную от 3-х других в пробе. В обеих задачах фиксировали количество проб, необходимых для достижения 70 %-го уровня правильной реализации задачи по каждому типу проб за 1 опытный день. При усреднении всех 3-х типов проб по каждой задаче наблюдалось значительное различие ($P<0.001$) в количестве проб для достижения 70 %-го критерия: скорость формирования понятия объёмного/плоского предмета была выше

скорости формирования понятия определённого размера. При детальном рассмотрении данного различия было выяснено, что достоверное отличие имеет место только тогда, когда при формировании понятия размера участвуют фигуры, которые не сильно отличаются по размеру друг от друга (малые-средние и средние-большие). Не удивительно, что дифференцирование близких по размеру предметов вызывало определённые сложности у макак. Однако, различие между количеством проб, необходимых для формирования понятий на размер и форму отсутствовало, если в образовании понятия размера участвовали фигуры, сильно отличающиеся друг от друга (малые-большие). Вполне понятно, что дифференцирование хорошо отличных по размеру предметов не вызвало больших сложностей у обезьян. По-видимому, в ходе эволюции когнитивных функций у макак резусов понятие большего/меньшего размера плода, особи в стаде, хищника формировалось примерно в одно и то же время, что и понятие объёмной/плоской формы — например, плод или лист. Различия же в скорости формирования этих понятий могут иметь место из-за трудности в дифференцировке объектов при их восприятии.

Работа поддержана средствами государственного бюджета № г.р. 01201351571.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭЭГ И ЕЕ СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПЛАСТИЧНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ИСПЫТУЕМЫХ

Трифонов М. И., Панасевич Е. А.

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

Настоящая работа посвящена исследованию варибельности пространственно-временной организации ЭЭГ у взрослых испытуемых (27 женщин и 14 мужчин) в состоянии покоя с закрытыми глазами и ее возможной связи с показателями ригидности/пластичности нервной системы, выявляемыми с помощью моторной пробы А. С. Лачинса. Нормированные параметры pS и pT ($0 \leq pS, pT \leq 1$), характеризующие интегральную пространственную и временную организацию 20-канальной ЭЭГ, оценивались в рамках мультивариативной структурной функции первого порядка для серии последовательных 4-х секундных эпох анализа в течение отдельной записи ЭЭГ. Предельный случай $pS = pT = 1$ относится к гипотетически «случайной» ЭЭГ с полным отсутствием как пространственной, так и временной организации. Было выявлено, что для каждого испытуемого параметры pS и pT изменяются в определенной области, которая имеет четко выраженную индивидуальную конфигурацию, отражающую диапазон перестройки пространственно-временной организации ЭЭГ в состоянии покоя. Гипотеза о том, что локализация параметров pS и pT и их варибельность может быть связана со способностью испытуемых к перестройке моторных стереотипов, была проверена путем оценки статистической связи между конфигурациями (pS, pT) и коэффициентом моторной лабильности. Показано, что близкие значения этих показателей достигаются в ряде случаев при различных конфигурациях параметров pS и pT , что свидетельствует о том, что испытуемые с по-

хожими показателями пластичности могут быть разделены по крайней мере на 3 группы по типу доминирования пространственной и/или временной вариабельности в организации ЭЭГ.

СОЗНАТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ АВТОНОМНЫХ РЕГУЛЯЦИЙ КООРДИНИРУЕТСЯ В ПРОСТРАНСТВЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, МОДУЛИРОВАННОГО ПРОИЗВОЛЬНЫМ ДЫХАНИЕМ

Трубачев В. В., Трубачева В. С., Горбунов А. В.

*ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет»,
г. Йошкар-Ола, РМЭ, Россия.*

Поиск биомаркеров сознательного контроля автономных регуляций (стресса, эмоций) является актуальным вызовом современной нейронауки. Предлагается идея когнитивно- висцеральной интеграции, осуществляемой в пространстве вариабельности сердечного ритма (BCP), управляемого произвольным дыханием, резко усиленной процедурой навязанных респираций. Кардиореспираторное взаимодействие закономерно изменялось в сеансах при ступенчатом снижении частоты дыхания, отслеживаемым испытуемым на мониторе в диапазоне 14–4 раз в мин. Эффективность дыхательного управления сердечным ритмом, его медленные модуляции оценивались по частотным и временным показателям BCP (HF, LF, LF/HF; SDNN, RMSD). Лица с высоким уровнем сознательного контроля (спортсмены, тренировавшие тело и волю к победе) показали значительно более выраженную дыхательную модуляцию сердечного ритма, нараставшую в последующих сеансах со ступенчато снижаемой частотой навязанного дыхания, чем их у неспортсменов (Трубачев и соавт., 2013, 2015). Уже при 14 дых./мин. в HF- полосе у спортсменов наблюдались высокие значения дыхательной модуляции RR-интервалов, при 8–4 дыханий мощность LF спектра линейно нарастала и была в 2 раза выше, чем у неспортсменов. Вариабельность RR-интервалов концентрировалась на дыхательной частоте и LF/HF во много раз превышал показатель у неспортсменов. Следует отметить, что у спортсменов исходная ЧСС была более медленной с выраженной дыхательной синусовой аритмией. Таким образом, модуляция ЧСС, манифестируемая навязанным дыханием в диапазонах HF и LF Фурье-спектров BCP, свидетельствует о степени сознательного контроля сердечного ритма и высокой пластичности респираторно-сердечного взаимодействия.

ОПЕРАНТНЫЙ ПРИНЦИП НЕЙРОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ФОРМИРОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ И ОБУЧЕНИЯ.

Трубачев В. В., Трубачева В. С.

*ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет»,
г. Йошкар-Ола, Россия*

Одним из современных приемов мобилизации мозговой пластичности является использование технологии neurobiofeedback для эффективного управления нейронными и системными механизмами обучения. Ранее в структурах мозга была обнаружена периодическая активность отдельных нейронов и популяций в диапазоне 0,05–1,3 Гц (Василевский, Трубачев, 1976; Steriade et al., 1993; Lambertz, Langhorst, 1998; Massimini et al., 2000; Sirota, Buzsaki, 2005 и др.). Эти медленные осцилляции в нейронных массах определяют саморегуляции нейронных ансамблей в восприятии сигналов и обучения организма при аверсивной стимуляции. Адаптивная саморегуляция осуществляется посредством непрерывных в ассоциации текущих нейронных осцилляций с сенсорным воздействием, следующим за их фазово-частотными составляющими. Этот контур регуляции связывается с медленными модуляциями сердечного ритма, отражающими синергетичность болевой и барорефлекторных систем при повторяющихся ноцицептивных воздействиях (Randich, 1986). Образующиеся временные сопряженности с мотивационно-подкрепляющими системами мозга избирательно активируют или подавляют компоненты биоэлектрической активности, формируя соответствующую популяцию нейронов, минимизирующих возмущающие воздействия (Сороко, Трубачев, 2010).

У оперантно обучившихся популяций нейронов наблюдается картина медленных модуляций активности—формирование доминирующего локуса периодической активности, отражающей различные стадии развития оперантного взаимодействия импульсных потоков. Саморегуляция по обратной связи локуса медленных модуляций нейронных взаимодействий приводит к минимизации болевых воздействий. Принцип оперантного формирования нейронных ассоциаций в ганглиях насекомых (Hoyle, 1964), улиток (Balaban, 2002), в коре мозга млекопитающих (Fetz, 1969; Василевский, 1976) универсален.

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТЕМЕННОЙ КОРЕ МОЗГА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

Туманова Н. Л.¹, Васильев Д. С.^{1,2}, Деркач К. В.¹, Шпаков А. О.¹, Журавин И. А.^{1,2}

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

²*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия.*

В настоящей работе проведено сравнительное исследование ультраструктурной организации теменной коры головного мозга крысят при нормальном развитии и по-

сле пренатальной гипоксии (Е14, 3 часа при 7 %O₂). В первые две недели постнатального онтогенеза у крыс, перенесших пренатальную гипоксию, выявлено отставание в формировании элементов нейропиля и дифференцировки нейронов по сравнению с возрастной нормой. В нейропиле наблюдалось большое количество межклеточных пространств, увеличенное количество конусов роста с многочисленными крупными везикулами, отсутствие зрелых синапсов, как на теле клеток, так и на их отростках, отсутствие дендритных шипиков. Одной из причин такого отставания может быть обнаруженное нами снижение содержания основного переносчика тиреоидных гормонов — белка транстиретин в ткани плаценты у перенесших гипоксию самок. В результате у потомства может развиваться гипотиреоз, вызывающий отставание в формировании ткани коры головного мозга в раннем постнатальном онтогенезе. Гипотиреоз плода в период эмбриогенеза был отмечен многими авторами на различных моделях пренатальных патологий, например при действии токсических соединений в период внутриутробного или неонатального развития. Отмеченное нами отставание формирования нервной ткани мозга в раннем постнатальном онтогенезе могут быть причиной нарушений в нормальном развитии моторики и когнитивных функций в дальнейшем онтогенезе.

Выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ 16–04–00694 и государственного бюджета по госзадачу на 2013–2017 годы (№ г.р. 01201351571).

ХАРАКТЕРИСТИКА КРАТКОВРЕМЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЭГ ПАТТЕРНА СТУДЕНТОВ ПРИ ПРЕДЪЯВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭМОЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ СТИМУЛОВ

Турчина В. В., Залата О. А.

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского

«КФУ им. В. И. Вернадского»,

г. Симферополь, Россия, e-mail: vitali_turchina@mail.ru

Целью настоящей работы явилось оценить кратковременные изменения ЭЭГ паттерна студентов при предъявлении различных эмоционально значимых стимулов.

Выполнили регистрацию ЭЭГ у 89 студентов 18–20 лет, обучающихся в Медакадемии г. Симферополя. ЭЭГ-активность отводили монополярно от 16 локусов, согласно международной системе «10–20». В 1-й группе студентов (n=27) в качестве специальной сенсорной нагрузки через наушники давали прослушивать музыку разных стилей. Во 2-й группе (n=29) после предъявления стандартных проб в качестве значимой нагрузки предлагали просмотр 2-х беззвучных видеороликов: индифферентного и с кадрами жестокости и насилия. В 3-й группе (n=33) в качестве эмоционально значимой пробы предложили прослушивание молитвы. Выполняли анализ нормированных значений относительной спектральной мощности (ОСМ) для фронтальных (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8) и центральных (C3, C4) локусов регистрации, используя $M \pm SD$ и критерий Стьюдента (t).

В 1 группе студентов во фронтальных и центральных локусах при прослушивании классической и рок музыки установлено снижение ОСМ дельта, тета-ритмов,

повышение мощности альфа-ритма, но на уровне тенденции. Сходные изменения были зарегистрированы и при прослушивании клубной и поп-композиций, при этом добавилось увеличение ОСМ тета-ритма ($p=0,05$) в С3 и С4 локусах. У студентов 2-й группы при просмотре видеороликов в локусах F3, F4 наблюдали увеличение ОСМ медленно-волновых ЭЭГ-диапазонов ($0,04 \leq p \leq 0,0001$), снижение доли альфа-ритма ($0,02 \leq p \leq 0,008$) и увеличение доли высокочастотных ЭЭГ-ритмов ($0,05 \leq p \leq 0,009$) по сравнению с покоем. При прослушивании молитвы в картине ЭЭГ паттерна отмечалась тенденция к снижению ОСМ высоко-частотных ритмических ЭЭГ-диапазонов и увеличению доли альфа-ритма по сравнению с исходными данными.

Таким образом, среди всех предложенных эмоционально значимых стимулов наиболее существенные изменения в картине ЭЭГ паттерна у студентов медиков имели место при просмотре видеофрагментов с негативным содержанием.

ОТ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ К ПАТОЛОГИЯМ РАЗВИТИЯ МОЗГА ВСЕДСТВИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ.

Тюлькова Е. И., Ватаева Л. А., Ветровой О. В.

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail anoxia@pavlov.infran.ru*

Выяснение механизмов влияния неблагоприятных факторов среды на организм — одна из центральных проблем современной биологии и медицины. Особенно опасно их действие в раннем онтогенезе — в различные периоды пренатального развития. Целью работы явилось изучение комплекса эпигенетических и молекулярных механизмов, а также физиологических реакций, индуцируемых пренатальным воздействием тяжелой гипобарической гипоксии. Представлены результаты изучения последствий воздействия гипобарической гипоксии (подъем на 11000 м на 3 часа) в различные периоды пренатального онтогенеза у крыс (на 14–16 и 17–19 сутки внутриутробного развития) на соматическое и сенсомоторное развитие в раннем постнатальном онтогенезе, на двигательное, эмоциональное, исследовательское поведение и способность к обучению взрослых крыс. Выявлены сходства и различия в эффектах действия тяжелой гипобарической гипоксии и введения дексаметазона в различные сроки пренатального онтогенеза крыс. Нарушения поведения и способности к обучению находят свое отражение в модификации уровня апоптоза клеток мозга, стрессореактивности ГГАС, активности внутриклеточных регуляторных систем, в частности кальциевой и фосфоинозитидной.

Развитие патологических процессов в мозге связаны также с нарушением эпигенетической регуляции экспрессии генов. С использованием количественного иммуноцитохимического метода исследовали влияние пренатальной гипоксии на изменения содержания эпигенетического фактора: асН3К24, влияющего на конформационные свойства хроматина и экспрессию генов в различных структурах мозга 14-суточных, взрослых (3-месячных и 1,5 годовалых) крыс. Показаны долгосрочные изменения степени ацетилирования гистона H3 по Lys24 в гиппокампе и неокортек-

се крыс, переживших гипоксический стресс в течение последнего триместра эмбрионального развития.

Проведен сравнительный анализ нарушений изменений эпигенетического статуса хроматина в клетках исследуемых областей мозга (гиппокамп и неокортекс), модификации активности фосфоинозитидной и нейроэндокринной систем, а также соотношения между числом нейронов и глиальных клеток в возрасте наступления старости.

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Угрюмов М. В.

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

Важнейшим условием выполнения мозгом роли «дирижёра» развития и функционирования целостного организма, включая адаптацию к изменениям внешней и внутренней среды, является нейропластичность. Благодаря этому явлению мозг также способен к восстановлению функций при патологии. Умозрительное представление о нейропластичности как о «реорганизации при патологии нервных связей, в том числе с помощью информации, получаемой от органов-мишеней», которое было сформулировано Э. Лугаро и В. М. Бехтеревым в начале прошлого века, к настоящему времени наполнилось конкретным содержанием — пониманием клеточных и молекулярных механизмов этого уникального явления. К важнейшим механизмам нейропластичности относятся: воспроизводимость нейронов в течение всей жизни, перестройка нейрональных сетей и синаптических связей, регуляция экспрессии генов нейротрансмиттеров или синтезирующих их ферментов межклеточными сигналами, способность нейронов синтезировать одновременно несколько нейротрансмиттеров, наличие как синаптической, так и объемной нейротрансмиссии, изменение чувствительности нейронов-мишеней к нейротрансмиттерам. Наиболее часто механизмы нейропластичности включаются или активируются при функциональной недостаточности нейрональных систем в результате длительной стимуляции специфических нейронов в норме или их гибели при патологии. В этом случае механизмы нейропластичности или, что то же самое, компенсаторные процессы, направлены на поддержание нейротрансмиссии на уровне нормы путем: усиления секреции нейротрансмиттера, снижения инактивации нейротрансмиттера в межклеточной среде и повышения чувствительности к дефицитному нейротрансмиттеру нейронов-мишеней. В связи с поиском клеточных и молекулярных механизмов нейропластичности интересна эволюция представлений об источниках нейротрансмиттеров. Вначале считалось, что каждый нейрон может синтезировать только один нейротрансмиттер, затем было показано, что в одном нейроне может синтезироваться несколько нейротрансмиттеров и, наконец, в нашей лаборатории получены доказательства возможности синтеза одного нейротрансмиттера двумя нейронами по конвейерному принципу. Более того, в последние годы продемонстри-

ровано, что кооперативный синтез дофамина двумя нейронами, содержащими по одному из ферментов синтеза этого нейротрансмиттера, играет важную роль в регуляции развития мозга в норме, а также обеспечивают компенсацию функциональной недостаточности дофаминергической системы мозга при нейродегенеративных заболеваниях — гиперпролактинемии и болезни Паркинсона.

Таким образом, нейропластичность является уникальным свойством мозга, способствующим его нормальному функционированию на всех этапах онтогенеза в норме и при патологии.

ТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ: ЭФФЕКТЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В И ИНТЕРЛЕЙКИНА-2

Унт Д. В., Лобов Г. И.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dariaunth@yandex.ru*

Известно, что некоторые специфические пептиды и белки, с помощью которых клетки иммунной системы обмениваются информацией и осуществляют координацию действий, оказывают выраженное влияние на функцию других систем организма и, в частности, они способны модулировать деятельность нервной и эндокринной систем и системы крови. Разновидностью таких белков являются цитокины, к которым, в частности, принадлежат интерлейкины IL-1β и IL-2. IL-1β способен не только стимулировать некоторые типы лейкоцитов, но и оказывать активирующее влияние на эндотелиальные клетки, что приводит к гипотензивному эффекту и стимуляции ангиогенеза. IL-2 в зависимости от концентрации оказывает стимулирующее или ингибирующее воздействие на эндотелиальные клетки как в культуре ткани, так и *in vivo*.

Транспортная функция лимфатических узлов (ЛУ), в которых осуществляется взаимодействие антигенов, антиген-презентирующих клеток и лимфоцитов, определяется сократительной деятельностью гладкомышечных клеток (ГМК) их капсулы. Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния IL-1β и IL-2 на сократительную деятельность гладких мышц капсулы брыжеечных ЛУ.

Было установлено, что эффект IL-1β в концентрациях от 1×10^{-12} М/л до 1×10^{-10} М/л на полоски капсулы ЛУ проявлялся в дозо-зависимом подавлении спонтанных фазных сокращений и снижении тонического напряжения препаратов. В деэндотелизированных полосках капсулы IL-1β оказывал значительно меньший релаксационный эффект, тонус препаратов не снижался, а для подавления фазных сокращений требовались более высокие концентрации IL-1β. Уменьшение релаксационных эффектов IL-1β было выявлено также при добавлении в перфузат ингибитора синтазы NO — L-NAME.

Ответы ГМК капсулы ЛУ при добавлении в раствор IL-2 в концентрациях от 1×10^{-12} М/л до 1×10^{-10} М/л также были релаксационными и проявлялись в виде снижения амплитуды фазных сокращений ГМК, высокие концентрации IL-2 приводили к их подавлению. Тонус препаратов практически не изменялся. Деэндотелизация по-

лосок капсулы не приводила к изменению эффектов IL-2.

Таким образом, мы приходим к заключению, что IL-1 β и IL-2 оказывают в организме иммуномодулирующее действие не только путем активации или ингибирования иммунокомпетентных клеток, но и посредством влияния на транспортную функцию лимфатической системы. Интерлейкины, уменьшая или подавляя фазные сокращений ГМК капсулы ЛУ и приводя к понижению их тонуса, способствуют задержке лимфы, а вместе с нею антигенов, антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов в ЛУ и тем самым модулируют иммунный ответ. IL-1 β ингибирует сократительную активность ГМК капсулы ЛУ посредством стимуляции продукции эндотелиальными (литоральными) клетками NO, а IL-2, по-видимому, оказывает непосредственное влияние на ГМК посредством связывания с рецепторами на их мембране.

ЭВОЛЮЦИЯ ДЫХАНИЯ

Федин А. Н.

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

Дыхание — сложный процесс, в котором можно выделить отдельные функции: газообмен и перенос газов кровью, вентиляцию, генерацию ритма дыхания и определение концентрации газов в крови. Изменение этих функций не всегда шли параллельно. В процессе эволюции животных принципиальные изменения организации дыхания были связаны с переходом от анаэробного процесса гидролиза органических веществ к аэробному; с появлением многоклеточных организмов; с переходом организмов от водной среды обитания к воздушной. Характер обмена газа между одноклеточными организмами или клетками ткани и внешней средой принципиально не различается. В ходе эволюции совершенствуется эффективность доставки кислорода к клеткам тканей. Увеличение размеров тела, повышение интенсивности обменных процессов в организме привело к развитию специального дыхательного аппарата. У червей, ведущих наземный образ жизни, нет специализированных органов дыхания, и газообмен происходит путем диффузии через кожный покров всей поверхности тела. У водных червей имеются жаберные выросты, расположенные на разных частях тела. У моллюсков впервые появляется вентиляция органов дыхания. Одновременно появляются нервные центры, управляющие вентиляцией, открытием пневмостомы. С переходом организмов от водной среды обитания к воздушной, главным образом, меняется регуляция дыхания. Для определения содержания кислорода и углекислого газа во внешней и внутренней среде имеются центральные и периферические хеморецепторы, участвующие в регуляции вне- и внутриклеточного pH. У воднодышащих животных жаберное дыхание регулируется по кислороду. У воздушнодышащих животных роль главного регулятора дыхания играет определение содержания углекислого газа, а ведущее значение в стимуляции ритмической активности дыхательного центра переходит от периферических к центральным чувствительным зонам.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРТЕРМИИ НА СЕРДЕЧНУЮ ФУНКЦИЮ ЕВРОПЕЙСКОГО КЕРЧАКА (*Myoxocephalus scorpius*) С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ЭКГ

Филатова Т. С.¹, Абрамочкин Д. В.^{1,2}

¹Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет

им. Н. И. Пирогова,

Москва, Россия, email: filka1994@gmail.com

Большинство животных способны адаптироваться к большому диапазону температур. В свете проблемы глобального потепления актуальным представляется изучение способности эктотермных позвоночных высоких широт адаптироваться к росту температуры окружающей среды. Целью исследования являлось изучение сердечной функции европейского керчака (*Myoxocephalus scorpius*) в условиях гипертермии с использованием метода регистрации электрокардиограммы (ЭКГ).

Работа была выполнена на базе ББС имени Н. А. Перцова. Объектом исследования являлся европейский керчак. Для регистрации ЭКГ в перикардальную полость животного имплантировали два стальных электрода в тефлоновой оболочке. Рыб наркотизировали тримекаином (0,5 г/3 л морской воды), после чего оперировали. После периода восстановления (24 ч.) в отдельном контейнере с проточной морской водой проводили эксперимент. В контейнере повышали температуру со скоростью 3°C/час, начиная с 12°C, одновременно регистрируя ЭКГ. Для оценки роли автономной нервной системы (АНС) в адаптации к гипертермии животным вводили атропин и пропранолол (по 2 мг/кг).

Длительности интервалов PR, QRS и QT ($241,8 \pm 16,4$; $62,31 \pm 4,76$ и $674 \pm 27,55$ мс при 12°C) снижались по мере нагрева до 22°C ($167,1 \pm 13,7$; $53,68 \pm 3$ и $341,1 \pm 59,27$ мс), после чего начинали возрастать. Гипертермия изменяла работу водителя ритма: ЧСС возрастала от $42,33 \pm 3,378$ уд./мин при 12°C до $60,87 \pm 5,564$ уд./мин при 21°C, затем снижалась до $20,39 \pm 4,525$ уд./мин при 26 °C. При блокаде АНС скорость нарастания и максимум ЧСС были выше, а спад ЧСС после декомпенсации — более резким по сравнению с контрольной группой.

При 26°C на записи ЭКГ наблюдали одиночные P-волны и QRS-комплексы, что говорит о нарушении проведения импульса от водителя ритма к желудочку.

Таким образом, гипертермия влияет на генерацию и проведение возбуждения в миокарде, что может вызвать остановку сердца и смерть животных при перегреве. АНС противодействует описанным изменениям и увеличивает толерантность животных к высоким температурам.

ВКЛАД ВИРУСОВ В ЭВОЛЮЦИЮ ЧЕЛОВЕКА

Харченко Е. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. ИМ. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: neuro.children@mail.ru*

До последнего времени считалось, что среди вирусов главный вклад в эволюцию человека обусловлен эндогенными ретровирусами (ЭРВ), доля которых в геноме человека составляет до 8 %. Помимо вклада в совершенствование организации и регуляции генома, ЭРВ человека являются важными участниками в механизмах репродукции, поддерживая толерантность материнской иммунной системы к плоду. Негативные проявления ЭРВ связаны с вовлеченностью их в инфекционные и аутоиммунные процессы, болезни мозга и канцерогенез. С развитием биоинформатики стало возможным с помощью компьютерных методов проанализировать накопленные базы данных по геномам и белкам вирусов и прозондировать эндогенизацию их в геном человека. Сравнение первичных структур вирусных белков и белков человека не выявляет в полной мере масштабы рекомбинации вирусов и человека. Прямое сравнение первичных структур их геномов представляется весьма трудоемким процессом. В дополнение к упомянутым методам для выявления «скрытой» рекомбинации геномов вируса и человека нами выполнено сравнение первичных структур белков человека с продуктами компьютерной трансляции вирусных мРНК, считанными со сдвигом рамки на 1 и 2 нуклеотида. Применение этого подхода показало, что, наряду с вирусами, среди которых распространена рекомбинация геномов, обуславливающая химерную природу их генов, некоторые белки человека также содержат протяженные фрагменты, гомологичные таковым вирусных белков, т.е. и гены человека по своему происхождению могут быть химерными. Эффекты происходящих в эволюции рекомбинаций геномов вирусов и геномов прокариот и эукариот можно рассматривать на разных уровнях. В общебиологическом аспекте такие рекомбинации обеспечивают более быстрый темп эволюции и адаптации обоих участников рекомбинационного процесса, однако сильно изменяют реакцию организма в случае инфицирования его соответствующим вирусом в будущем. На уровне человека патогенез вирусной инфекции будет обуславливаться не только имеющимися у вируса возможностями ускользать от иммунной системы человека, но и наличием в его геноме включенных ранее в эволюции фрагментов генома этого вируса.

ИЗМЕНЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ТОРМОЗНОЙ ГАВА-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В BÖTZINGER COMPLEX В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ НАРУШЕНИИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС

Хожай Л. И.

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: astarta0505@mail.ru*

Bötzinger complex входит в состав бульбарного дыхательного центра и выполняет важную роль в формировании респираторного паттерна. Нейроны Bötzinger complex имеют спинномозговые и медуллярные аксональные проекции и являются источником моносинаптического торможения мотонейронов, иннервирующих диафрагму, инспираторных нейронов вентролатеральной части ядра солитарного тракта и нейронов ретроамбигуального ядра. Целью работы было изучение структурных изменений в тормозной системе Botzinger complex в перинатальный период при нарушении серотонинсинтетической функции ядрах шва. Показано, что в первую постнатальную неделю в Botzinger complex у контрольных животных имеет место высокий уровень экспрессии ГАВА, низкая плотность сети ГАВАергических терминалей и синапсов. В течение второй недели происходит резкое снижение числа нейронов, экспрессирующих ГАВА, а к концу третьей недели в нейропиле значительно увеличивается плотность сети терминалей и синапсов. Нарушение синтеза серотонина приводит к изменению формирования сети терминалей. Показано, что на ранних сроках в ядре присутствуют оба типа рецепторов, однако динамика развития рецепторных сетей ГАВА-А и ГАВА-В существенно отличается. В первую постнатальную неделю одновременно с ГАВА имеет место экспрессия ГАВА-А и ГАВА-В рецепторов. Увеличение плотности сети терминалей и синапсов происходит во время второй (ГАВА-А) и к концу третьей (ГАВА-В) недели. Снижение уровня серотонина влияет на состояние тормозной рецепторной системы в Botzinger complex в ранний постнатальный период: имеет место задержка экспрессии ГАВА-А, нарушение формирования сети терминалей и синаптических структур, содержащих как ГАВА-А, так и ГАВА-В. Структурные изменения в тормозной системе Botzinger complex в раннем постнатальном периоде могут приводить к нарушению респираторной функции и играть существенную роль в возникновении синдрома внезапной детской смерти.

Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-02167.

КАРТИРОВАНИЕ ЛАТЕНТНЫХ ПЕРИОДОВ ОТВЕТОВ В ЧАСТОТНЫХ РЕЦЕПТИВНЫХ ПОЛЯХ НЕЙРОНОВ ПЕРВИЧНОЙ СЛУХОВОЙ КОРЫ МЫШИ (*MUS MUSCULUS*)

Хорунжий Г.Д., Егорова М.А.

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

В основе процесса обработки слуховой информации центральной нервной системой млекопитающих лежат механизмы как частотного, так и временного кодирования акустических стимулов нейронами слуховых центров. Точные и достоверные данные о механизмах временного анализа звука одиночными нейронами слуховой коры отсутствуют, в связи с чем актуальной задачей является детальное описание временных характеристик их активности.

В работе анализировали латентные периоды ответов 141 нейрона первичного (AI), переднего (AAF) и ультразвукового (UF) полей первичной слуховой коры мыши на тональные сигналы из всего диапазона частотной настройки нейрона. Для оценки динамики латентностей в частотном возбуждающем рецептивном поле нейрона, значение латентного периода его ответа на стимул $ХЧ_в$ уровнем 30 дБ над порогом сравнивали с минимальным и максимальным значениями латентности в рецептивном поле. Наибольшая вариабельность латентностей во всех трех слуховых полях коры была характерна для позднелатентного ответа. Диапазон изменения латентных периодов ответов в рецептивных полях таких нейронов мог достигать 50–70 мс. Разница между минимальным латентным периодом ответа во всем рецептивном поле нейрона и латентностью, измеренной при действии стимула $ХЧ_в$, составляла в среднем 24.2 ± 12.2 мс в поле AI, 18.8 ± 11.1 мс в поле AAF и 15.8 ± 14.4 мс в поле UF. Разность максимального латентного периода во всей области возбуждающего ответа нейрона и его латентности при действии тона $ХЧ_в$ также изменялись в широких пределах, составляя в среднем 54.1 ± 15.4 мс, 58 ± 16 мс и 52.7 ± 21.2 мс в полях AI, AAF и UF соответственно. Полученные данные показали высокую вариабельность латентных периодов ответов в возбуждающих рецептивных полях нейронов первичной слуховой коры мыши, что может указывать на избирательность их реакций на звуки с различными физическими характеристиками.

Работа выполнена в соответствии с госзадаанием на 2013–2017 гг. (№ госрегистрации 01201351571).

ФОРМИРОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ В МОТОРНОМ НЕОКОРТЕКСЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Худякова Н. А.

*Удмуртский государственный университет,
г. Ижевск, Россия, e-mail: whitmouse@udm.ru*

У взрослых мышей линии BALB не наблюдается межполушарной асимметрии в расположении корковых двигательных представительств (ДП), однако у нелинейных белых мышей межполушарная асимметрия расположения лицевых ДП присутствует и ее формирование прослежено в раннем постнатальном онтогенезе. С целью выяснения процессов созревания корковых ДП у мышат линии BALB было предпринято картирование моторного неокортекса наркотизированных 10, 15 и 20-дневных животных методом высокочастотной внутрикорковой микростимуляции (ВКМС) через стеклянные микроэлектроды. При ВКМС мышат в возрасте 10 дней получены двигательные ответы (ДО) мышц передних и задних конечностей, аксиальной мускулатуры, нижней челюсти, верхней губы и вибрисс и околоносовых мышц. Все ДО 10-дневных мышей носят преимущественно билатеральный характер. В возрасте 15-ти дней уже отмечается 50–60 % ДО мышц передних (и 10–20 % — задних) конечностей контралатерального характера. Доля ДО мышц вибрисс и верхней губы ипсилатерального характера к этому возрасту составляет 20–30 %. К 20 дню формируется преобладание контралатерального характера ДО конечностей и ипсилатерального — вибрисс и верхней губы. Средние значения пороговых токов конечностей и лицевой мускулатуры у мышат в возрасте 10 дней находятся в диапазоне около 50 мкА, к 15 дням снижаются до 30 мкА, к 20 дням — до 20–25 мкА. У 20-дневных животных наблюдается преобладание по площади ДП вибрисс и верхней губы в левом полушарии, а ДП мышц нижней челюсти — в правом, достоверное по критерию знаков ($Z=0$, $p<0,05$). Таким образом, у мышей линии BALB не имеющих асимметрии в расположении лицевых ДП во взрослом состоянии, в онтогенезе отмечается стадия асимметричного расположения лицевых ДП. Такое взаимное расположение сохраняется у взрослых нелинейных белых мышей, но у взрослых мышей BALB, возможно в связи с достаточно большим количеством нервных клеток (эти животные характеризуются наибольшей массой головного мозга среди линейных мышей) не имеет важного значения.

РЕГУЛЯЦИЯ АКТОМИОЗИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТОЙ МЫШЦЕ: БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ И СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Цатурян А. К.¹, Кубасова Н. А.¹, Матюшенко А. М.², Левицкий Д. И.²,
Щепкин Д. В.³, Копылова Г. В.³, Бершицкий С. Ю.³

¹*Институт механики Московский университет,*

²*Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы
биотехнологии» РАН, Москва;*

³*Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН,
Екатеринбург, e-mail: tsat@imec.msu.ru*

В основе сокращения всех мышц, а также многих видов немышечной подвижности лежит взаимодействие миозина и актина. Миозин — молекулярный мотор, который производит механическую работу за счет свободной энергии гидролиза АТФ. В скелетных и сердечной мышцах актин-миозиновое регулируется изменением концентрации ионов Ca^{2+} . Классическая схема кальциевой регуляции включает два регуляторных белка — тропонин и тропомиозин, связанных с тонкими актиновыми нитями саркомеров. На смену классической теории стерического блокирования (Haselgrove, 1972; Huxley, 1972) и более современной модели трех состояний (McKillop, Geeves, 1993) в настоящее время приходит представление о тропомиозине как непрерывном упругом стержне, подвергающийся действию противоположно направленных сил. В сердечной мышце эффективность кальциевой регуляции сокращения зависит от длины саркомеров, чем обеспечивается реализация закона Франка-Старлинга на субклеточном уровне. Механизмы регуляции в мышцах насекомых отличаются от описанных выше.

В докладе будут изложены современные данные о роли механических процессов в регуляции сокращения, включая исследование функциональных и механических свойств реконструированных тонких нитей *in vitro* при внесении мутаций с молекулу тропомиозина и исследование движения тропомиозина в сокращающихся демембранизованных мышцах с помощью рентгеновской дифракции на синхротронном источнике излучения.

Исследования поддержаны грантами РФФИ 16–04–00693, 15–04–02174 и грантами РНФ № 16–14–10044 и 16–14–10199.

ФОРМИРОВАНИЕ В ОНТОГЕНЕЗЕ РЕБЕНКА ПРОЦЕССОВ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Цицерошин М. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ciceromn2@yandex.ru*

Анализ принципов пространственной организации функционального взаимодействия различных отделов коры мозга имеет важное значение для понимания центрального обеспечения высших психических функций. В наших исследованиях значительное внимание уделялось изучению закономерностей организации системного взаимодействия различных отделов коры больших полушарий мозга, т.е. в рамках современных методов исследований т.н. «функционального коннектома» [Sporns et al., 2005; Hagmann et al., 2007]. Применение разработанного метода визуализации динамических перестроек пространственной структуры межрегиональных взаимодействий активности коры (патент RU № 2177716) позволило получить принципиально новую информацию о формировании в онтогенезе ребенка механизмов интегративной деятельности мозга. Было впервые показано, что у взрослых структура дистантных статистических взаимосвязей ЭЭГ, протекающих в состоянии спокойного бодрствования в разных зонах коры, устанавливается не хаотично, или каким-либо случайным образом, а подчиняется достаточно строгим правилам пространственной упорядоченности. При этом реализация различных видов когнитивной деятельности связана с небольшими и преходящими изменениями пространственной структуры межрегиональных взаимодействий, протекая при непрерывности процессов интеграции, типичных для состояния покоя. В целом, упорядоченная структура межкортикальных взаимодействий в значительной степени сохраняет относительную топологическую инвариантность и в других фоновых состояниях мозга, в частности, при разных стадиях естественного и гипнотического сна. Устойчивые нарушения выявляются только при церебральной патологии, отличаясь при этом топологической специфичностью.

В процессе созревания мозга ребенка, начиная с периодов новорожденности, упорядоченность пространственно-временной организации биопотенциалов коры мозга градуально нарастает, что связано с формированием интегративных межцентральных связей коры и субкортикальных структур, создающих стабильную морфофункциональную основу для эффективной реализации процессов ВНД. Результаты проведенных исследований показывают, что выявление у детей и взрослых закономерностей системной организации дистантного взаимодействия отделов коры мозга в состояниях покоя и при когнитивной деятельности, позволяет получить новые сведения, имеющие принципиальное значение для понимания роли основных интегративных систем в процессах самоорганизации мозговой активности на разных этапах постнатального онтогенеза.

КЛЕТОЧНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТРЕССОРНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Цыган В. Н.

*Военно-медицинская академия,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vn-t@mail.ru*

Проведенные клиничко-экспериментальные исследования и анализ литературы показывают, что при посттравматических стрессовых расстройствах (ПТСР) удовлетворение витальных потребностей определяет эмоционально-поведенческое реагирование. В условиях тяжелого стресса уменьшение тормозного влияния коры на подкорковые центры эмоций (таламус, гипоталамус, лимбико-ретикулярный комплекс) приводит к их застойному возбуждению и дисрегуляции. В последующем подкорковые центры эмоций детерминируют напряжение, злобу, страх и боли, мобилизуя центральную нервную систему на восстановление нарушенного гомеостаза, а также способствуя развитию ПТСР. В центральной нервной системе возникают структурные изменения: фокальное повреждение белого вещества, уменьшение объема гиппокампа, — что определяет появление неврологической симптоматики и когнитивно-мнестической дисфункции.

Повышение уровня катехоламинов и серотонина в плазме сопровождается учащением пульса, повышением артериального давления, дистрессом, нарушениями сна, эксплозивными вспышками, эмоциональной опустошенностью. Опиоидергическая система выполняет цитопротективную функцию, лимитирует и модулирует чрезмерные катехоламиновые эффекты. Эндогенные опиоидные пептиды потенцируют синтез нуклеиновых кислот и белков в нейронах функциональной системы, ответственной за адаптацию к воздействию стрессора. Воспоминание о пережитом перестает сопровождаться выработкой эндогенных опиоидных пептидов, облегчающих страдание. Это приводит к появлению симптомов ПТСР. Недостаточность стресс-лимитирующей опиоидергической системы соответствует конечной стадии стресса — стадии истощения.

Влияние стресса на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему определяет колебания уровня кортизола в плазме. При ПТСР отмечается дисфункция механизмов, ограничивающих выброс кортизола, что сопровождается гиперкортизолизмом. “Осью” стресса и ПТСР является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Стрессорный выброс кортизола сопровождается изменениями внутриклеточного гомеостаза и, в частности, активацией апоптоза. Предотвращение оксидативного стресса и активация других механизмов, ингибирующих апоптоз, уменьшает тяжесть ПТСР.

ПТСР характеризуется рядом нейробиологических изменений, успешная коррекция которых предполагается патогенетическим лечением. Обнаружение в белковой молекуле особого участка — транспортного кода, который направляет синтезируемую молекулу белка к определенной части клетки и способствует проникновению этой молекулы сквозь мембраны, позволило Гюнтеру Блобелю получить

Нобелевскую премию (1999) за открытие того факта, что белки имеют собственные сигналы, управляющие их транспортом и локализацией в клетке. Расширение знаний о процессе адресации белков в различные участки клетки создает возможности для создания новых лекарств, которые будут нацелены на специфические органоиды для коррекции патологических нарушений. Идентификация транспортных кодов белков используется при разработке новых лекарственных средств—лекарства-белки, пептидные препараты: инсулин, эритропоэтин, гормон роста, интерферон, кортексин, ретиламин и др. В основе их лежат уникальные свойства пептидов эндогенного происхождения. Исключительно полифункциональны и органотропны пептиды экзогенного происхождения. Они обеспечивают специфическое межмолекулярное взаимодействие с промоторными участками генов (с функциональными группами нуклеотидов за счет водородных и гидрофобных связей), присутствуют в качестве фрагментов в структуре полипептидов (интерлейкинов, молекул адгезии нейронов, тропонина, тиреоглобулина, цитостатина). Образующиеся в процессе кишечного протеолиза пептиды, попадая в кровоток в неизменном виде, способны существенно влиять на функциональную активность органов и систем. На основе технологии получения тканеспецифических нуклеопротеиновых комплексов, в которых естественно объединены эндогенные белки-регуляторы с комплементарными участками ДНК, получены средства с органоориентированным действием—цитамини. Механизм биологического действия цитамини заключается в том, что они, с одной стороны, способствуют «подготовке» малодифференцированных клеток исходной ткани к нормальному развитию в зрелые формы, а с другой—участвуют в регуляции и коррекции клеточного обмена, нормализуя его как на клеточном, так и на тканевом уровнях.

Успешное развитие исследований по оценке системных и клеточных компонентов в восстановлении регуляторных нарушений при ПТСР возможно на основе молекулярной медицины.

РОЛЬ ERK1/2 КИНАЗ В ФОРМИРОВАНИИ ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

**Черниговская Е. В., Лебеденко О. О., Ниденфюр А. В., Коротков А. А.,
Никитина Л. С., Глазова М. В.**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chern755@mail.ru*

ERK1/2 протеинкиназы являются одним из факторов, участвующих в реализации судорожной активности и могут быть одним из молекулярных субстратов формирования эпилепсии. На крысах линии Крушинского-Молодкиной нами был показан антиконвульсантный эффект ингибирования активности ERK1/2 киназ, что указывает на участие этого сигнального пути в реализации судорожной активности. Однако роль ERK1/2 киназ в регуляции формирования судорожной готовности на экспериментальных животных моделях с генетически селективной предрасположенностью к аудиогенным судорогам до настоящего времени не изучалась. В ра-

боте проведен анализ уровня экспрессии и активности ERK1/2 киназ в различных отделах мозга у крыс линии Крушинского-Молодкиной разного возраста, наивных и подвергавшихся судорожным припадкам один и более раз в сравнении с крысами линии Вистар. Высокий уровень синтеза киназ был выявлен только в нижних буграх четверохолмия у 2-месячных крыс линии Крушинского-Молодкиной в период активного формирования повышенной судорожной готовности. Показана повышенная активность ERK1/2 киназ в гиппокампе, височной коре и в нижних буграх четверохолмия наивных крыс линии Крушинского-Молодкиной, как молодых, 2-месячных, еще не подверженных стабильной судорожной готовности, так и 4- месячных, у которых аудиогенная стимуляция стабильно приводит к возникновению судорожного припадка. Однако уже после одного эпилептиформного припадка активность киназ значительно снижается и не отличается достоверно от уровня, характерного для крыс линии Вистар. Повторяющиеся в течение 3 или 7 дней судорожные припадки приводят к еще большему снижению содержания фосфорилированных форм ERK1/2 киназ. Можно заключить, что повышенная активность ERK1/2 киназ в ходе формирования повышенной судорожной готовности в онтогенезе, может являться причиной возникновения нарушений в работе различных медиаторных систем, вовлеченных в развитие эпилептиформных состояний. С другой стороны, снижение активности киназ в ответ на повторяющиеся судорожные припадки при уже сформировавшейся судорожной готовности может являться компенсаторным механизмом, контролирующим гипervозбуждение в нейрональных сетях.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ 16-04-00681

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ГИППОКАМПЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Чернова К. А.¹, Бурханова Г. Ф.¹, Хазипов Р. Н.^{1,2}, Ситдикова Г. Ф.¹

¹*Казанский федеральный университет, Казань, Россия,*

²*Средиземноморский институт нейробиологии INSERM U901-INMED,
Марсель, Франция, e-mail: aksinia.92@mail.ru*

Известно, потребление алкоголя во время беременности оказывает повреждающее действие на развивающийся мозг и ведет к нарушениям центральной нервной системы. Повреждающие эффекты алкоголя включают индукцию массивного апоптоза, что является специфичным именно для незрелого мозга. Гиппокамп играет важную роль в обучении и памяти как у животных, так и у человека. Поэтому апоптоз и нарушения нейрональной активности в период развития животного является критическим фактором для нормального развития мозга. Целью нашей работы было исследование острого введения этанола на электрическую активность гиппокампа у новорожденных крысят.

Эксперименты проводились на новорожденных крысах линии Вистар возрастной группы 5–7 постнатальных дней с соблюдением этических норм по работе с лабораторными животными. Регистрация локальных полевых потенциалов (ЛПП) и множественных потенциалов действия (МнПД) производилась с помощью мно-

гоканальных кремниевых датчиков (Neuronex Technologies, MI). Этанол вводили внутривентрикулярно в концентрациях 1 г/кг + 3 г/кг (через 1 час), 4,5 г/кг и 6 г/кг с последующей регистрацией в течение 3 часов. Введение этанола приводило к значительному снижению электрической активности в зависимости от концентрации. При введении в концентрации 1 г/кг+3 г/кг количество МПД снизилось до 17 %, 4,5 г/кг — до 20 % и 6 г/кг — до 38 % ($n=3$ в каждой группе; $p<0.05$) по отношению к контролю. При этом мы также наблюдали снижение частоты возникновения «острых волн», характерных паттернов электрической активности в гиппокампе, введении этанола 1 г/кг+3 г/кг снизило частоту до 58,9 %, 4,5 г/кг — до 70,2 % и 6 г/кг — до 37 % от исходного уровня.

Таким образом, введение этанола животному в период первой недели после рождения приводит к значительному уменьшению электрической активности в гиппокампе, что может иметь критическую роль в формировании нейрональной сетей в процессе развития.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОРИЕНТАЦИОННОЙ И ДИРЕКЦИОНАЛЬНОЙ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОНОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ

Чижов А. В.¹, Смирнова Е. Ю.²

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

²Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anton.chizhov@mail.ioffe.ru

Актуальной задачей является описание в рамках единой математической модели множества экспериментальных данных, раскрывающих механизмы первичного зрения и полученных в различных экспериментальных условиях, как *in vivo*, так и на переживающих срезах. Предлагаемая математическая модель способна обеспечить вычислительно эффективное и биофизически-подробное описание данных в терминах активности нейрональных популяций, взаимодействующих в первичной зрительной коре. Нейрональная популяция подразумевает большое множество — статистический ансамбль — однотипных, возбуждающих или тормозных нейронов, получающих общий вход и индивидуальный шум, возбудимость нейронов которого описывается в терминах аппроксимаций типа Ходжкина-Хаксли. Динамика такого статистического ансамбля довольно точно описывается с помощью подхода на основе функции распределения вероятности (conductance-based refractory density — CBRD approach). На основе CBRD-подхода построена комплексная модель корковой сети как слоистого гетерогенного континуума. Модель воспроизводит ряд известных экспериментальных внутриклеточных и оптических записей в первичной зрительной коре головного мозга кошек и обезьян, в частности, эффекты настройки на ориентацию и направление движения элементов зрительного стимула, эффект удержания вызванной стимулом активности и эффект кажущегося движения стимула.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 15-04-06234а).

АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ

Чилигина Ю. А., Панов А. А.

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

Целью настоящей работы было выявить адаптивные изменения мозгового кровотока в ответ на гипокapническое воздействие (непрерывная гипервентиляция), гиперкапническое воздействие (дыхание испытуемых смесью с 7% содержанием углекислого газа), холодовое воздействие (осуществлялось наложением на лицо марлевой повязки с ледяной крошкой) и холодо-гипоксическую пробу (наложением на лицо марлевой повязки с ледяной крошкой при одновременной задержке дыхания) у практически здоровых испытуемых в возрасте от 25 до 30 лет ($n=12$). Время воздействия всех функциональных проб составило 30 с. Методы исследования: транскраниальная доплерография и реография. Использовали следующие показатели: средняя линейная скорость кровотока (V_{cp}) в средней мозговой артерии, систолическая скорость кровотока (V_c), конечная диастолическая скорость (V_d), пульсационный индекс Гослинга, отражающий циркуляторное сопротивление сосудистого русла $PI=(V_c-V_d)/V_{cp}$ [R. Gosling, D. King, 1974] и коэффициент вазомоторной реактивности на различные функциональные пробы, $Kp+=V_{c+}(проба)/V_{c(фон)}$, где $V_{c+}(проба)$ —максимальная скорость мозгового кровотока во время функциональных проб, $V_{c(фон)}$ —максимальная скорость мозгового кровотока в фоне. Достоверность отличий определяли по парному t -критерию. В ответ на гипервентиляцию (гипокapническое воздействие) наблюдали достоверное снижение кровотока в средней мозговой артерии до 44 ± 6 см/с по сравнению с фоновыми характеристиками 71 ± 10 см/с и повышение пульсационного индекса с $0,74\pm 0,19$ до $1,60\pm 0,38$, отн. ед. В результате гиперкапнической и холодовой проб обнаружено повышение линейной скорости мозгового кровотока до 81 ± 15 см/с и 78 ± 15 см/с соответственно. Наибольшие достоверные изменения: повышение мозгового кровотока до 107 ± 13 см/с и повышение $Kp+(ХГВ)$ до $1,55\pm 0,17$ были обнаружены в ответ на холодо-гипоксическое воздействие. Реактивность сосудов на другие пробы составила ($Kp+(гипокапния)=0,38\pm 0,07$, $Kp+(холод)=0,81\pm 0,10$, $Kp+(гиперкапния)=0,99\pm 0,18$).

Работа поддержана грантом РФФИ № 15–04–00598

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА, МЕТФОРМИНА И БРОМОКРИПТИНА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ТКАНЯХ КРЫС С НЕОНАТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Чистякова О. В., Шпаков А. О.

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

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и его осложнения сопровождаются нарушением окислительно-восстановительного баланса и развитием окислительного стресса. Целью работы было изучить функциональный ответ ферментов первой линии антиоксидантной защиты, супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГП), на формирование окислительного стресса в мозге, печени и скелетных мышцах у крыс с неонатальной моделью СД2, которые получали комбинированное лечение интраназально вводимым инсулином (ИВИ), перорально вводимыми метформином (МФ) и Д2-агонистом бромокриптином (БК). Активность ферментов измеряли в супернатантных фракциях тканей с помощью фотометрических методов. У крыс при неонатальном СД2 длительностью 5 месяцев активность СОД снижалась во всех изученных тканях: в печени и мышцах — на 36–42 %, в мозге — на 17 %. Активность КАТ снижалась в печени (на 17 %) и мышцах (на 45 %), но не менялась в мозге. Активность ГП во всех изученных тканях менялась слабо. Введение диабетическим крысам в течение месяца ИВИ, МФ и БК в различных их комбинациях в различной степени восстанавливало активность СОД и КАТ в изученных тканях. Наиболее эффективным было совместное введение ИВИ с МФ или с БК. Так в печени наибольший восстанавливающий эффект на активность СОД и КАТ достигался при применении ИВИ с БК, в мышцах активность КАТ и в мозге активность СОД восстанавливалась при совместном применении ИВИ как с МФ, так и с БК. Необходимо отметить, что при лечении диабетических животных МФ и БК активность КАТ в мозге заметно повышалась, хотя сам СД2 заметно не влиял на активность фермента. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что совместное применение ИВИ с МФ или БК нормализует функциональную активность СОД и КАТ и улучшает антиоксидантный статус в тканях крыс с неонатальной моделью СД2.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

ЛОКАЛИЗАЦИЯ МЕТАБОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ II ГРУППЫ В СПИНАЛЬНЫХ ГАНГЛИЯХ ЛЯГУШКИ

Чмыхова Н. М.¹, Амахин Д. В.¹, Веселкин Н. П.^{1,2}

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

²Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nchmykhova@mail.ru

Целью работы было изучить распределение метаботропных глутаматных рецепторов 2 и 3 подтипов, образующих II группу метаботропных глутаматных рецепторов (мГлуР 2/3), в дорсальнокорешковых ганглиях поясничного утолщения лягушки с помощью иммуофлуоресцентного метода. Применение антител к мГлуР 2/3 и мГлуР2 рецепторам на контрольных препаратах изолированных дорсальнокорешковых ганглиев 8–10 сегментов показало иммунопозитивную реакцию в клетках малого и среднего размера, как и у крысы, а также в крупных клетках с различной степенью интенсивности реакции. мГлуР 2/3- и мГлуР2 — иммунопозитивные крупные клетки, с большой вероятностью, относятся к первичным афферентам определенной функциональной группы. Можно предположить, что мГлуР2/3, обнаруживаемые в телах чувствительных нейронов этой группы, могут транспортироваться по аксону в область их окончаний и участвовать там в пресинаптической модуляции синаптической передачи.

На препаратах с повреждением смешанного нерва обнаружена мГлуР 2/3-иммунопозитивность в областях повреждения и отсутствие в таких участках мГлуР2-иммунопозитивности. Применение обоих антител к мГлуР указало на возможную экспрессию подтипа мГлуР3 в миелиновой оболочке поврежденных волокон, свидетельствующую об участии глии в процессах, связанных со спинномозговыми травмами.

Работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ проекта 15–04–05782.

СНИЖЕНИЕ ПЛОТНОСТИ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ СТРУКТУР В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫСЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Чумасов Е. И.^{1,2}, Петрова Е. С.¹, Коржевский Д. Э.^{1,3}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

²Санкт-Петербургская государственная академия
ветеринарной медицины,

³Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: iemtmorphol@yandex.ru

Поджелудочная железа (ПЖ) богато иннервируемый орган. Вопрос о мере участия парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, их ганглиев и постганглионарных волокон в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы малоизучен. Поэтому проблема изучения симпатической иннервации ПЖ на разных этапах онтогенеза является актуальной. Целью исследования явилось изучение морфологических особенностей симпатических нервных

структур в поджелудочной железе новорожденных, половозрелых и стареющих крыс. В работе использовали крыс Вистар ($n=16$) разного возраста: новорожденных, половозрелых (3–4 мес) и стареющих (18–19 мес). Поджелудочную железу фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде. Иммуногистохимические реакции проводили на парафиновых срезах. Для идентификации катехоламинергических структур симпатической нервной системы применяли поликлональные кроличьи антитела к тирозингидроксилазе (ТГ). Исследование позволило выявить катехоламинергические стволы и пучки нервного сплетения. А также тонкие тяжи аксонов ремаковского типа, располагающиеся вокруг крупных и мелких сосудов, между ацинусами. С помощью реакции на ТГ были выявлены также хромаффинные клетки, находящиеся в составе интрамуральных ганглиев.

Проведенный сравнительный морфологический анализ показал, что у новорожденных крыс плотность ТГ-позитивных структур наиболее высокая. У трехмесячных и стареющих крыс интенсивность симпатической иннервации ПЖ снижается. У стареющих крыс заметно уменьшается плотность ТГ-иммунопозитивных симпатических структур на единицу площади препарата и практически отсутствуют хромаффинные клетки. Полученные результаты позволяют предположить, что расположенные вне ПЖ симпатические нейроны и их постганглионарные аксоны, а также хромаффинные ТГ+ мелкие клетки, важны для регуляции роста и функционирования клеточных островков Лангерганса на начальных этапах их развития в раннем онтогенезе.

ДИНАМИКА ВСР У СПОРТСМЕНОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЛИЧНОСТНОЙ ДИСПОЗИЦИЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СТАНДАРТНЫМИ И СИТУАЦИОННЫМИ ВИДАМИ СПОРТА

Шабает В. С., Антипов А. П., Власенко Р. Я.

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
Институт медицинского образования, кафедра нормальной физиологии,
г. Великий Новгород, Россия, e-mail: vit-shab@mail.ru*

Готовность субъекта к риску имеет самостоятельную ценность в процессе мотивации целенаправленной деятельности субъекта. Актуальным является изучение динамики вариабельности сердечного ритма (ВСР) у представителей стандартных (циклических) и ситуационных (игровых) видов спорта, с учетом их гендерной принадлежности и личностных особенностей.

Испытуемые — спортсмены-добровольцы ($n=13$), девушки 20–22 лет, занимающиеся циклическими ($n=7$) и игровыми ($n=6$) видами спорта. Готовность субъектов к риску определяли методом анкетирования (по Шуберту). Регистрировали волновые характеристики ВСР: HF; LF; VLF, методом кардиоритмографии до и после нагрузки, а так же оценивали физическую работоспособность спортсменов по уровню максимального потребления кислорода (МПК) в тесте PWC₁₇₀.

Результаты исследования. После определения уровня готовности к риску всех испытуемых разделили на 4 группы: представители стандартных видов спорта — ри-

сковые ($n=3$) и осторожные ($n=4$); ситуационных — рисковые ($n=2$) и осторожные ($n=4$).

До выполнения нагрузочного теста PWC_{170} максимальные значения HF, LF и VLF отмечались у рисковых девушек-игровиков (HF=1975,0 mc^2 ; LF=1100,5 mc^2 ; VLF=500,5 mc^2), а самые низкие значения проявились у осторожных представителей циклических видов спорта (HF=957,3 mc^2 ; LF=1174,5 mc^2 ; VLF=372,0 mc^2).

После теста PWC_{170} наблюдались тенденции к уменьшению всех волновых показателей спектра ВСР, с наименьшими значениями HF у рисковых спортсменов циклических видов спорта (HF=152,3 mc^2), а LF и VLF у осторожных девушек-игровиков (LF=152,5 mc^2 ; VLF=51,5 mc^2). У всех спортсменов уровень МПК находился на сопоставимом уровне (3,6 л/мин).

Таким образом, были выявлены характерные различия в показателях ВСР у девушек, занимающихся циклическими и игровыми видами спорта с учетом их личностной диспозиции — готовность к риску. Большой вклад волн HF у рисковых представителей ситуационных видов спорта может говорить в пользу механизмов автономизации управления кардиоритмом.

OX1R РЕЦЕПТОРЫ ОРЕКСИНА КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ

Шабанов П. Д.

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pdshabanov@mail.ru*

Целью работы была оценка системы пептидов орексина в качестве новой молекулярной мишени для создания фармакологических средств лечения алкоголизма и наркоманий. В нашей лаборатории методами физиологического анализа установлено, что структурно-функциональной основой подкрепления в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс является система структур расширенной миндалины (СРМ), включающая центральное ядро миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальный отдел прилежащего ядра и безымянную субстанцию. Орексиновые пептиды (орексин-1, орексин-2) СРМ прямо не участвуют в обеспечении эмоционального реагирования при исследовании феноменов самостимуляции, но опосредуют дофамин- и глутаматергические механизмы подкрепления. Введение антагонистов рецепторов орексина OX1R в СРМ может направленно влиять на механизмы центрального действия психостимуляторов и гипноседативных средств с наркогенным потенциалом. Это дает основание рассматривать антагонисты орексина как возможные перспективные средства профилактики и лечения аддиктивных расстройств. Наибольшей антагонистической активностью в отношении психоактивирующего действия фенамина, фенциклидина и тримепиридина обладают антагонисты рецепторов орексина OX1R SB-408124 (классический антагонист) и новый генноинженерный препарат анторекс, созданный и изученный в ФГБНУ «ИЭМ». SB-408124 был наиболее эффективен при локальном введении в ядро ложа конечной

полоски и центральное ядро миндалины. После введения в боковой желудочек и медиальный отдел прилежащего ядра антагонистическая эффективность SB-408124 на подкрепляющие свойства аддитивных средств снижается. Анторекс, представляющий собой пептид с молекулярной массой порядка 4,2 кД, проявлял высокую активность при интраназальном введении крысам. На фоне блокады рецепторов орексина OX1R антагонистами SB-408124 или анторексом, вводимыми в желудочки мозга или СРМ, психоактивирующие свойства психостимуляторов (фенамин, фенциклидин) и гипноседативных средств (тримеперидин) на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса снижаются или инвертируются в депрессантный тип реагирования. Антагонистические эффекты SB-408124 на подкрепляющие свойства самостимуляции латерального гипоталамуса проявляются следующей закономерностью: фенциклидин > фенамин > тримеперидин. Орексин при локальном и внутрижелудочковом введении достоверно не меняет основных показателей спонтанной реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, так же, как и его комбинация с антагонистами OX1R рецепторов орексина SB-408124 или анторексом, что указывает исключительно на модулирующий тип действия обоих агентов на самостимуляцию мозга.

КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ У ДЕТЕЙ-СЕВЕРЯН В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Шемякина Н. В., Нагорнова Ж. В., Бекшаев С. С., Сороко С. И.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия, shemnv@iephb.ru*

Возрастное развитие детей в суровых условиях Севера протекает на фоне высокого напряжения центральных механизмов регуляции, обусловленного необходимостью перестроек параметров организма к постоянно меняющимся факторам внешней среды. Это может приводить к нарушениям в морфофункциональном развитии и формированию когнитивно-мнестических функций. В связи с этим, поиск электрофизиологических маркеров отклонений в развитии детей и подростков в условиях Заполярья и Приполярной зоны приобретает важное фундаментальное и прикладное значение. Основной целью данного исследования являлся сравнительный анализ когнитивных вызванных потенциалов у детей-северян в норме и при нарушении психического развития.

Изучались латентности и амплитуды компонентов вызванных потенциалов (P2, N2, P3) в задаче активной дискриминации сигналов у учеников 12–18 лет общеобразовательной школы Архангельской области с $IQ\ 90\pm10$ и коррекционной школы 8-го типа Мурманской области со сниженным интеллектом ($IQ\ 65\pm4$). При восприятии и дискриминации значимого звукового стимула выявлены большие латентности пика P3 в центральной и теменной зонах коры у детей с нарушенным психическим развитием (Cz 370 ± 36 мс, 8.8 ± 4 мкВ; Pz 375 ± 39 мс, 10.2 ± 3 мкВ) по сравнению с нормально развивающимися детьми-северянами (339 ± 28 мс, 10.4 ± 3 мкВ; 340 ± 35 мс,

12.2±2 мкВ, соответственно). Значимых отличий в параметрах компонентов Р2 и N2 не обнаружено. Выявлены отрицательные корреляции между когнитивными способностями, точностью и скоростью обработки информации в задаче на внимание с латентностью компонента Р3, и положительные — с амплитудой компонента Р3 для показателей внимания. Пространственные, временные и амплитудные характеристики ССП у подростков с нарушениями психического развития отражают функциональную несостоятельность или незрелость иерархической организации системы обработки и различения поступающей в мозг информации, требующей концентрации внимания и принятия решения.

Работа выполнена при поддержке программы Президиума РАН I.32П.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОГРАВИТАЦИОННОЙ АТОНИИ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЫ

**Шенкман Б. С.¹, Петрова И. О.¹, Тыганов С. А.¹, Мирзоев Т. М.¹,
Вихлянцев И. М.²**

¹ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва,

²ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Пуццо, e-mail: bshenkman@mail.ru

В условиях реальной и моделируемой невесомости в постуральных мышцах наблюдается снижение как пассивной, так и активной жесткости мышцы и ее волокон (гипогравитационная атония). Пассивная и активная жесткость мышцы зависит от поведения актомиозиновых связей и от состояния пассивных упругих элементов, т. е. гигантских цитоскелетных белков. Однако неясно, какова природа гипогравитационной атонии. Нами показано, что после 3-х суток моделируемой гравитационной разгрузки пассивная жесткость изолированной *m. soleus*, т. е. ее сопротивление при растяжении, достоверно снижалось на 15 %. Снижение пассивной жесткости мышцы, дополнительно обработанной ингибитором актомиозинового взаимодействия блебистатином, составило 22 %, что свидетельствует о небольшом вкладе редукции актомиозиновых связей в развитие гипогравитационной атонии. В то же время введение специфического ингибитора кальпаина в течение трех суток разгрузки предотвратило снижение пассивной жесткости, что указывает на роль частичной деградации некоторых цитоскелетных белков в этом процессе. Компоненты цитоскелета мышечного волокна активно участвуют в процессах механотрансдукции, т. е. трансформации механической альтерации клеточных структур во внутриклеточный химический сигнал. Данные об интенсивной деградации цитоскелета при гравитационной разгрузке позволили предположить, что трансформация механического сигнала в ключевой сигнал, запускающий белковый синтез, будет изменена в этих условиях. И действительно, после 1, 3 и 7 суток гравитационной разгрузки увеличение фосфорилирования рибосомальной киназы p70S6K в ответ на серию эксцентрических сокращений изолированной *m. soleus* демонстрировало глубокую редукцию. Итак, наши эксперименты выявили значимый вклад кальпаин-зависимого распада белков в развитие гипогравитационной атонии и продемонстрировали нарушения

процессов механотрансдукции в скелетной мышце в условиях моделируемой микрогравитации.

Исследования поддержаны грантами РФФИ 16–34–60055 и 16–04–00529.

ОБ УСИЛЕНИИ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ ЦИВИЛИЗАЦИИ НА БИОСФЕРУ

Шеповальников А. Н.

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

В своем знаменитом докладе, сделанном в марте 1956 г. на 1-й тематической конференции, Л. А. Орбели не только сформулировал основные задачи эволюционной физиологии, но и четко наметил пути их решения. При этом, Л. А. Орбели подчеркивал необходимость проверки эволюционной теории на основе физиологических исследований, посредством анализа тех процессов, которые происходят в организме животных и человека.

Участники Объединенной сессии АН, проведенной в октябре 2006 г. отметили, в качестве основного условия успешного развития российского общества и государства систематическую заботу о здоровье и образовании детей. Однако деятельность государственных служб, ответственных, за реализацию национальных программ, нацеленных на улучшение здоровья и повышение уровня образования, детей вызывает серьезную критику и нарастающее опасение в пагубных последствиях неадекватности такой стратегии. Еще одно важное обстоятельство, значение которого подчеркивает в Л. А. Орбели в своей программной статье, это особая роль человека в природе, благодаря чему он перестал быть только биологическим существом, но и стал существом общественным. Отсюда важность выяснения роли приспособительных механизмов, что в определенных условиях дает возможность влиять на ход эволюционного процесса в будущем.

Успешная попытка моделирования развития цивилизации уже сейчас с большой остротой ставит вопрос о деградации биосферы и реальной угрозе человеческой цивилизации (В. Ф. Левченко, 2012; К. Т. Ясперс). Возрастающая агрессивность «человека разумного» и легкость его превращения в «больное и злобное животное» (В. Райх, 2014) дает ежедневное подтверждение обоснованности подобных опасений. Стоит также вспомнить предостережение ВОЗ о неуклонно нарастающем числе случаев депрессии, которая к 2020 по прогнозам этой авторитетной организации выходит на первое место в мире по распространенности в качестве одной из главных причин инвалидности.

Итак, опасность сочетания биологического и социального в природе человека нельзя недооценивать! Опора на науку и культуру могла бы помочь остановить человечество у опасной черты... Однако алчность- много сильнее!

АНТИГЛУТАМАТНЫЙ МЕХАНИЗМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО И ПРОТИВОЗУДНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Шестакова Н. Н.¹, Ванчакова Н. П.², Белинская Д. А.¹, Барыгин О. И.¹,
Нагаева Э. И.¹, Тихонов Д. Б.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия e-mail: n_shestakova@list.ru

Патогенез хронической боли зуда включает в себя гиперактивацию глутаматергической передачи. Антагонисты NMDA-рецепторов используются в клинических и экспериментальных исследованиях как противоболевые препараты.

Нами проведены электрофизиологические измерения влияния ряда антидепрессантов и нейролептиков на ионные токи через NMDA и AMPA каналы в нейронах мозга крысы методом фиксации мембранного потенциала нейрона в конфигурации целая клетка. Полученные результаты сравнили с клиническими данными об использовании их в качестве обезболивающих и противозудных средств. Показано, что эффективные для управления синдромами невропатической боли и зуда препараты дезипрамин, хлорпромазин и амитриптилин потенциал- и магний-зависимо блокируют NMDA рецепторы по механизму ловушки (ИК₅₀: 1,57±0,13 мкМ, 4,3 ±1,0 мкМ и 14,1 ± 0,7 мкМ, соответственно). Анализ 3D молекулярных моделей показал, что среди исследуемых препаратов только в структуре дезипрамина, хлорпромазина и амитриптилина имеется V-образная группировка, образованная ароматическими кольцами. Ароматическая группировка молекул клозапина, метиотепина и флуоксетина имеет иную конфигурацию. Их блокирующая эффективность значительно ниже: значение ИК50 потенциал- и магний-независимого блокирования флуоксетином равно 36,2±1,7 мкМ, клозапином — 70 ± 10 мкМ; метиотепин слабо потенциал-зависимо блокирует рецептор.

Показано, что для управления синдромами невропатической боли и зуда эффективны препараты, потенциал- и магний-зависимо блокирующие NMDA рецепторы по механизму ловушки, имеющие в своей структуре V-образную ароматическую группировку. Постсинаптические ионотропные AMPA-рецепторы не являются основной мишенью противоболевого и противозудного действия. Спрогнозирована и клинически подтверждена противозудная эффективность нейролептика хлорпротексена, на основе которого создана и рекомендована к клиническому использованию комплексная терапия для лечения синдрома разлитого зуда.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДВИЖНОСТИ КЛЕТОК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ТРАНСЛЯЦИОННЫМ РАЗРАБОТКАМ

Ширинский В. П.

*Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия, e-mail: shirinsky@cardio.ru*

Важнейшими клеточными элементами сердечно-сосудистой системы человека являются кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Все они осуществляют актомиозин-зависимые двигательные реакции. Нарушения в организации и регуляции сократительной системы этих клеток зачастую лежат в основе наследственных и приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевым регулятором сокращения кардиомиоцитов являются ионы Ca^{2+} . Их концентрация в саркоплазме регулируется координированной работой Ca^{2+} -каналов, насосов и ионных обменников. При гипоксическом и реперфузионном повреждении миокарда нарушается обмен Ca^{2+} в кардиомиоцитах, главным образом, его удаление из саркоплазмы посредством Ca^{2+} -насосов, что приводит к неполному расслаблению кардиомиоцитов и развитию диастолической сердечной недостаточности. Идентифицированы эндогенные молекулы, такие как регуляторный пептид апелин, антиоксидант глутатион, NO, нормализующие работу Ca^{2+} -насосов в условиях стресса. На основе этих молекул в РКНПК МЗ РФ создаются новые лекарственные препараты для лечения сердечной недостаточности и защиты миокарда при ишемии и реперфузии.

Сокращение эндотелиальных клеток микрососудов под действием провоспалительных цитокинов, токсинов, активных форм кислорода и других стресс-агентов, приводит к возникновению зазоров между клетками и резкому повышению проницаемости для макромолекул. Развивается острый отек ткани, который может иметь катастрофические последствия в случае отека легких и мозга. Фундаментальные исследования позволили идентифицировать ключевые активаторы актомиозина в эндотелиальных клетках — 210 кДа киназу легких цепей миозина (КЛЦМ210) и протеинкиназу ROCK. Исследования показывают, что инактивация этих протеинкиназ в эндотелии помогает поддерживать его барьерные свойства в условиях стресса. На основе проникающих в клетки пептидных ингибиторов КЛЦМ в РКНПК МЗ РФ создаются прототипы новых противоотечных лекарственных средств, воздействующих на эндотелий микрососудов.

IL-7 ЗАВИСИМЫЙ РОСТ ЧИСЛА CD38+ Т-ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ АДАПТАЦИИ

Шмаров В. А.

*Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
г. Калининград, Россия, e-mail: enant@list.ru*

В процессе жизнедеятельности организм непрерывно подвергается антигенному воздействию, элиминировать которое призвана иммунная система. С целью адаптации к меняющимся условиям среды в клетках иммунной системы запускаются активационные процессы, предшествующие выполнению клеткой ее эффекторных функций. В отсутствие антигена процессы гомеостатической пролиферации, апоптоза и активации Т-клеточного звена адаптивного иммунитета поддерживаются механизмами, обусловленными действием интерлейкина-7 (IL-7). Мембранная молекула CD38 является ферментом, катализирующим реакции, приводящие к мобилизации кальция из внутриклеточных депо в цитоплазму; обеспечивает проводимость активационного сигнала в Т-клетки.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить вклад IL-7 в адаптивный потенциал Т-клеточного звена иммунитета в отношении числа активированных, CD38 позитивных, Т-лимфоцитов человека при отсутствии антигенной стимуляции.

Мононуклеарные клетки периферической крови здоровых доноров выделяли посредством градиентного центрифугирования, Т-лимфоциты (CD3⁺) выделяли методом магнитной сепарации, клетки культивировались в течение 48 часов в присутствии IL-7 или без него (контроль). Результаты проточной цитометрии показали значимый рост числа CD38⁺ Т-лимфоцитов в пробах с добавлением IL-7 по сравнению с контрольной пробой. Интересно, что среди цитотоксических Т-лимфоцитов проактивировались клетки всех субпопуляций, тогда как среди Т-хелперов рост числа CD38⁺ наблюдался только для клеток с фенотипом памяти (CD45RA⁺).

Таким образом, согласно нашим данным, при отсутствии антигенной стимуляции IL-7 способен напрямую, без костимуляторных воздействий, повышать число активированных (CD38⁺) Т-клеток, усиливая их адаптивный потенциал к антигенному воздействию ещё до встречи с антигеном.

АДАПТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ Т-ЛИМФОЦИТОВ К ДЕФИЦИТУ IL-7 ОПОСРЕДОВАННОГО СИГНАЛА

Шмаров В. А.

*Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
г. Калининград, Россия, e-mail: enant@list.ru*

Интерлейкин-7 — главный лимфопоэтический фактор, необходимый для выживаемости Т-лимфоцитов. Рецептор IL-7 (IL-7R) состоит из уникальной α -цепи (CD127, IL-7R α) и общей γ -цепи, однако проведение IL-7 опосредованного сигнала в Т-клетку осуществляется преимущественно за счет α -цепи, обладающей большей

аффинностью к IL-7. Выживание Т-лимфоцитов напрямую зависит от IL-7, который присутствует в физиологических условиях в ограниченных количествах, в результате чего Т-клетки должны конкурировать за IL-7-опосредованные сигналы выживания. Иммунной системой был выработан адаптационный механизм, позволяющий использовать ограниченный титр IL-7 для передачи сигнала выживания максимальному числу Т-лимфоцитов. Т-клетки, уже получившие IL-7-опосредованный сигнал, перестают экспрессировать IL-7R на своей поверхности, давая тем самым такую же возможность остальным клеткам.

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы выявить адаптивный потенциал Т-лимфоцитов к дефициту IL-7-опосредованного сигнала путем измерения уровня экспрессии IL-7R α в ответ на внесение диапазона концентраций IL-7.

Т-лимфоциты (CD3⁺) периферической крови здоровых доноров выделяли методом магнитной сепарации, клетки культивировались 48 часов в присутствии IL-7 (диапазон концентраций) или без него (контроль).

Результаты цитометрии показали закономерное снижение числа CD127⁺ Т-клеток с увеличением концентрации добавляемого IL-7 (заметная обратная связь: $r = -0,659$, $p < 0,05$), максимальное количество CD127⁺ Т-клеток наблюдалось в контрольной пробе. Таким образом, нами был продемонстрирован адаптационный механизм Т-лимфоцитов к дефициту IL-7-опосредованного сигнала: чем выше титр IL-7 и, соответственно, больше число клеток, провзаимодействовавших с ним, тем меньше количество CD127⁺ Т-клеток, которым данное взаимодействие предстоит.

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ G-БЕЛОК-СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Шпаков А. О.

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

Сопряженные с G-белками рецепторы (GPCR) образуют обширное семейство, которое включает более 1200 их типов. Они имеют сходную топологию в мембране и включают 7 трансмембранных участков, образующих канал, где в большинстве GPCR расположен ортостерический сайт, с которым с высоким сродством связываются агонисты и антагонисты. После связывания с агонистом GPCR переходит в активную конформацию, что ведет к изменению 3D-структуры его цитоплазматических участков и вызывает активацию G-белков и сопряженных с ними эффекторных белков. GPCR являются мишенями для 40 % лекарственных препаратов. В последние годы активно развиваются новые стратегии для создания регуляторов GPCR. Одна из них состоит в разработке внутриклеточных агонистов и антагонистов GPCR на основе пептидов, которые структурно соответствуют функционально важным участкам цитоплазматических петель рецепторов. GPCR-пептиды взаимодействуют с комплементарными им внутриклеточными участками гомологичного рецептора, вследствие чего они либо активируют сигнальные каскады (в отсутствие гормона), функционируя как внутриклеточные агонисты, либо подавляют передачу сигнала от

активированного гормоном рецептора, действуя как внутриклеточные антагонисты. Другая стратегия состоит в разработке низкомолекулярных агонистов и антагонистов GPCR, лигандами которых являются значительные по размеру тиреотропный, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны. Для этих GPCR ортостерический сайт, с которым связывается гормон, расположен в эктодомене, в то время как аллостерический сайт, с которым связываются низкомолекулярные регуляторы, в трансмембранном канале. Низкомолекулярные агонисты имеют ряд преимуществ перед гликопротеиновыми гормонами: 1) могут проявлять активность полных и инверсионных агонистов и антагонистов; 2) активны при пероральном введении; 3) проникают в клетку и активируют еще незрелые или мутантные формы GPCR; 4) функционируют как низкомолекулярные шапероны, предотвращая протеосомную деградацию GPCR.

Работа поддержана РФФИ (№ 16-04-00126).

РОЛЬ ИНСУЛИНОВОЙ И ЛЕПТИНОВОЙ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМУСА В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Шпаков А. О.

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

Среди факторов, приводящих к развитию сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома (МС), важную роль играют нарушения в сигнальных системах мозга, регулирующих энергетический гомеостаз, чувствительность к инсулину, функции сердечнососудистой и эндокринной систем. Нами и другими авторами показано, что наибольшие изменения при СД2 и МС претерпевают инсулиновая и лептиновая системы гипоталамуса. Причинами этого является снижение внутри-мозговой концентрации инсулина и лептина вследствие ослабления их транспорта через ГЭБ, усиление их деградации в ЦНС, а также снижение активности рецепторного и внутриклеточных компонентов этих систем. В случае инсулиновой системы ослабляются функции инсулинового рецептора (ИР) и белков-субстратов ИР (ИРС-белков), а также повышается активность фосфотирозинфосфатазы 1В (ФТФ1В), которая дефосфорилирует ИР и ИРС-белки и препятствует передаче через них инсулинового сигнала. В случае лептиновой системы нарушается процессинг лептинового рецептора, а также подавляется переход рецептора и нижележащих сигнальных белков в активную, фосфорилированную, форму, что вызвано активацией фосфатаз, в первую очередь ФТФ1В. Одним из подходов для восстановления инсулиновой системы гипоталамуса является повышение концентрации инсулина в ЦНС, что может быть достигнуто при его интраназальном введении, а также ингибированием инсулиндеградирующего фермента. В случае лептиновой системы перспективным подходом является применение укороченных форм лептина, которые способны проникать через мембрану и связываться с «незрелыми» формами лептинового рецептора, выступая в качестве низкомолекулярных шаперонов. Подавление активности

ФТФ1В и других фосфатаз позволяет повысить эффективность передачи инсулинового и лептинового сигнала, восстановить взаимодействие между гипоталамическими инсулиновой и лептиновой системами и предотвратить развитие центральной инсулиновой и лептиновой резистентности.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМУСА КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН УЛУЧШЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОМОКРИПТИНОМ КРЫС С НЕОНАТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Шпаков А. О.¹, Деркач К. В.¹, Иванцов А. О.^{1,2}, Сухов И. Б.¹, Кузнецова Л. А.¹

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

²*Институт онкологии им. Н. Н. Петрова,*

Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alex_shpakov@list.ru

В последние годы для улучшения метаболического статуса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) используют бромокриптина мезилат (БKM), агонист D₂-дофаминовых рецепторов (ДА₂P). Однако молекулярные механизмы терапевтического эффекта БKM мало изучены. Мы предположили, что в основе этого эффекта лежит восстановление гипоталамических сигнальных систем, которые взаимодействуют с D₂-дофаминергической системой, мишенью БKM. Цель работы состояла в изучении влияния лечения БKM крыс с неонатальной моделью СД2 на метаболические показатели и активность гипоталамической аденилатциклазной сигнальной системы (АЦСС), вовлеченной в регуляцию энергетического гомеостаза. Лечение диабетических крыс БKM (перорально, 300 мкг/кг/сутки) начинали в четырехмесячном возрасте и продолжали в течение месяца (Д+БKM, n=6), контрольные крысы (К, n=6) и оставшаяся часть диабетических животных (Д, n=6) вместо БKM получали плацебо. Лечение БKM крыс с неонатальным СД2 приводило к нормализации глюкозного гомеостаза, индуцированной инсулином утилизации глюкозы, липидного метаболизма, вызывало восстановление регуляции гипоталамической АЦСС агонистами меланокортиновых рецепторов 4-го типа (МК₄P), дофаминовых рецепторов 2-го типа (ДА₂P) и серотониновых рецепторов 1В-подтипа (С_{1В}P), но не влияло на уровень инсулина и его продукцию β-клетками поджелудочной железы (ПЖ). Заметный вклад в восстановление МК₄P-сигналикации вносило повышение экспрессии гена *Mc4r*, в то время как нормализация ингибирующих АЦ эффектов, осуществляемых через ДА₂P и С_{1В}P, была обусловлена в основном восстановлением пострецепторных звеньев АЦСС. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования БKM для лечения тяжелых форм СД2 со сниженной функцией ПЖ, и демонстрируют, что терапевтический потенциал БKM в отношении СД2 во многом определяется его способностью восстанавливать гипоталамические системы, контролирующие энергетический обмен и инсулиновую чувствительность.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14–15–00413).

МЕХАНИЗМЫ АПОТОЗА В ТРОМБОЦИТАХ, ВЫЗВАННОГО ИНГИБИТОРАМИ BCL-2 БЕЛКОВ

Шпакова В. С.¹, Гамбарян С. П.^{1,2}, Кривченко А. И.², Рукояткина Н. И.²

¹СПбГУ,

²Институт эволюционной физиологии и биохимии

им. И. М. Сеченова РАН,

Санкт-Петербург, Россия, spakovavalentina@gmail.com

При лечении раковых заболеваний противоопухолевыми препаратами побочными эффектами являются тромбоцитопения и нарушение активации тромбоцитов, что вынуждает приостанавливать лечение. Тромбоцитопения возможна вследствие апоптоза тромбоцитов, нарушения их продукции и нарушения активации тромбоцитов. В тромбоцитах наблюдается высокий уровень экспрессии многих апоптатических белков. В настоящее время при лечении раковых заболеваний большое внимание уделяется низкомолекулярным ингибиторам белков BCL-2 семейства. Целью нашей работы являлось исследование следующих ингибиторов BCL-2 белков: MIM1, ингибирующего MCL-1; ABT-199, селективного ингибитора BCL-2; WENI-539, ингибитора BCL-X_L; ABT-737, блокирующего все антиапоптатические белки, кроме MCL1.

Мы показали, что ABT-737 и WENI-539 вызывают увеличение аннексинового связывания и расщепление каспазы 3, что свидетельствует о возникновении апоптоза в тромбоцитах. При этом ингибиторы BCL-2 и MCL-1 белков (ABT-199 и MIM1, соответственно), не вызывали апоптоз в тромбоцитах.

Среди антиапоптатических белков BCL-2 семейства MCL-1 является главным фактором выживания, особенно в плотных опухолях, поэтому применение ингибиторов MCL-1 совместно с ABT-737 и ABT-263 важно для преодоления резистивности опухолевых клеток к апоптозу. ABT-199 также рассматривается как возможный препарат при лечении лейкемии. Существенно важным является тот факт, что в наших опытах ингибиторы BCL-2 и MCL-1 (ABT-199 и MIM1, соответственно) не вызывали апоптоза и не влияли на активацию тромбоцитов.

WENI-539, ингибитор BCL-X_L, помимо апоптоза тромбоцитов, ингибировал их активацию, вызванную стимулированием тромбиновых рецепторов. Ингибирование тромбоцитов коррелировало с активацией протеинкиназ A и G (PKA, PKG), что оценивалось методом Вестерн блота по фосфорилированию белка VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein), являющемуся основным субстратом этих киназ, играющих существенную ингибирующую роль в тромбоцитах. Таким образом, наши данные показали, что нарушение активации тромбоцитов при введении ABT-737 и WENI-539 вызвано увеличением активности PKA и PKG.

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ БЕЛКА Bcl-2 В НЕЙРОНАХ НЕОКОРТЕКСА МОНГОЛЬСКИХ ПЕСЧАНОК

Щербак Н. С.^{1,2}, Юкина Г. Ю.²

*¹Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова Минздрава РФ,*

*²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shcherbakns@yandex.ru*

Цель — исследование влияния ишемического посткондиционирования (ИПостК) на морфофункциональные изменения нейронов неокортекса, обладающих различной устойчивостью к повреждающему действию ишемии, у монгольских песчанок

Обратимую ишемию мозга у песчанок монгольских моделировали путем двусторонней окклюзии общих сонных артерий на 7 минут с последующей реперфузией в течение 2 и 7 сут. ИПостК применяли в виде 3-х эпизодов по 15с реперфузии/ре-окклюзии. Проводили морфометрический анализ неокортекса и оценку экспрессии белка Bcl-2 иммуногистохимическим методом.

Ко 2-м суткам реперфузии, после перенесенной ишемии, в окципитальной области коры мозга наблюдалось достоверное уменьшение числа неизмененных нейронов в слоях II и III и значимое понижение в них уровня экспрессии Bcl-2. К 7-м суткам отмечалось значимое нарастание редукции числа нейронов в слоях II, III и V и понижение в них экспрессии Bcl-2 при сравнении с ложнооперированными животными. Применение ИПостК ко 2-м суткам приводило к значимому увеличению числа неизмененных нейронов в слоях II и III; к 7-м суткам установлено значимое увеличение количества нейронов в слоях II, III и V при сравнении с группами без применения ИПостК. Ко 2-м суткам ИПостК приводило к значимому увеличению уровня Bcl-2 в нейронах слоев II, III и V; к 7-м суткам значимое увеличение Bcl-2 отмечалось только в слое V.

В ранний реперфузионный период ИПостК способствует увеличению синтеза Bcl-2 в нейронах слоев II, III и V, обладающих разной устойчивостью к повреждающему действию ишемии-реперфузии; при этом в отдаленный реперфузионный период цитопротективный эффект ИПостК не во всех слоях сопровождается увеличением уровня Bcl-2. Наблюдаемые изменения объясняются особенностями приспособительных реакций изучаемой области мозга. Результаты позволяют сделать вывод о том, что реализация нейропротективного эффекта ИПостК для слоев II, III и V коры мозга песчанок реализуется через физиологический механизм адаптации, приводящий к увеличению экспрессии белка Bcl-2.

ОЦЕНКА НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

Щербицкая А.Д.¹, Милютин Ю.П.², Залозная И.В.², Журавин И.А.¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова Российской академии наук,*

²*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург, Россия, nastusiq@gmail.com*

Негативные воздействия на организм матери во время беременности могут приводить к серьезным последствиям в ходе эмбриогенеза и при постнатальном развитии потомства, причем одной из наиболее чувствительных систем развивающегося организма является нервная система. Повышение в сыворотке крови уровня гомоцистеина (ГЦ) является фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний. Показано, что накопление продуктов метаболизма метионина в организме сопровождается развитием окислительного стресса и нарушением синтеза и деградации катехоламинов. Благодаря способности проникать через плацентарный барьер ГЦ может оказывать негативное воздействие как опосредованно через организм матери, так и непосредственно на плод. Содержание факторов роста нервов в сыворотке крови и различных структурах мозга может служить одним из маркеров нарушения развития нервной системы. Так, в литературе отмечено изменение уровня BDNF в гиппокампе крыс при гипергомоцистеинемии.

В данной работе проведено исследование содержания нейротрофического фактора NRG1 в мозге крыс в эмбриональном и постнатальном периодах, а также формирования различных видов памяти и уровня норадреналина (НА) в гиппокампе крыс в отдаленном периоде после пренатальной гипергомоцистеинемии (ПГГЦ). Показано, что в период эмбриогенеза уровень ГЦ повышен у крысят, матерям которых во время беременности вводили метионин, о чем свидетельствует высокое содержание ГЦ в сыворотке крови новорожденных животных. Также обнаружено достоверное повышение NRG1 в мозге плодов на E20. Однако, несмотря на то, что через 3 месяца после рождения содержание ГЦ в крови и NRG1 в гиппокампе опытных животных возвращалось к уровню нормальных значений, негативные эффекты, вызванные ПГГЦ, сохранялись. С помощью теста «Распознавание новых объектов» и 8-милучевого двухуровневого лабиринта у трехмесячных самок крыс после ПГГЦ выявлено нарушение различных видов памяти. При этом в гиппокампе у этих животных отмечено снижение содержания НА, что может сопровождаться нарушением регуляции функций, связанных с катехоламинергическим звеном передачи сигнала в мозге.

Работа поддержана грантами РФФИ 14-04-00776 и 16-04-00694.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ЭКЗОЦИТОЗА ИЗ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЙ МЫШИ В УСЛОВИЯХ АЛЛОКСАНОВОГО ДИАБЕТА

Яковлева О. В., Ситдикова Г. Ф.

*Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ,
г. Казань, Россия, e-mail: a-olay@yandex.ru*

Целью работы было исследование процессов экзоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании диафрагмальной мышцы мыши в условиях высокочастотной активности в аллоксановой модели экспериментального сахарного диабета (ЭСД).

Для анализа процессов экзоцитоза синаптические везикулы окрашивали флуоресцентным маркером FM 1-43 (3 мкМ). После этого повторно стимулировали двигательный нерв (50 Гц 20 мин), анализируя снижение интенсивности флуоресценции нервного окончания, в относительных единицах (о. е.). Для дополнительного анализа механизмов изменения процессов экзоцитоза синаптических везикул применили математическое моделирование везикулярного цикла.

Моделирование ЭСД мышам проводили с помощью аллоксана (250 мг/кг, фирма Sigma), который инъецировали животным внутрибрюшинно после суточного голодания. Эксперименты проводили на 45 сутки на животных с уровнем глюкозы не менее 9 мМ/л.

В контроле интенсивность свечения нервных окончаний к 15 секундам стимуляции составила $70 \pm 2\%$, к 30 сек — $63 \pm 2\%$, к концу первой минуты — $55 \pm 3\%$, к 3 минуте стимуляции — $40 \pm 3\%$ по отношению к начальному уровню свечения ($n=12$). В условиях ЭСД обесцвечивание нервных терминалей в течение первых трех минут происходило медленнее, чем в контроле, а затем «выгрузка» красителя незначительно усиливалась ($n=10$, $p<0.05$).

На математической модели показано, что наблюдаемое в экспериментах изменение динамики разгрузки красителя воспроизводится при изменении двух параметров модели: 1) уменьшение константы скорости перехода из резервного пула в пул докированных и праймированных везикул и 2) увеличение константы скорости перехода из пула везикул, прошедших экзоцитоза (мембранный материал) в резервный пул (es). И это является отражением факта преобладания восстановления везикул по длинному пути по сравнению с быстрым рециклированием при СД.

СКОРОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ РЕФЛЕКСОВ У КРЫСЯТ ПОЛУЧАВШИХ ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Янгирова Д. И., Гильмутдинов А. И., Яковлева О. В., Ситдикова Г. Ф.

*Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ,
г. Казань, Россия, e-mail: a-olay@yandex.ru*

Целью работы сравнение развития детенышей от здоровых крыс, находившихся на стандартном питании и от самок находящихся на витаминной диете.

Крысам опытной группы дополнительно к основному рациону 2 недели до беременности, во время беременности и в период вскармливания перорально давали витамины В6–5 мг/кг, В12–30 мг/кг, В9–30 мг/кг. Витамины давались с чередованием 1/1 недель, для предотвращения накопления. Детеныши от самок находящихся на витаминной диете вошли в опытную группу (n=20). Детеныши от самок крыс, находившихся на стандартном рационе питания, вошли в контрольную группу (n=47). Оценка физического развития и скорости созревания сенсо-моторных рефлексов проводилась согласно «Методическим рекомендациям по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств».

Оценка физического развития крысят в период полного и частичного молочного вскармливания показала незначительное увеличение скорости набора массы тела крысятами опытной группы. Такие показатели как средний размер помета, индекс смертности, день открытия глаз и появления волосяного покрова не отличались от контрольной группы. Изучение развития мышечной системы у крысят с помощью теста «Сила хватки» показало, у крысят опытной группы время виса на решетке была больше (Р4–4,1, Р 10–20,7 и Р 26–109,9 секунд), чем у крысят контрольной группы (2,6, 10,2 и 100,1 секунд соответственно).

Исследование скорости созревания сенсо-моторных рефлексов выявило ускорение формирования шести из семи использованных тестов («Переворот на плоскости», «Реакция на акустический стимул», «Обонятельная реакция», «Переворот в падении», «Избегание обрыва»). Лишь в тесте «Отрицательный геотаксис» не выявлено различий в дне формирования рефлекса.

Таким образом, крысята от самок находящихся на витаминной диете показывают ускорение формирования сенсорно-двигательный рефлексов.

**УЧАСТИЕ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 1 ТИПА (TRPV1)
В ПОДДЕРЖАНИИ ЦЕЛОСТНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДКА И РЕГУЛЯЦИИ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕВОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ИНДОМЕТАЦИНА
У МЫШЕЙ**

Ярушкина Н. И., Багаева Т. Р., Пунин Ю. М., Судалина М. Н., Филаретова Л. П.

*ФГУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург,
Россия, e-mail: yarni60@mail.ru*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), такие как индометацин (ИМ), часто используются в клинике, однако применение НСПВП ограничено их ulcerогенным действием на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Важную роль в поддержании целостности слизистой оболочки ЖКТ играют капсаицин-чувствительные нейроны, активация которых осуществляется через ванилоидные рецепторы 1 типа (TRPV1 рецепторы). Задача настоящей работы состояла в изучении роли TRPV1 рецепторов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка и регуляции соматической болевой чувствительности в условиях ulcerогенного действия ИМ. Для решения поставленной задачи сравнивали площадь поражения слизистой оболочки желудка, вызванного действием ИМ, и соматическую болевую чувствительность у мышей-самцов линии C57/BL6/J и мышей нокаут с генетически устраненным TRPV1 рецептором (KO TRPV1). Соматическую болевую чувствительность оценивали на основании латентного периода (ЛП) реакции отведения хвоста (tail flick test). Предварительно в экспериментах на крысах-самцах линии Sprague-Dawley было показано, что введение ИМ (35 мг/кг) на фоне 24 ч голодания приводит к образованию эрозий в желудке через 4 ч после его введения. Образование эрозий сопровождалось увеличением ЛП болевой реакции. Эту дозу ИМ и временную точку 4 ч после введения ИМ использовали в экспериментах на мышах. Введение ИМ, как C57/BL6/J, так и KO TRPV1 мышам, приводило к формированию эрозий в желудке через 4 ч, однако средняя площадь поражения слизистой оболочки желудка у KO TRPV1 мышей была значительно меньше таковой C57/BL6/J мышей. Уменьшение площади поражения желудка у KO TRPV1 мышей сопровождалось увеличением ЛП болевой реакции по сравнению с соответствующим ЛП у C57/BL6/J мышей. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении TRPV1 рецепторов в поддержание целостности слизистой оболочки желудка и регуляцию соматической болевой чувствительности в условиях ulcerогенного действия ИМ.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 16-04-01196а

**УЧАСТИЕ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОР (КРФ)
РЕЦЕПТОРОВ 2 ТИПА В РЕАЛИЗАЦИИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ КРФ НА СОМАТИЧЕСКУЮ БОЛЕВУЮ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС**

Ярушкина Н. И., Багаева Т. Р., Филаретова Л. П.

*ФГУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yarni60@mail.ru*

Кортикотропин-релизинг фактор (КРФ) вовлекается в регуляцию соматической болевой чувствительности и вызывает анальгетический эффект у животных и человека. Действие КРФ реализуется через КРФ рецепторы 1 и 2 типа (КРФ-1 и КРФ-2 рецепторы). КРФ-1 рецепторы участвуют в проведении болевой информации. Роль КРФ-2 рецепторов в регуляции соматической болевой чувствительности и реализации анальгетического действия КРФ остается не ясной. Задача исследования заключалась в изучении участия КРФ-2 рецепторов в обеспечении анальгетического эффекта КРФ, индуцированного как его системным (в/б), так и центральным (в центральное серое вещество среднего мозга—ЦСВСМ) введением у бодрствующих крыс. Участие КРФ-2 рецепторов изучали с помощью селективного антагониста данных рецепторов астрессина 2Б, который вводили как системно, так и центрально (в ЦСВСМ). Соматическую болевую чувствительность оценивали по величине латентного периода (ЛП) болевой реакции (tail flick test). Как системное, так и центральное введение КРФ, приводило к увеличению ЛП болевой реакции (анальгетическому эффекту), которое сопровождалось увеличением продукции кортикостерона в плазме крови. Введение астрессина 2Б само по себе, как системное, так и центральное, не влияло ни на базальный ЛП болевой реакции, ни на содержание кортикостерона в плазме крови. Системное введение астрессина 2Б перед инъекцией КРФ приводило к уменьшению продолжительности анальгетического эффекта КРФ при его системном введении. Введение астрессина 2Б в ЦСВСМ вызывало угнетение анальгетического эффекта КРФ, которое было полным при центральном введении КРФ и частичным—при его системном введении. Согласно полученным данным, анальгетический эффект КРФ при его системном введении может опосредоваться КРФ-2 рецепторами, при этом в его реализацию, как при системном, так и центральном введении, могут вовлекаться КРФ-2 рецепторы, локализованные в ЦСВСМ.

Исследование поддержано Программой ПРАН 1.26П.

THE ROLE OF FXYD1 PROTEIN IN ENERGY METABOLISM

Benziane B.*, Lundell L.S.*, Jiang L.Q., Björnholm M., Gilbert M., Zierath J.R., Chibalin A.V.

*Departments of Physiology and Pharmacology and
Molecular Medicine and Surgery,
Karolinska Institutet, Sweden*

Background: The FXYD protein family consists of 7 members sharing a common FXYD motif. The FXYD1 protein, also known as phospholemman is a potent regulator of Na, K-ATPase (NKA) activity. Moreover, in rat adipocytes, prevention of FXYD1 phosphorylation blocks insulin-stimulated GLUT4 translocation (1). We have previously shown increased FXYD1 protein content precedes the onset of insulin resistance in rats fed a high fat diet, and exercise training attenuates this increase (2). In humans, exercise leads to increase in FXYD1 protein phosphorylation (3). Together, these data indicate that FXYD1 might be a novel regulator of glucose metabolism.

Aim: To investigate the role FXYD1 in glucose and lipid metabolism. We hypothesize that FXYD1 may act as a specific scaffold molecule or a molecular brake for key enzymes and membrane transporters involved in energy metabolism.

Methods: Glucose uptake, GLUT4 cell surface abundance and lipolysis were measured in differentiated 3T3-L1 adipocytes. Whole body FXYD1 knockout mice were generated by homologous recombination (4) and studied at 20–25 weeks of age. Mice underwent an intraperitoneal glucose tolerance test, indirect calorimetry, and hyperinsulinemic-euglycemic clamp for whole body glucose uptake. Isolated skeletal muscles were studied *in vitro* under basal, insulin-stimulated conditions and after contraction.

Results: siRNA-mediated FXYD1 silencing increased glucose uptake and lipolysis in cultured 3T3-L1 adipocytes. Glucose tolerance was enhanced in FXYD1 KO mice compared to wild-type mice. Whole body glucose uptake was increased in skeletal muscle and brown adipose tissue. FXYD1 KO mice have reduced (50%) spontaneous locomotion compared to wild-type mice. *Extensor digitorum longus* (EDL) muscles from FXYD1 KO mice were fatigue prone, as demonstrated by a reduced ability to sustain work compared with wild-type mice. Furthermore, lactate production during muscle contraction was increased in isolated skeletal muscle from FXYD1 KO mice. Adrenergic beta 3 specific stimulation increased heat production and increased lipolytic activity in FXDY1 KO mice. Additionally, basal NKA activity was increased in intact EDL and soleus muscle from FXYD1-KO mice.

Conclusion: FXYD1 ablation results in increased glucose uptake, decreased locomotion and increased lactate production, possibly by increasing anaerobic glycolysis. Additionally FXYD1 ablation leads to increased heat production during beta adrenergic stimulation, possibly due to increased cAMP signaling. In conclusion, we propose that FXYD1 plays a pivotal role in energy homeostasis by regulating both energy utilization and contractile properties of skeletal muscle.

References:

1. Walaas, O., Horn, R.S. & Walaas, S.I. *Biochem J* 343, 151–157 (1999).

2. Galuska, D., et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297, E38-E49 (2009).
3. Benziane, B., et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301, E456-E466 (2011).
4. Jia, L.G., et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288, 24 (2005).

GENERATION AND IONIC REGULATION OF ACTION POTENTIAL'S OF MYOEPIHELIAL CELLS I IN THE SPONTANEOUSLY BEATING HEART OF ASCIDIA *STYELA RUSTICA* (ASCIDIACEA, TUNICATA)

Golovko V.A., Gonotkov M.A.

*Institute of Physiology Komi Science Centre, Russian Academy of Sciences,
Syktyvkar, Russia, Golovko@physiol.komisc.ru*

Heart of tunicates has two centers of pacemaking, which initiate the rhythm of heart-beats alternately. Mechanisms of action potential (AP) generation in the pacemaker cells, localized at both ends of the tubular heart, are still unknown. We present the results of the study of the currents blockers (4-aminipyridine, TEA, ivabradine, lidocaine, nifedipine) on AP morphology of spontaneously beating ascidia heart. Specimens (n=23) were collected in the littoral zone of the White Sea in July-August. The heart was isolated and pericardium was relieved. Then it was placed in bath with cleaned from mechanical parts sea water. APs were recorded with glass microelectrodes (40–50 MΩ) filled with 2.7 M KCl. All isolated hearts exhibited with bursts as episodes from 11 up to 30 APs (19±6 impulses and with a frequency in a pack of 16±2 beats per min (bpm, at 15 °C, excluding pauses of silence). The change of the leading automaticity center occurred after a pause of about 30 s. So, on the basis of our results and data of literature we conclude that the IK and If currents plays a key role in the generation of automaticity in the myoeptelial heart cells of the ascidia.

UNILATERAL OPTIC NERVE CRUSH INDUCES POTENTIATION OF VISUAL EVOKED RESPONSE THROUGH THE NON-DAMAGED EYE IN ADULT MICE

Sergeeva E. G.¹, Espinosa-Garcia C.¹, Pardue M. T.^{2,3}, Stein D. G.¹

¹*Emory University;*

²*Atlanta VA Center for Visual and Neurocognitive Rehabilitation;*

³*Dept of Biomedical Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA*

We used selective visual stimulation to examine enhancement in visual cortical response in adult mice with unilateral optic nerve crush (ONC). To investigate the role of inhibition in the experience-dependent potentiation of visual evoked response (VEP), we administered allopregnanolone (ALLO), a positive modulator of GABAA receptors.

Sham animals showed a gradual increase in responses to stimulation of the contralateral eye throughout the experiment (VEP to pattern stimuli were recorded before ONC—Baseline and on day post-injury—dpi 2, 7, 12, 17, 22 and 30), (146±6.4 % of Baseline; p<0.05). The amplitude of VEP ipsilateral to the ONC eye, induced from the contralateral, intact eye, in the ONC/Veh group was higher than in Sham animals (197±12.7 % of

Baseline; $p < 0.05$). VEP amplitude increase was associated with up-regulation of VGlut2 (increased excitatory synaptic activity) and down-regulation of GABAAR delta (decreased tonic inhibition) in the left primary visual cortex, which contains projections from the intact eye. ALLO (10 mg/kg or vehicle was injected on dpi 0, 3, 8, 13, and 18) produced lasting inhibitory effects in ONC animals as shown by attenuation of VEP amplitudes on dpi 17, 22 and 30 ($p < 0.0001$) as well as by down-regulated levels of VGlut2 and up-regulated levels of GABAAR delta ($p < 0.05$). In Sham animals ALLO did not affect either VEP amplitudes or VGlut2 and GABAAR delta levels, demonstrating that alterations in GABAAR-mediated inhibition exert greater effects in injury-induced than experience-dependent VEP potentiation alone.

MODERN RESEARCH CONCEPTS IN THE POSTGENOMIC ERA—FROM MOLECULES TO THERAPEUTICS

Turner A.J.

¹School of Biomedical Sciences, Faculty of Biological Sciences, University of Leeds, Leeds, UK; e-mail: a.j.turner@leeds.ac.uk

The progress made in genome research raises the question whether the new knowledge that has emerged may also lead to better understanding of the molecular basis of various human diseases and design of more efficient drugs. The insights into the pathogenesis of such neurodegenerative disorders as Alzheimer's disease (AD) have been largely based on the discovery of gene mutations in genetically determined forms. These forms of disease are extremely rare and affect only a small percent of the human population. However, the majority of AD cases are sporadic late onset and the genomic approach to their study has not revealed a major breakthrough although many new loci have been identified as potential targets for research. Despite the lack of progress in designing an effective drug for AD treatment based on the amyloid hypothesis of AD, the latter has been proven to be well substantiated and worth pursuing although the major molecular targets in relation to late onset AD should be refocused. It is getting clear that the interactome of the major components of amyloid β peptide ($A\beta$) metabolism in the brain is much larger, and not only the enzymes participating in its production could be targeted for therapeutic purposes but also its clearance has to be better understood and taken into account. From this point of view proteolytic enzymes which participate in amyloid clearance are of significant importance since their deficit in the brain with age may lead to $A\beta$ accumulation and neuronal death over the years. The focus of our research has been on various proteolytic enzymes of metallopeptidase family which are important players in cardiovascular diseases, cancer and neurodegeneration. Understanding the role of these enzymes in development of cancer and AD has led us to the conclusion that there is a tight balance between their expression, activity and molecular targets and that even a minor shift in this homeostasis might lead to pathology but also, with careful regulation, could be of therapeutic value.

Supported by ARUK Network (Yorkshire Branch).

АВТОРСКИЙ ИНДЕКС

- Абдурасулова И. Н. 4
Абрамов Е. А. 5
Абрамочкин Д. В. 250
Абушик П. А. 107, 114, 219, 233
Аврова Н. Ф. 5, 93
Агалакова Н. И. 6, 7, 97
Айзман Р. И. 134, 171
Акимов А. Г. 8, 74
Акулова В. К. 183
Александрова Н. П. 212
Александров Л. И. 118
Александров Ю. И. 32
Алексеева О. С. 8, 9, 71
Алексеева Т. А. 10, 39
Алиева Д. М. 101
Амахин Д. В. 11, 263
Андреева А. М. 47
Андреева А. Ю. 229
Андреева И. Г. 12, 48
Андреева Ю. В. 163, 208, 226
Аниол В. А. 67
Анисимов В. Н. 16, 111
Антипов А. П. 264
Антонова Е. П. 14, 99, 216
Антонов С. М. 13, 107, 114, 195, 219, 233
Артемяева А. И. 62
Арутюнян Р. С. 148
Астахова Л. А. 204, 219
Афанасьев С. В. 184
Ахи А. В. 88
Багаева Т. Р. 162, 195, 280, 281
Бажан Н. М. 15, 17
Бажанова Е. Д. 16, 111
Баишникова И. В. 17, 99
Бакланов А. В. 15, 17
Балботкина Е. В. 18
Балезина О. П. 19, 26, 53, 137
Баллюзек М. Ф. 98
Барабанов В. М. 66
Баришевская О. Н. 52
Барыгин О. И. 20, 269
Басова Н. Е. 202
Бахтеева В. Т. 189
Бахтюков А. А. 21, 22, 228
Бахчина А. В. 23
Баюнова Л. В. 5, 93
Бекшаев С. С. 266
Белехова М. Г. 24
Белинская Д. А. 269
Белкин В. В. 14, 17, 99
Белостоцкая Г. Б. 25
Белоусова Ю. В. 26
Беляева Е. А. 27, 28
Бердиев Р. К. 66
Бершицкий С. Ю. 255
Бибииков Н. Г. 29
Бичкаева Ф. А. 40
Благодаренко Е. А. 139
Бобовшко М. Ю. 182
Богачева П. О. 53, 137
Боков Д. А. 30, 31, 221
Большаков В. В. 47
Бондарева В. М. 98, 128, 238
Бугрова М. Л. 32
Бузанаков Д. М. 67
Булава А. И. 32
Бурдыгин А. И. 172
Бурсиан А. В. 240
Бурханова Г. Ф. 259
Бурых Э. А. 33, 203
Бусыгина И. И. 144
Буткевич И. П. 34
Вайдо А. И. 90, 135
ванова Т. И. 6
Ванчакова Н. П. 269
Вараксин А. А. 80
Вартанян И. А. 35
Васильев Д. С. 36, 71, 103, 108, 225, 244
Ватаева Л. А. 246
Ватаев С. И. 160, 161
Вдовиченко Н. Д. 240
Вениаминова Е. А. 94
Вершинина Е. А. 34

- Веселкин Н.П. 11, 104, 263
Ветош А.Н. 8
Ветровой О.В. 37, 211, 246
Вихлянцев И.М. 38, 267
Владимирова И.Г. 10, 39
Власенко Р.Я. 264
Власова К.М. 39
Власова О.С. 40
Власова Ю.А. 5, 93
Водорезова К.Г. 49
Вольнова А.Б. 41
Воронков Д.Н. 150
Гаврилов В.В. 42
Гаврилов В.М. 43, 55
Гайдуков А.Е. 26
Галагудза М.М. 25
Галахова А.А. 44
Галкина О.В. 37, 211
Гальперина Е.И. 45, 46
Гамбарян С.П. 155, 174, 235, 275
Гапанович С.О. 47, 225
Гарина Д.В. 47
Гвоздева А.П. 12, 48
Гедзун В.Р. 49
Гершкорон Ф.А. 50
Гехт А.Б. 67
Гийемар (Цапарина) Д.М. 51
Гильмутдинов А.И. 279
Гиниатуллин Р.А. 165
Глазова М.В. 52, 93, 134, 169, 258
Гмиро В.Е. 198
Гнюбкина В.П. 117
Говардовский В.И. 204
Голикова Е.А. 53
Голованова Л.Е. 182
Голованова Т.А. 25
Голосова Д.В. 54
Голубева И.Ю. 59
Голубева Т.Б. 55, 118
Гончарова А.А. 56, 105
Гончарова Н.Д. 57
Гончаров Н.В. 188
Горбачёва Е.Л. 58, 175
Горбачева Л.Р. 5, 159
Горбачева М.В. 59
Горбунова А.А. 67
Горбунов А.В. 243
Горбушин А.М. 60
Гордиенко А.П. 79
Горелик А.Л. 61, 169
Горелкин В.С. 62
Горшкова О.П. 62
Горьков Д.А. 30, 31
Гребцова Е.А. 63
Григорьев А.И. 113
Гринкевич Л.Н. 64
Грицай О.Б. 65, 72
Грицына Ю.В. 38
Гришкина М.Н. 67
Грушевая И.В. 85
Гузеев М.А. 218
Гулимова В.И. 66
Гуляева Н.В. 67
Гурков Н.А. 76
Гусев Г.П. 6, 7
Дарьин Д.В. 21
Демченко И.Т. 83
Деркач К.В. 21, 22, 67, 68, 81, 98, 128, 206, 238, 244, 274
Диденко В.М. 50
Дмитриева Л.Е. 69, 217
Добрылко И.А. 155, 174
Долгая Ю.Ф. 97
Дорофейкова М.В. 70
Древаль А.В. 110
Дронь М.Ю. 20
Дружинин А.К. 73
Дружкова Т.А. 67
Дубровская Н.М. 71, 103
Дубынин В.А. 49, 65, 72
Егорова М.А. 8, 74, 143, 253
Егоров А.Ю. 61, 70, 133, 169, 184, 199
Егоров М.В. 74
Екимова И.В. 75, 102, 186
Елсукова Е.И. 76, 77
Ергина Ю.Л. 11
Ермаков А.С. 78
Ерохин В.Е. 79

- Есаков С. А. 79
Жарикова Е. И. 80
Жарова О. А. 81
Жемчужников М. К. 82
Жерновая Н. Н. 181
Жилинская Е. В. 182
Жилиев С. Ю. 83
Жоров Б. С. 84
Жуков В. В. 84
Жуковская М. И. 85, 177
Журавин И. А. 36, 41, 71, 86, 103, 108, 123, 244, 277
Журавлев А. В. 173
Зайцев А. В. 11, 36, 87, 102, 103, 104, 108, 145, 197
Зайцева К. А. 88
Зайцева Л. Г. 51
Залата О. А. 89, 245
Залозная И. В. 154, 277
Захарова И. О. 5, 93
Захаров Ю. М. 151
Зачепило Т. Г. 90
Звягина Н. В. 227
Зенько М. Ю. 37, 91, 92
Золотарев В. А. 141, 163, 226
Зорина И. И. 93
Зосен Д. В. 52, 93
Зубарева О. Е. 94, 102
Зуева Л. В. 55, 118
Зыкин П. А. 124
Иванова В. П. 96
Иванова М. А. 219
Иванова П. Н. 97
Иванова Т. И. 97
Иванов К. П. 95
Иванцов А. О. 67, 274
Ивлев С. В. 62
Ивонин А. А. 132
Игнатьева П. А. 98
Ильина Т. Н. 17, 99
Илюха В. А. 14, 99, 216
Исавнина И. Л. 211
Исаева Е. Н. 194
Казанский А. Б. 100
Казанцева А. Ю. 15
Калемениев С. В. 94, 102
Калинина Д. С. 41, 103
Калинина Н. И. 104
Калинин Р. С. 102
Камышев Н. Г. 105
Канцерова Н. П. 143
Каравашкина Т. А. 106
Карелина Т. В. 107, 233
Карпенко М. Н. 94
Карякин В. Б. 108
Каткова Е. В. 158
Катюхин Л. Н. 108
Квитковская В. А. 158
Кенигфест Н. Б. 24
Ким К. Х. 36, 94, 108, 145, 197
Киселева Е. В. 159
Клейменов С. Ю. 39
Клименко В. М. 4
Князев А. Н. 62, 82, 109, 142, 211
Ковалева Ю. А. 110
Коваленко А. А. 102
Ковальзон В. М. 190
Козлова Ю. О. 16, 111
Козловская Г. В. 112
Козловская И. Б. 113
Козловский Ю. Е. 112
Кокорина А. А. 114
Колесник Е. А. 115
Колесников С. С. 116
Комарова М. С. 20
Кондрашев С. Л. 117
Копылова Г. В. 255
Копылова С. В. 39
Коржевский Д. Э. 9, 263
Кормилицын Б. Н. 202
Корнев А. Н. 46
Корнеева Е. В. 118
Корниенко М. С. 117
Королёва К. С. 165
Королев В. И. 88
Коротков А. А. 258
Коротков С. М. 119, 120, 224
Корсакова Е. А. 120

- Коцюба Е. П. 121
Кочкина А. В. 122
Кочкина Е. Г. 123
Кошелев В. Б. 110
Краснощёкова Е. И. 124
Красовская И. Е. 130
Кривой И. И. 124
Кривченко А. И. 155, 174, 235, 275
Кропотов Ю. Д. 196
Кротова С. В. 76
Крупнова М. Ю. 143
Кручинина О. В. 45
Крылов Б. В. 125
Крюков К. А. 94, 197
Кубасова Н. А. 255
Кубасов И. В. 148
Кудряшова И. В. 67
Кузик В. В. 160, 161, 237
Кузина Е. А. 126
Кузнецова Л. А. 128, 274
Кузнецова Л. П. 128
Кузнецова Н. Н. 127
Кузнецова Т. В. 129
Кузнецова Т. Г. 59
Кузнецов С. В. 69, 127, 217
Кулева Н. В. 130
Куликова А. А. 67
Курбатова И. В. 14
Курзина Н. П. 41
Курьянович Е. Н. 212
Кутина А. В. 131
Кухарева Т. А. 229
Куценко Д. О. 132
Кучер Е. О. 133
Кяйвярйнен Е. И. 143
Лаврентьева В. В. 102, 103
Лаврова Е. А. 189
Лазарева Н. А. 67
Ланге Н. К. 35
Лаптева М. И. 76
Лебедев А. А. 198
Лебедев А. В. 134
Лебеденко О. О. 134, 258
Левина А. С. 135
Левицкий Д. И. 255
Левченко В. Ф. 136, 231
Ленцман М. В. 62
Леонов В. А. 137
Лепехина Л. М. 138
Лиля Н. Л. 139
Лин М. Д. 110
Лифанова А. С. 140
Лобов Г. И. 248
Ложков А. А. 81, 128
Лопатина Н. Г. 90
Лосев А. А. 38
Лукина Е. А. 141
Лукомская Н. Я. 36, 102, 108
Луничкин А. М. 142
Лупанова А. С. 74, 143
Лысенко Л. А. 143
Лычаков Д. В. 177
Любашина О. А. 144
Лямин О. И. 190
Магазаник Л. Г. 36, 102, 108, 145
Малинина Е. С. 74
Малкин С. Л. 145
Марина А. С. 146
Маслова М. Н. 188
Маслюков П. М. 147
Матросова Е. В. 148
Матюлько И. С. 149
Матюшенко А. М. 255
Медведева А. В. 173
Медведев Л. Н. 77
Медникова Ю. С. 150
Мельникова Н. Н. 152
Мельников И. Ю. 151
Меншуткин В. В. 153
Меняйло М. Е. 153
Мехтиев А. А. 47
Милютин Ю. П. 154, 216, 277
Миндукшев И. В. 155, 174, 235
Мирзоев Т. М. 156, 267
Михайленко В. А. 34
Михайлова Е. В. 157
Михрина А. Л. 157, 158, 204, 210
Моисеева Ю. В. 67

- Моисеев К. Ю. 147, 158
Моисеенко И. А. 124
Мокрушина Е. А. 200
Молчанова Т. А. 159
Морина И. Ю. 160, 161
Морозов А. В. 14
Морозова О. Ю. 162
Москвин А. Н. 9, 83
Мотренко А. В. 90
Музафаров Е. Н. 122
Мурзина С. А. 191
Муровец В. О. 141, 163, 226
Мусина Ю. О. 164
Мустафина А. Н. 165
Мясоедов Н. Ф. 230
Нагаева Э. И. 269
Нагорнова Ж. В. 46, 166, 266
Назаренкова А. В. 6, 97
Наливаева Н. Н. 123, 167, 168
Нарышкин А. Г. 61, 73, 169
Наслузова Е. В. 52, 169
Наточин Ю. В. 170
Неверова П. С. 30, 31
Недовесова С. А. 171
Немова Н. Н. 143, 191
Нерубацкая И. В. 25
Нестеров В. П. 119, 120, 172, 224
Нестеров С. В. 172
Нефедова З. А. 191
Нечаева М. В. 10, 39
Ниденфюр А. В. 134, 258
Никитина Е. А. 97, 173
Никитина Е. Р. 155, 174
Никитина Л. С. 58, 134, 175, 258
Николаев М. В. 20
Ницинская Л. Е. 176
Новиков А. А. 46
Новикова Е. С. 177
Новикова М. Р. 67
Новожилов А. В. 119, 120, 188
Новоселов В. И. 122
Ноздрачёв А. Д. 178
Нотова С. В. 221
Оганесян Г. А. 181
Огородникова Е. А. 48, 182
Озернюк Н. Д. 10, 39, 183
Окулова И. И. 216
Онуфриев М. В. 67
Ордян Н. Э. 183
Орлов А. А. 70, 184
Орлов В. А. 12
Осташев В. Б. 155, 235
Отеллин В. А. 185
Пази М. Б. 186
Паймулкина Д. А. 199
Пак С. П. 48, 182
Панасевич Е. А. 51, 187, 242
Панов А. А. 208, 261
Парамонова Н. М. 188
Парнова Р. Г. 189
Парфенова И. А. 229
Пасикова Н. В. 150
Пастухов Ю. Ф. 190, 218
Пеккоева С. Н. 191
Перцов С. С. 192
Перчёнок А. Ю. 202
Петренко А. Г. 193
Петрова Е. С. 194, 263
Петрова И. О. 156, 267
Пивина С. Г. 183
Пискунова Ю. В. 15
Плаксина Д. В. 102, 186
Платонова Т. Ф. 83
Погужельская Е. Э. 195
Подвигина Т. Т. 195
Подлубная З. А. 38
Поздняков А. В. 46
Полякова Г. Ю. 196
Поляков Ю. И. 196
Попова С. С. 38
Попов В. В. 236
Постникова Т. Ю. 197
Потапкин А. М. 198
Потуткин Д. С. 227
Пошибайлов М. А. 199
Приезжев А. В. 110
Присный А. А. 200
Притворова А. В. 223

- Пронина М. В. 196
Проничев И. В. 200
Пруцкова Н. П. 201, 213
Пунин Ю. М. 162, 280
Пущина Е. В. 80
Ракицкая В. В. 183
Рипатти П. О. 191
Рожков В. П. 45, 203
Розенгарт Е. В. 202
Романова И. В. 157, 158, 204, 210
Ротов А. Ю. 204
Рукояткина Н. И. 275
Рыбникова Е. А. 37, 205
Рыжов Ю. Р. 206
Рычкова В. Н. 229
Рычкова М. П. 5, 93
Рябинин Г. В. 207
Рябцева И. П. 47
Сааков В. С. 202
Сабиров М. А. 208, 231
Савватеева-Попова Е. В. 173
Савельева Л. О. 210
Савельев С. В. 66, 209
Салмов Н. Н. 38
Самойлова А. А. 50
Самойлов М. О. 205
Сариева К. В. 37, 211
Сарычева Н. Ю. 49
Северина И. Ю. 211
Сегизбаева М. О. 212
Селивёрстова Е. В. 201, 213
Селицкая О. Г. 85
Семьянов А. В. 214
Сергина С. Н. 14, 99, 216
Сибаров Д. А. 107, 195, 233
Сиваченко И. Б. 144
Сидоров А. В. 215
Сидорова М. В. 159
Сизонов В. А. 69, 217
Симонова В. В. 218
Ситдикова Г. Ф. 140, 165, 259, 278, 279
Ситникова В. С. 219
Скверчинская Е. А. 155, 174, 235
Сладкова Е. А. 220
Слободсков А. А. 221
Слюсаренко А. Е. 222
Смирнова Е. Ю. 260
Смоленский И. В. 223
Соболь К. В. 119, 224, 225
Созонтов Е. А. 163, 226
Соколова И. А. 110
Соколова Л. В. 227
Соколова Т. В. 5, 228
Солдатов А. А. 229
Соллертинская Т. Н. 230
Сороко С. И. 266
Сочилина Е. Е. 128
Спиров А. В. 231
Станкова Е. П. 232
Степаненко Ю. Д. 107, 233
Степаничев М. Ю. 67
Столярова М. В. 234
Суворов А. А. 202
Судалина М. Н. 162, 280
Судницына Ю. С. 155, 174, 235
Супин А. Я. 236
Сурженко Д. М. 160, 237
Суфиева Д. А. 6, 97
Сухов И. Б. 67, 238, 274
Сырцова М. А. 239
Тавровская Т. В. 188
Темнов А. А. 122
Теплый Д. Л. 16, 111
Тернер Э. Дж. 168
Тимофеева О. П. 240
Тимофеев Н. Н. 212
Титков Е. С. 181
Тиунова А. А. 118
Тихонов Д. Б. 20, 84, 269
Тихонравов Д. Л. 71, 241
Тишкина А. О. 67
Томчук О. Н. 30
Третьякова Т. В. 40
Трифонов М. И. 242
Трофимович Е. М. 171
Трубачева В. С. 243, 244
Трубачев В. В. 243, 244
Туманова Н. Л. 36, 108, 244

- Турчина В. В. 245
 Тучина О. П. 84
 Тыганов С. А. 156, 267
 Тюлькова Е. И. 246
 Углова Н. Н. 208
 Угрюмов М. В. 247
 Узенбаева Л. Б. 216
 Уланова А. Д. 38
 Унт Д. В. 248
 Ушаков В. Л. 12
 Фабричнова А. А. 110
 Федин А. Н. 249
 Федоренко А. Д. 84
 Федоткина Т. В. 206
 Филаретова Л. П. 162, 195, 280, 281
 Филатова Е. В. 70, 133, 184
 Филатова Т. С. 250
 Фирсов М. Л. 206, 219
 Фок Е. М. 189
 Фрейман С. В. 67
 Фролов А. Н. 85
 Фураев В. В. 119, 120
 Хаертдинов Н. Н. 140
 Хазипов Р. Н. 259
 Харченко Е. П. 251
 Хижкин Е. А. 14, 216
 Хиразова Е. Э. 44, 149
 Хожай Л. И. 252
 Хорунжий Г. Д. 74, 253
 Хропычева Р. П. 226
 Худоевков Р. М. 150
 Худякова Н. А. 254
 Цапарина Л. Ю. 51
 Цатурян А. К. 255
 Цветков И. С. 112
 Цицерошин М. Н. 51, 132, 187, 256
 Цыган В. Н. 257
 Черниговская Е. В. 52, 134, 169, 258
 Черникова Д. А. 173
 Черникова Н. А. 133, 199
 Чернова К. А. 259
 Чернышева М. Б. 112
 Чигарова О. А. 57
 Чижов А. В. 11, 260
 Чилигина Ю. А. 261
 Чистякова О. В. 67, 238, 262
 Чмыхова Н. М. 263
 Чумасов Е. И. 263
 Шабаев В. С. 264
 Шабанов П. Д. 198, 265
 Шалоня Т. А. 124
 Шарова Т. С. 128
 Шахматова Е. И. 146
 Шварц А. П. 94, 102
 Шевцов М. А. 158
 Шемарова И. В. 119
 Шемякина Н. В. 46, 166, 266
 Шемякова Т. С. 218
 Шенкман Б. С. 38, 113, 156, 267
 Шеповальников А. Н. 74, 268
 Шестакова Н. Н. 269
 Ширинский В. П. 270
 Шмаров В. А. 271
 Шорохов М. В. 230
 Шпакова В. С. 275
 Шпаков А. О. 21, 22, 67, 68, 81, 98, 128,
 206, 228, 238, 244, 262, 272, 273,
 274
 Шуваева В. Н. 62
 Шульц Е. В. 120
 Щёголев Б. Ф. 173
 Щеникова А. В. 85
 Щепкин Д. В. 255
 Щербак Н. С. 276
 Щербицкая А. Д. 154, 277
 Юкина Г. Ю. 276
 Юсенко С. Р. 206
 Якимов Е. Н. 155
 Яковлева О. В. 278, 279
 Янгирова Д. И. 279
 Ярушкина Н. И. 280, 281
- В**
- Benziane В. 282
 Berge J. 191
 Björnholm M. 282

C

Chibalin A. V. 282

E

Espinosa-Garcia C. 283

F

Falk-Petersen S. 191

G

Gilbert M. 282

Golovko V.A. 283

Gonotkov M.A. 283

J

Jiang L. Q. 282

L

Lønne O. J. 191

Lundell L. S. 282

P

Pardue M. T. 283

S

Sergeeva E. G. 283

Stein D. G. 283

T

Turner A. J. 123, 284

Z

Zierath J. R. 282

Научное издание

**XV ВСЕРОССИЙСКОЕ СОВЕЩАНИЕ С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ
И
VIII ШКОЛА ПО ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

*Посвященные памяти академика Л. А. Орбели
и 60-летию Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова*

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Санкт-Петербург, 17–22 октября 2016 года

ЛОКАЛЬНЫЙ ОРГКОМИТЕТ XV ВСЕРОССИЙСКОГО СОВЕЩАНИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ И VIII ШКОЛЫ ПО ЭВОЛЮЦИОННОЙ
ФИЗИОЛОГИИ:

Ю. А. Карелин (сопредседатель), **К. Х. Ким** (сопредседатель), **В. Н. Шипилов** (зам. председателя), **П. А. Абушик** (зам. председателя); Секретариат: **Н. П. Андогская**, **М. Н. Белова**, **И. Б. Сухов**, **И. Д. Чижова**; Группа подготовки программы и сборника: **И. А. Журавин** (председатель группы), **П. А. Абушик**, **О. С. Алексеева**, **И. Н. Киселева**, **И. Б. Сухов**; Оргмероприятия: **Д. А. Голосова**, **Т. В. Карелина**, **А. Л. Михрина**, **Г. Ю. Паскаренко**, **О. В. Чистякова**, **Д. А. Хмелевской**, **А. Д. Щербицкая**; Техническая группа: **Д. В. Амахин**, **Д. С. Васильев**, **А. А. Бахтюков**, **С. Л. Малкин**, **И. В. Смоленский**, **В. Н. Шипилов**; Финансовая группа: **Е. С. Панфилова**, **Л. Г. Желудкова**, **О. Л. Петрова**, **О. Г. Уваркина**;
Транспорт: **В. В. Киреев**, **А. В. Киреев**

Оригинал-макет подготовлен
Журавиным И. А., Киселевой И. Н.

Подписано к печати 01.10.2016. Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Объем п. л. 17,03. Тираж 150 экз. Заказ.231

Отпечатано в Издательстве ВВМ

с оригинал-макета заказчика.

198095, Санкт-Петербург, ул. Швецова, 41

Наши партнеры по проведению Совещания и Школы:



группа компаний



