

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ОТДЕЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИИ И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
КОМИТЕТ ПО НАУКЕ И ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
НАУЧНЫЙ СОВЕТ РАН ПО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАН
ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ «БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА» СПб НЦ РАН
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЭРМИТАЖ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА
ИНСТИТУТ БРАТЬЕВ ОРБЕЛИ
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

**БРАТЬЯ ОРБЕЛИ И РАЗВИТИЕ
СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ**

Посвящено 130-летию со дня рождения академика Л. А. Орбели
и 125-летию со дня рождения академика И. А. Орбели

Сборник материалов Всероссийской конференции

Санкт-Петербург
2012

УДК 612: 576. 12 (043.2)

*Утверждено к печати Федеральным государственным бюджетным учреждением
науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской Академии наук,
194223, пр. М. Тореза, 44, Санкт-Петербург, Россия.*

Б87 **Братья Орбели и развитие современной науки.** Сборник материалов Всероссийской конференции, посвященной 130-летию со дня рождения академика Л. А. Орбели и 125-летию со дня рождения академика И. А. Орбели. Санкт-Петербург. 1–2 октября 2012.—СПб.: ВВМ, 2012.— 172с.

ISBN 978-5-9651-0677-6

УДК 612: 576. 12 (043.2)

*Издание выполнено при финансовой поддержке
Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН*

Без объявления.

© Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской Академии наук, 2012.

ISBN 978-5-9651-0677-6

**ОРГКОМИТЕТ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«БРАТЬЯ ОРБЕЛИ И РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ»:**

*ак. Н. П. Веселкин, чл.-корр. РАН М.Б. Пиотровский. — сопредседатели,
д. б. н. И. А. Журавин — зам. председателя,
чл.-корр. РАН А. И. Кривченко — зам. председателя,
д. б. н. А. А. Никифоров — зам. председателя,
к. б. н. Е. Н. Ребане — ответственный секретарь,
С. А. Анденко, ак. А. И. Григорьев, д. м. н. Н. А. Григорьян,
чл.-корр. РАН Д. П. Дворецкий, к. и. н. М. М. Дандамаева,
к. б. н. Ю. А. Карелин, доц. И. П. Козырин, д. п. н. В. П. Леонов,
к. б. н. В. А. Маркевич, Г. Б. Минасян, А. С. Максимов,
ак. Ю. В. Наточин, ак. А. Д. Ноздрачев, д. б. н. Г. А. Оганесян,
к. ф.-м. н. А. Л. Орбели, д. б. н. С. А. Плеснева,
чл.-корр. РАМН В. О. Самойлов, ак. В. Л. Свищерский,
д. м. н. В. Н. Цыган*

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА: Россия, 194223, С.—Петербург, пр. Тореза, 44.
Телефоны для справок: (812) 552 7828; 552 7901
Факс: (812) 552 3012.
E-mail: orbeli2012@mail.ru

ГРУППА ПОДГОТОВКИ ИЗДАНИЯ:
О. С. Алексеева, Е. И. Гальперина (отв. секретарь),
И. А. Журавин (председатель), И. Н. Киселева,
Материалы публикуются в авторской редакции

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО АЗОТА НА МЛЕКОПИТАЮЩИХ (НА ПРИМЕРЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И РЕФЛЕКСОВ ПОЗЫ)

Алексеева О. С., Ветош А. Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: osa72@inbox.ru*

Творческое наследие Л. А. Орбели отличает богатство классических и перспективных направлений. Это и эволюционная физиология и физиология вегетативной нервной системы, кровообращения и почек; учение о боли; физиология органов чувств, физиология экстремальных состояний; авиационная и космическая физиология и медицина; проблемы радиационной биологии и медицины. Труды Л. А. Орбели и его последователей помогли покорить глубины океана, заложили основы физиологии адаптации человека к условиям жизни и работы при пониженном барометрическом давлении и при гипербарии. Возглавляемая им Постоянная комиссия по аварийно-спасательному делу АН СССР создала регламенты по режимам спуска и подъема водолазов. Работы Леона Абгаровича по проблемам влияния на организм человека повышенного и пониженного барометрического давления нашли практическое применение в военной медицине и в организации условий военной службы

Используя обоснованный Л. А. Орбели сравнительный эволюционный подход, нами были проведены исследования действия азота в широком диапазоне давлений, вплоть до 5,9 МПа, на нескольких видах млекопитающих: обезьянах, крысах, морских свинках и мышах. Сравнение полученных результатов показало, что гипербарический азот оказывает влияние, прежде всего, на двигательную активность и рефлексыв позы изучаемых животных. При этом наблюдался общий набор признаков двигательных нарушений у всех исследованных видов. Отличие состояло лишь в том, что эти признаки у приматов проявлялись при давлениях на 0,5–0,6 МПа более низких, чем у грызунов.

Азот при повышенном давлении действовал на организм млекопитающих в двух направлениях: специфически и не специфически. К неспецифическому действию азота следует отнести большую часть очистительных реакций и ориентировочное поведение в первые минуты компрессии. Доказательством отсутствия специфичности этого комплекса двигательных проявлений служат факты о наличии аналогичных изменений у лабораторных животных в условиях компрессии гелием (Свидерская и Дмитриева, 1992), аргоном (Пономарёв, 1968), водородом (Зальцман и Зиновьева, 1968) и кислородом (Войно-Ясенецкий, 1958).

К специфическим для влияния гипербарического азота двигательным ответам животных следует отнести впервые обнаруженную нами уже при действии небольшого избыточного давления этого газа 0,06 МПа, реакцию из репертуара агонистического поведения, связанную с прекращением обонятельных ориентировочных контактов. Возможно, это самый ранний из известных, признак действия повышенного давления азота на млекопитающих, включая человека. Кроме того, еще одним из самых ранних специфических признаков действия повышенного давления азота является обнаруженная нами фаза торможения двигательной активности животных в диапазоне давлений 0,6–1,2 МПа. Бесспорными двигательными признаками специфического действия гипербарического азота являются атаксия задних и передних конечностей, манежные движения, падения и боковое положение тела животных, последовательно сменяющие друг друга в ходе компрессии.

Данные о предельной величине давления азота, которую могут переносить млекопитающие, в литературе отсутствуют. В наших экспериментах на крысах и мышах было получено значение максимального, совместимого с жизнью давления азота. Эта величина равна 5,9 МПа. К этому следует добавить, что в наших опытах на насекомых (*Locusta migratoria*, *Periplaneta americana*) значительно более высокие давления азота 12–13 МПа не были летальными. Сравнение результатов, полученных в ходе компрессии азотом млекопитающих и насекомых, позволяет предполагать наличие возможных резервов, которые, при определённых условиях, можно использовать для увеличения резистентности млекопитающих к действию этого газа под давлением.

Состояние животных под давлением азота, превышающим 3,5 МПа можно квалифицировать как потерю выпрямительных рефлексов. При этом поза животного напоминает известную экспериментальную физиологическую модель — децеребрационную ригидность. Подобное состояние возникает у млекопитающих после острой перерезки среднего мозга между передними и задними буграми четверохолмия. Подобная аналогия позволяет предположить, что структуры ЦНС, отвечающие за супраспинальный моторный контроль и расположенные в среднем мозгу, могут иметь отношение к генезу специфических двигательных расстройств по мере развития азотного наркоза у животных. Кроме того, изменение двигательной активности и рефлексов позы животных в ходе компрессии азотом аналогично тем изменениям в двигательной сфере, которые испытывают млекопитающие при переохлаждении. На основании этой аналогии нами была разработана модель исследования с подогревом камеры, где находились подопытные животные. В условиях нормотермического состояния, отслеживаемого по неизменному потреблению кислорода, при действии повышенного давления азота нарушения двигательной активности животных наступали в значительно более поздние сроки, чем при отсутствии подогрева.

Проведённые нами исследования действия повышенного давления азота на нескольких видах животных подтверждают положение Л. А. Орбели о том, что экстремальные влияния факторов внешней среды могут приводить к диссоциации функциональной организации ЦНС, упрощению поведенческого репертуара и истощению функциональных резервов организма.

СРАВНИТЕЛЬНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ НА ЦИКЛ БОДРСТВОВАНИЕ-СОН ТЕПЛОКРОВНЫХ И ХОЛОДНОКРОВНЫХ ПОЗВОНОЧНЫХ

Аристакесян Е. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: aristak@hotbox.ru*

В системе центральных механизмов регуляции цикла бодрствование-сон (ЦБС) млекопитающих важную роль играют активирующие и тормозные нейромедиаторы. В настоящее время широко изучаются их влияние на ЦБС млекопитающих. В работе исследовано участие некоторых нейромедиаторных систем в регуляции ЦБС амфибий. Последний представлен бодрствованием и тремя формами обездвиженности типа каталепсии, кататонии и катаплексии. Травяным лягушкам вводили дофамин (0.2 мг/кг), малые (0,5 мг/кг), средние (1,0 мг/кг) и большие дозы апоморфина (2.0, 4.0 мг/кг), бульбокапнин (40,0 мг/кг), галоперидол (2,0 мг/кг) и SCH 23390 в больших и малых дозах (0,1, 0.05, 0.025 и 0.005 мг/кг), серотонин (100 мг/кг) и блокатор его синтеза—парахлорфенилаланин (200 мг/кг), орексин А и Б (0.02мкг и 0.04мкг, соответственно, в желудочки мозга). Эффекты введения этих препаратов на ЦБС лягушек отличались от их действия на ЦБС млекопитающих. Так, дофамин и его агонист апоморфин, орексины А и Б вызывали у лягушек резкое сокращение в ЦБС времени бодрствования и увеличение состояния обездвиженности типа катаплексии, который является функциональным гомологом сна теплокровных. У млекопитающих введение этих препаратов вызывает длительное бодрствование. Внутривенные инъекции бульбокапнина и галоперидола сопровождались устойчивым увеличением в ЦБС лягушки доли обездвиженности типа каталепсии (гомолога стресс реакции). Селективный антагонист D₁ рецепторов дофамина, а также блокатор синтеза серотонина—парахлорфенилаланин, вызывал у лягушки длительное состояние обездвиженности типа кататонии, не прерываемое никакими элементами активации. Серотонин, наоборот, увеличивал в ЦБС количество активного бодрствования.

Полученные результаты раскрывают особенности нейромедиаторного обеспечения ЦБС у амфибий. Они углубляют наши представления о регуляторных механизмах сна и бодрствования млекопитающих на диэнцефально-стволовом уровне интеграции, когда у них наряду с этой системой интеграции ЦБС уже сформирована принципиально новая таламо-телэнцефальная система.

Постепенное развитие переднемозговых отделов, их структурная дифференциация в филогенезе позвоночных наряду с развитием (хотя и не столь очевидным) диэнцефальных и стволовых структур, а также параллельная дифференциация большинства нейромедиаторных систем, увеличение числа функционирующих нейронов, медиаторов, их рецепторов, увеличение областей их взаимодействия, способствуют эволюции ЦБС и присоединению к преимущественно стволово-диэнцефальному уровню регуляции сна и бодрствования, характерному для холоднокровных и осуществляемому преоптической областью, супрахиазматическим ядром гипоталамуса и близлежащими регуляторными и гормональными центрами, нейромедиаторного регулирования, характерного для таламо-телэнцефального уровня интеграции ЦБС млекопитающих. При этом, согласно представлениям академика Л. А. Орбели эволюционно старые механизмы регуляции функций не исчезают, а остаются завуалированными и проявляются при тех или иных условиях. Например при введении использованных в настоящей работе нейромедиаторов в диэнцефальные или стволовые отделы головного мозга млекопитающих их эффекты на ЦБС оказываются сопоставимыми с картиной изменений ЦБС холоднокровных

Таким образом, в процессе эволюционного развития мозга позвоночных усложняется также и нейромедиаторная регуляция ЦБС: происходит разделение систем медиаторов на преимущественно тормозные сониндуцирующие и активирующие, регулирующие бодрствование и быстрое волновую фазу сна. Усложнение нейрохимии мозга и появление обширных нейрональных регуляторных звеньев на разных уровнях головного мозга в конечном итоге способствует формированию у млекопитающих хорошо регулируемого интегрированного состояния — цикла бодрствование-сон, дающего возможности для обеспечения восстановления нервной системы в периоды сна

и развития новых функциональных возможностей мозга, таких как сознание, обучение, память, психическая деятельность.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА МЯГКОГО КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ПАМЯТИ

Багрова Д. И.*, Гаврилова С. И.***, Федорова Я. Б. **,
Плеснева С. А.*, Журавин И. А.*

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

***Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Научный Центр Психического Здоровья» РАМН, г. Москва, Россия
E-mail: bagrova@jephb.ru*

В последнее десятилетие наука достигла существенных успехов в стабилизации состояния пациентов с диагнозом болезни Альцгеймера (БА), однако пока не существует способов излечить пациентов с БА. В связи с этим, во всем мире внимание исследователей обращено на обнаружение ранней стадии снижения когнитивных функций и поиск преклинических маркеров, позволяющих выявить и отделить эту стадию от процессов, происходящих при нормальном старении (Chong et al, 2006, Fichman et al, 2010, Huang et al, 2012, etc.). Промежуточное состояние между нормальным старением и БА широко известно, как мягкое когнитивное снижение (МКС, англ.— MCI— mild cognitive impairment). Существующие тесты не всегда точно определяют группу риска, в связи с этим, перспективным является поиск новых биомаркеров, которые потенциально способны дополнить или заменить уже существующие клинические тесты. Одной из центральных гипотез возникновения БА в настоящее время признается амилоидогенная теория, согласно которой при активизации расщепления предшественника амилоидного пептида по амилоидогенному пути, происходит аномальное отложение амилоидного пептида вокруг аксонов нервных клеток, в частности холинэргической системы, что

приводит к нарушению функционирования нейронов и в конечном итоге к их гибели. Нами было продемонстрировано, что у животных с когнитивным дефицитом активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) и одного из ферментов деградации амилоидного пептида — неприлизина (НЕП) снижена по отношению к животным (крысы) без нарушений внимания и памяти, как в структурах мозга, так и в плазме крови. Исследования активности АХЭ, БуХЭ и НЕП проведенные в плазме крови, как наиболее доступном клиническом материале, позволили выявить, что на стадии МКС, предшествующей развитию БА, активность этих ферментов у пациентов снижается на 8–9% по сравнению с активностью, зарегистрированной у пожилых людей контрольной группы (КГ, без нарушений внимания и памяти). У пациентов с БА метаболические изменения выражены в большей степени и сопровождается снижением активности исследованных ферментов на 16–22% по отношению к КГ. Было показано также, что применение лекарственных препаратов может приводить к восстановлению активности исследованных ферментов в плазме крови пациентов с МКС до уровней, зарегистрированных у контрольной группы. Сравнительный анализ эффективности применения двух различных по фармакокинетике лекарственных препаратов, рекомендованных к применению в клинике, таких как танакан (фитопрепарат, улучшающий кровообращение и метаболизм) и цераксон (ноотропное средство), показал, что при действии цераксона активность как АХЭ, так и БуХЭ повышается на 12% по отношению к группе пациентов, получавших танакан и плацебо, и приближалась к уровню активности данных ферментов в КГ. Активность НЕП в плазме крови пациентов с МКС, которые проходили курс лечения цераксоном, повышалась до значений активности КГ. В группе пациентов с МКС, проходивших курс лечения танаканом, активность НЕП не отличалась от активности данного фермента в группе пациентов с МКС, принимавших плацебо, что, вероятно, связано с отсутствием у данного препарата выраженных эффектов на медиаторные системы и конкретные метаболические пути. Наши результаты показали, что ферментативная активность АХЭ, БуХЭ и НЕП в плазме крови снижена у пациентов с МКС и БА и имела положительные корреляции с уровнем когнитивных функций по шкалам MMSE (Mini-mental

state examination) и ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale). Впервые было продемонстрировано, что активность АХЭ, БуХЭ и НЕП в плазме крови пациентов с МКС повышается до контрольных значений при лечении цераксоном (цитиколином), что также положительно коррелирует с уровнем когнитивных функций по указанным шкалам. Таким образом, патофизиологический и биохимический подходы позволили нам продемонстрировать изменения уровней активности исследованных ферментов при МКС, как потенциальных биомаркеров, позволяющих проследить динамику заболевания и эффективность использования терапевтических препаратов.

Выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ 10-04-01156, 12-04-32281, Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки—медицине».

ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ P53-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК ГИПОТАЛАМУСА НА ПОЗДНИХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

Бажанова Е. Д.*, Козлова Ю. О.*, Попович И. Г.***,
Анисимов В. Н.*****

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

***РГПУ им. А. И. Герцена;*

**** НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bazhanovae@mail.ru*

Старение является закономерным этапом онтогенеза, затрагивающим состояние всех органов и систем организма. Наша работа выполнена в русле основанной на идеях академика Л. А. Орбели эволюционной физиологии, куда естественным образом входит физиология онтогенеза и изучение проблем адаптации.

Момент наступления старения и тяжесть протекания, в том числе нарушение регуляторных способностей основных контролируемых систем (центральная нервная система, нейроэндокринная система), снижение адаптационных возможностей организма зависят

от множества причин. Известно, что в процессе старения большую роль играет программированная клеточная гибель, апоптоз. Ранее нами было показано, что p53-зависимый путь апоптоза играет решающую роль в наступлении инволюционных изменений в нейроэндокринной системе гипоталамуса. Изменения p53-зависимого пути апоптоза при старении приводят к тяжелой патологии, в том числе нейродегенеративным болезням и канцерогенезу. В связи с этим выявление генов, влияющих на сигнальные каскады апоптоза нейронов при старении, приобретает большое значение. Мутация гена WRN, кодирующего ДНК-геликазы и эндонуклеазы, вызывает синдром Вернера, преждевременное патологическое старение, функция WRN тесно связана с белком p53 и его участием в апоптозе. Также в передаче апоптотического сигнала по этому пути участвуют пептидилпролилизомераза pin1 и p21, ингибитор циклинзависимых киназ. Цель работы — изучить роль гена WRN в физиологическом старении нейронов и участие его в регуляции p53-зависимого каскада апоптоза. Мы определяли уровень апоптоза (TUNEL), содержание транскриптов генов-участников p53-каскада (p53, WRN, pin1, p21) методом *in situ* гибридизации, а также содержание и локализацию белка WRN (иммуногистохимия) в гипоталамусе ускоренно стареющих трансгенных мышей со сверхэкспрессией HER2 (human epidermal growth factor receptor) разного возраста в сравнении с мышами дикого типа.

Мы показали участие гена синдрома Вернера (WRN) в физиологическом старении нейронов и роль WRN в регуляции p53-зависимого апоптоза. Выявлено, что сверхэкспрессия онкогена HER2 подавляет экспрессию WRN у трансгенных мышей при старении, выраженную у мышей дикого типа. Низкий уровень WRN не приводит к активации p53 и таким образом подавляет последующий каскад апоптоза у трансгенных мышей. Кроме того, синтезируемый в нейронах гипоталамуса трансгенных мышей белок WRN не является функционально полноценным, что выявлено с помощью иммуногистохимической реакции (характерная для дефектного белка цитоплазматическая локализация). Повышение экспрессии WRN индуцирует синтез p53, pin1, и приводит к необходимому для реализации апоптоза снижению синтеза p21, ингибитора циклин-зависимых киназ у животных дикого типа. Результатом подавления апоптотического каскада у транс-

генных мышей является высокая частота канцерогенеза и сокращение продолжительности жизни.

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ КАЛЬЦИЙ ОПОСРЕДУЕМЫХ ЭФФЕКТОВ СЛАБОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА МЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ В КУЛЬТУРЕ

Белостоцкая Г. Б.^{*, *,} Коркош В. С.^{*}, Нерубацкая И. В.^{*, ***,}
Сурма С. В.^{**, ***,} Щеголев Б. Ф.^{**, ***,}**

** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН;*

*** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;*

**** Федеральное государственное бюджетное учреждение «ФЦСКЭ
им. В. А. Алмазова» Минздравоохранения РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия.*

E-mail: gbelost@mail.ru

Основными проблемами, с которыми сталкиваются учёные при исследовании магнитобиологических эффектов (МБЭ), связаны с отсутствием общепризнанной теории взаимодействия переменного и постоянного магнитных полей (МП) с биологическими объектами. Спектр зарегистрированных МБЭ широк и разнообразен. Однако отсутствие представлений о конкретной мишени, на которую действует МП, или о конкретном физическом или биохимическом событии, которое могло бы вызвать наблюдаемые явления, не позволяет объединить их единой теорией, дающей возможность объяснить или предсказать тот или иной эффект.

В прежних исследованиях на сателлитной культуре скелетных мышечных клеток мы впервые показали, что стимулирующее действие слабого постоянного МП на пролиферацию миоцитов и слияние миобластов в миотрубки обусловлено повышением концентрации внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]_i$) за счёт индуцируемого МП высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР) через риаудиновые рецепторы (РиР) [Елдашев, Белостоцкая и др., 2010;

Белостоцкая, Голованова и др., 2010]. Также было установлено, что слабое МП, подавляя активность рецепторов наружной мембраны и СР, вносит нарушения в процесс электромеханического сопряжения (ЭМС), снижая частоту сокращений сформированных в первичной культуре миотрубок [Белостоцкая, Елдашев с соавт., 2011].

Сходный процесс нарастания концентрации внутриклеточного кальция наблюдается при окислительном стрессе, который сопровождается ряд патологических процессов в миокарде млекопитающих. В наших экспериментах *in vitro*, моделирующих окислительный стресс с помощью пероксида водорода (H_2O_2), также было зарегистрировано нарастание $[Ca^{2+}]_i$ в клетках миокарда [Белостоцкая с соавт., 2008]. Причем было показано, что применение антиоксидантных препаратов, являющихся перехватчиками активных кислородных радикалов (АКР), позволяет сдерживать повышение уровня внутриклеточного кальция, индуцированного действием H_2O_2 .

Несмотря на то, что в результате этих исследований удалось установить цепочку событий, которые происходят в мышечных клетках под воздействием слабого постоянного МП и окислительного стресса и, которые напрямую связаны с регуляцией уровня внутриклеточного Ca^{2+} , нет ответа на основной вопрос: как, каким образом МП и H_2O_2 осуществляют открытие РнР, тем самым, повышая концентрацию свободного кальция внутри клеток и обеспечивая вышеописанные процессы?

Целью данной работы было сопоставление действия постоянного МП на мышечные клетки двух типов (миоцитов скелетной мускулатуры и сердца) и сравнение МБЭ с процессами, происходящими при окислительном стрессе, для выявления некоего универсального инструмента, с помощью которого происходит регуляция внутриклеточных процессов в клетках.

Материалы и методы. Эксперименты по изучению действия МП и H_2O_2 проводили на свежевыделенных кардиомиоцитах. В качестве антиоксиданта применяли аптечный препарат гистохром в различных разведениях. Методы выделения и культивирования описаны в работе [Белостоцкая с соавт., 2008]. Для получения постоянного МП с индукцией 200 мкТл применялся кольцевой магнит, помещённый на определённом расстоянии от чашек с клетками. $[Ca^{2+}]_i$ изме-

ряли с помощью компьютерной системы анализа внутриклеточного содержания ионов (Intracellular Imaging & Photometry System, USA) с использованием флуоресцентного зонда Fura-2AM (Sigma) в концентрации 10 мкМ.

Результаты. В экспериментах на свежеизолированных кардиомиоцитах было показано, что за 10 мин воздействия постоянное МП (200 мкТл) повышало уровень внутриклеточного кальция в $3,49 \pm 0,56$ раз, а H_2O_2 ($3 \cdot 10^{-4}$ М) — в $1,99 \pm 0,19$ раз. Однако, использование перехватчика свободных радикалов, гистохрома, позволяло сдерживать этот процесс на уровне превышения исходного состояния в $1,14 \pm 0,08$ раз в случае одновременного воздействия пероксида водорода и гистохрома ($2,5 \cdot 10^{-4}\%$) и на уровне в $1,55 \pm 0,14$ раз при магнитном воздействии и концентрации гистохрома $2,5 \cdot 10^{-4}\%$ и на уровне в $1,34 \pm 0,07$ раз при действии МП и гистохрома в концентрации $2,5 \cdot 10^{-2}\%$.

Полученные результаты позволяют предположить, что активные кислородные радикалы (АКР) образуются не только в условиях окислительного стресса, но и при воздействии постоянного МП. Причем, поскольку для нейтрализации МП-генерированных радикалов требуется более высокая концентрация гистохрома, чем в случае действия H_2O_2 , можно предположить, что данные варианты воздействий вызывают образование радикалов разной природы. Кроме того, условия проведения эксперимента с пероксидом водорода, имитируют окислительный стресс с помощью АКР во внеклеточной среде, в то время как МП запускает окислительные процессы как снаружи, так и внутри клеток, в то время как гистохром перехватывает радикалы только в среде, защищая наружную мембрану клеток, но не работает внутри клеток.

Обсуждение. Приведенные результаты согласуются с данными Espinosa et al. [2006], которые регистрировали генерацию АКР в первичной культуре скелетных мышечных клеток крысы после действия электромагнитного поля. При этом добавление перехватчика АКР или нифедипина значительно снижало количество АКР. При действии на миотрубки пероксида водорода (100–200 мкМ) наблюдалось повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$, которое подавлялось при ингибировании РиР. Более того, известно, что Ca^{2+} каналы РиР скелетных и сердечных мышечных клеток очень чувствительны к окислительным моди-

фикациям, которые регулируют активность канала. В связи с тем, что модификации РиР с помощью окиси азота (NO), кислородного радикала и H₂O₂ регулируют их функцию, приводя к изменению целого каскада сигнальных процессов с участием ионов Ca²⁺, во многих работах РиР присвоен статус сенсора окислительного состояния клетки (redox sensor). Кроме того, РиР чувствительны к действию эндогенных окислительных агентов, таких как глутатион, дисульфид глутатиона и NADH [Hidalgo et al., 2005; Pessah et al., 2002]. Существует представление, что окислители регулируют активность РиР в скелетных мышцах либо непосредственно, изменяя взаимодействия субъединиц, либо, препятствуя связыванию кальция с кальмодулином или апокальмодулином [Hamilton and Reid, 2000]. Предполагают, что роль биохимического компонента redox сенсора выполняют фрагменты цистеина, которые передают информацию о локальных изменениях окислительного потенциала, вызванного действием физиологических (глутатион, окись азота) или патофизиологических (квиноны, АКР) модуляторов процесса высвобождения кальция [Pessah and Feng, 2000]. Даже высказывается мнение, что redox регуляция является вполне вероятным эндогенным регуляторным механизмом активности РиР [Anzai et al., 2000].

Выводы. В связи с этим, мы предполагаем, что МБЭ могут быть обусловлены образованием активных кислородных радикалов, которые, воздействуя на рианодиновые рецепторы, регулируют метаболическое состояние клетки как в норме при обычной геомагнитной обстановке, так и при изменении ситуации в сторону увеличения напряженности магнитного поля.

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Беляева Е. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: alenab61@mail.ru*

Цель настоящей работы—обсудить современное состояние дел в такой новой и быстроразвивающейся области биологии как митохондриальная физиология, включая ее фундаментальные и прикладные аспекты, такие как клиническая биоэнергетика и др. К важнейшим современным вопросам данного направления фундаментальной науки относятся следующие научные проблемы.

(1) Контроль митохондриального биогенеза, митохондриальной популяции и эффективности системы окислительного фосфорилирования в тканях.

(2) Поведение митохондрии как единого организма во взаимодействии с клеткой.

(3) От поврежденных митохондрий (митохондриальной дисфункции)—к заболеваниям организма.

(4) Митохондриальное старение и репарация.

(5) Структура митохондрий и ассамблирование суперкомплексов системы окислительного фосфорилирования.

(6) Молекулярная митохондриальная физиология.

К перспективным научным подходам, используемым в современной митохондриальной физиологии, следует отнести применение метода мониторинга митохондриальной дисфункции как маркера патологического состояния клеток. Данный подход включает в себя оценку основных биоэнергетических параметров клетки, а именно скоростей клеточного и митохондриального дыхания в различных энергетических состояниях и величин дыхательного контроля и трансмембранного потенциала, а также измерение внутриклеточной продукции активных форм кислорода и проницаемости внутренней мембраны митохондрий с последующим определением их чувствительности к различным модуляторам клеточной активности, в частности к эффекторам «защитных» калиевых каналов, неселек-

тивной поры и электрон-транспортной цепи внутренней мембраны митохондрий и т. д. Подобные исследования способны привести к лучшему пониманию молекулярных основ функционирования клеток в норме и при патологии, что существенно для разработки новых подходов к лечению многих заболеваний, для создания новых эффективных лекарств, и для решения практических проблем клинической медицины.

ИТОГИ СЕМИНАРА «БРАТЬЯ ОРБЕЛИ 2012»

Березин А.Б., Орбели А. Л.

*Санкт-Петербургская региональная общественная организация
«Институт братьев Орбели»,
г. Санкт-Петербург*

В Петербурге сложилась традиция, по которой 10 июня каждого года в Доме Ученых на Дворцовой набережной проводится интердисциплинарные семинары в память о братьях Орбели ставших символами энциклопедизма, толерантности, преданности науке и высокого гражданского мужества. Число 10 июня выбрано для объединения в один день этих трёх братьев (Рубена, Леона и Иосифа)—это день рождения их матери Варвары Моисеевны Аргутинской-Долгоруковой, которой в этом году исполнилось бы 155 лет. Инициатором и организатором этих семинаров является Санкт-Петербургская региональная общественная организация «Институт братьев Орбели».

В этом году тема семинара «Братья Орбели 2012» обозначена так: «Нравственность как фундамент культуры». Две концептуальные идеи были заложены организаторами при составлении программы:

1. Нравственность является объединяющим и цементирующим элементом, связывающим Искусство, Науку и Образование которые вместе составляют Культуру общества и делают её «высокой» и «устойчивой».

2. Прогресс (устойчивое развитие) страны, общества, так же как и производственная активность отдельных людей возможны только в условиях нормального, спокойного и стабильного нравственно-психологического климата, который и определяется нравственны-

ми принципами (устоями) каждого из элементов любой социальной структуры.

На семинаре «Братья Орбели 2012» выступили с сообщениями профессора Валдайцев С. В., Высоцкий В. Б., Голик Н. В., Грановская Р. М., Ениколопов С. Н., Семёнов В. Е. и Штакельберг О. Ю..

Обсуждение темы семинара было в порядке дискуссии, в кулуарах после его окончания и продолжается до сих пор при активном участии как присутствовавших на нём, так и принимавших участие в его подготовке.

Участники обсуждения одобрили деятельность «Института братьев Орбели», направленную на развитие и передачу нравственных традиций, на привлечение внимания широкой общественности к значению культурно-исторического наследия, к проблемам просвещения и роли искусства.

Понятие «Нравственность» не менее многогранно, чем понятие «Культура». Поэтому рассуждения о Нравственности вообще, так же как и о Культуре вообще или бессмысленны или могли бы явиться основой большого количества фундаментальных философских работ (трудов). Многогранность Культуры с её составляющими (Искусство, Наука и Образование) в каждом отдельном случае имеет хорошо разработанные этические правила и нравственное поведение людей должно было бы сводиться только к соблюдению этих правил. Однако общество «полиментально» и нравственные принципы отдельных его слоёв сильно отличаются друг от друга и свести их воедино не удаётся ни Конституции, ни Уголовному Кодексу.

Жизнь человеческого общества развивается по спирали и повторяет человеческие отношения на разных этапах истории (с учётом или без учёта ошибок). Сохранение нравственных традиций является необходимым для того, чтобы государственная и общественная нравственность не нарушили самоуважения личности, достойного, бесконфликтного состояние общества и не противоречили принципам нормального развития человечества.

Постиндустриальное общество, в условиях которого (как считается) мы находимся, переходит в новый этап. В этом новом этапе влияние на жизнь общества интенсивного развития техники и появ-

ления новых технологий (в том числе информационных) проявляются не только в положительном, но и отрицательном смысле. Поэтому, всё чаще и активнее звучат выступления, пропагандирующие «гуманитаризацию» науки, жизни и человеческих отношений с большим акцентом на их эмоциональную составляющую. Философия, и особенно её раздел «этика» становится всё более и более прикладной наукой, а преподавание и изучение основ нравственности становится необходимой частью современного просвещения.

Формирование нравственных принципов должно начинаться с начальных классов школы и ещё раньше в семье. Только таким образом через десятилетия можно ожидать достойного поведения, правящей элиты, её самоуважения и честности. Честь и достоинство отдельной личности (особенно «влиятельной») определяет нравственные устои больших и малых сообществ.

Социальная (общественная) нравственность формируется как совокупность индивидуальных нравственных критериев всех членов общества. Эта совокупность складывается из моральных принципов элиты, среднего слоя, трудящихся, безработных и пенсионеров. Нравственность государственной и политической элиты особенно важна для нормального развития демократического общества, а нравственность бизнеса определяется его общественной полезностью, так как главным капиталом любой страны являются люди.

Декларативное поведение гражданского общества наблюдается только в средних и нижних его слоях. В то же время «элита» купается в своей безнаказанности, швыряя «народу» подачки в виде разрешенных митингов и открытых блогов.

Стабилизатором способным сгладить существующие в обществе противоречия является «Вера» (идеология) независимо от степени её религиозности или атеистичности; «Вера» основанная на Доверии и создаёт в обществе так необходимую нам Уверенность в завтрашнем дне.

Огромную роль в формировании нравственных принципов общества играет искусство, которое, казалось бы, абстрактно, но, на самом деле, несёт на себе большую воспитательную нагрузку. Дети, воспитанные вне литературы, музыки, живописи оказываются лишёнными глубоких (!) нравственных принципов и являют собой пример тех от-

рицательных (социальных) последствий, которые рождены технической революцией.

На семинаре, посвящённом проблемам Нравственности, звучали отвлечённые (теоретические), соображения, казалось бы, не несущие на себе воспитательной нагрузки. Однако, сам факт обсуждения этих вопросов в широкой, в том числе молодёжной, аудитории как раз и является шагом к ненасильственной пропаганде этих самых нравственных принципов и призывом к их внедрению в жизнь общества.

ОРГАНИЗАЦИЯ И НАУЧНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ МУЗЕЯ БРАТЬЕВ ОРБЕЛИ В АРМЕНИИ

Буниатян М. А.

Дом-музей братьев Орбели, г. Цахкадзор, Армения.

E-mail: orbelimuseum@yahoo.com

Цель настоящего доклада состоит в раскрытии роли братьев Орбели в служении духовным ценностям, которая культивировалась в роду Орбели и передавалась из поколения в поколение. А также о значении вклада братьев Орбели в армяно-русское взаимодействие в области культуры, науки и образования.

Раскрыть роль семьи Орбели в воспитании трех выдающихся ученых, на основе материалов, имеющихся в фондах музея, в котором хранятся около 1900 экспонатов.

Музей был создан усилиями сотрудников, родственников и близких, учеников братьев Орбели, которые подарили музею многочисленные материалы, относящиеся к их жизни и научной деятельности. Искренней признательностью и благодарностью будут воспоминания о тех, кто внес свой неоценимый вклад в создание музея, ставшего одним из научно-просветительских центров Армении, и тем самым помог сохранению живой памяти для передачи духовных ценностей поколениям.

Эти воспоминания родных и учеников о них будут светлой памятью корифеев мировой науки, мудрым ученым с отеческой добротой.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК И МИГРАЦИИ НЕЙРОБЛАСТОВ В КОРТИКАЛЬНУЮ ПЛАСТИНКУ КРЫС ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Васильев Д. С., Туманова Н. Л., Журавин И. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dvasilyev@bk.ru*

Труды Л. А. Орбели в значительной степени определили развитие эволюционной физиологии, а в последние годы жизни Л. А. Орбели были посвящены изучению высшей нервной деятельности животных и человека в нормальных условиях и при действии патологических факторов, формированию поведения в онтогенезе. Его идеи продолжают развиваться и в настоящее время, естественно, с привлечением современных методов исследования. Сравнительное исследование онтогенетического развития головного мозга у различных групп наземных позвоночных показало, что наиболее важные этапы формирования нервной системы у незрелорождающих млекопитающих (например, у грызунов) происходят в период эмбриогенеза, продолжаясь в раннем постнатальном онтогенезе. Известно также, что воздействие различных патологических факторов в определённые периоды пренатального развития может приводить к нарушению структурно-функциональной организации мозга и вызывать моторные и когнитивные дисфункции в дальнейшем онтогенезе. Существование периодов повышенной чувствительности мозга к повреждающим воздействиям базируется на особенностях его формирования, в первую очередь на асинхронности развития, когда закладка и созревание различных отделов головного мозга, формирование связей между ними могут не совпадать во времени. Развитие новой коры плацентарных млекопитающих является удобной моделью для исследований развития мозга в раннем онтогенезе. Известно, что у крыс нейробласты V–VI слоёв кортикальной пластинки образуются на E14, в то время как клетки II–III слоёв коры, формируются на E18. В настоящей работе исследовано нарушение пролиферации и миграции нейробластов, их

локализации в слоях коры в раннем постнатальном онтогенезе крыс. Для этой цели был использован метод прижизненного мечения нейробластов мозга через час до действия гипоксии: делали однократное i. p. введение 5'-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) самкам на 14-е или 18-е дни беременности, затем исследовали потомство этих самок. Через час после введения метки, беременные самки экспериментальных групп были подвергнуты действию гипоксии (3 часа, 7% O₂). Нами обнаружено, что на 5 сутки постнатального онтогенеза крысят подвергнутых гипоксии на E14, происходит снижение количества EdU-позитивных нейронов и увеличивается количества меченых нейронов, расположенных в поверхностных слоях теменной коры. У крысят, подвергнутых гипоксии на E18 было также снижено количество EdU-меченных нейронов и увеличено количество клеток, расположенных в нижних слоях коры. Полученные данные свидетельствуют о том, что пренатальная гипоксия нарушает миграцию нейробластов в V–VI слои кортикальной пластинки. Однако, в постнатальном онтогенезе общее количество пирамидных нейронов (световая микроскопия, Nissl) в II–III и V–VI слоях коры мозга было снижено только у крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии на E14. Гипоксия в более поздний период (E18) не нарушает формирования слоёв коры головного мозга и не вызывает существенных изменений в её цитоархитектонике. Снижение количества нейронов наблюдалось только в течение первого месяца постнатального онтогенеза. У взрослых животных различий не наблюдалось. Таким образом, патофизиологический и онтогенетический подходы позволили нам показать, что в основе двигательных и когнитивных дисфункций (Журавин с соавт., Психиатрия, 2010, № 4, с.36–43.) лежат нарушения формирования миниколонок коры в период образования пирамидных нейронов на стадии эмбриогенеза.

Выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ 10–04–01156, 12–04–32281, Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки—медицине».

Л. А. ОРБЕЛИ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Веселкин Н. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: npves@yahoo.com*

Выдающийся российский физиолог академик Леон Абгарович Орбели родился в Армении в 1882 году. Он был средним из трех братьев. Старшим был Рубен Абгарович, археолог, основоположник подводной археологии, младшим—Иосиф Абгарович, академик, востоковед, директор Эрмитажа.

Л. А. Орбели в 1904 году окончил с отличием Военно-Медицинскую Академию. После непродолжительной службы врачом во флоте, он всю свою остальную жизнь занимался физиологией.

Научные исследования Л. А. Орбели охватывают чрезвычайно широкий круг проблем. Широко известны его экспериментальные исследования вегетативной нервной системы и мозжечка, развивавшиеся также его многочисленными учениками и последователями. Мировую известность получил описанный в 20-е годы «феномен Орбели-Гинецинского», состоящий в восстановлении работоспособности утомленной мышцы после раздражения симпатического нерва.

Работы Л. А. Орбели и его учеников касались физиологии органов чувств, механизмов боли, психологии, условных рефлексов, физиологии пищеварительной системы, почки, спинного мозга, эндокринной системы. Известны его исследования обмена веществ. Он сам занимался исследованиями и организовал первую в стране лабораторию возрастной физиологии. С именем Л. А. Орбели связано развитие целого ряда направлений отечественной физиологии и медицины. Неоценим его вклад в развитие авиационной медицины и гипербарической физиологии.

Особо следует остановиться на его роли в формировании отечественной эволюционной физиологии. Уже в самых ранних публикациях Л. А. Орбели присутствуют эволюционные идеи. В 1933 году Л. А. Орбели в своей статье в журнале «Природа» говорит об эволюционной физиологии как науке. Хотя термин «эволюционная физиология» употребил А. Н. Северцов в 1914 году, Л. А. Орбели впервые дал обоснование существования эволюционной физиологии как са-

мостоятельной науки. Наиболее полно это было им сделано в опубликованном позже докладе «Основные задачи и методы эволюционной физиологии», сделанном на 1-м Совещании по эволюционной физиологии в 1956 году. Две главные задачи эволюционной физиологии, сформулированные Л. А. Орбели, изучение эволюции функций и исследование функциональной эволюции, актуальны и сейчас. Первую Л. А. Орбели назвал изучением «эволюция функций» — то есть изучением формирования той или иной функции. Вторая задача была обозначена им как «функциональная эволюция» — более высокий уровень развития эволюционной физиологии, выяснение механизма и закономерности развития той или иной функции. В качестве основных приемов эволюционной физиологии Орбели рассматривал использование материалов сравнительной физиологии, изучение формирования функций в онтогенезе, использование клинического материала и использование специальных экспериментальных приемов.

В 1956 году по инициативе академика Орбели в Ленинграде был организован Институт эволюционной физиологии Академии Наук (сейчас Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН), и первым директором его стал сам Леон Абгарович.

Дальнейшее развитие науки показало, насколько был прав Л. А. Орбели. Принципы, сформулированные им, лежат в основе исследований, ведущихся во многих научных центрах нашей страны и за рубежом. В созданном им институте велись и ведутся исследования формирования функций с использованием многих взаимно дополняющих подходов, с применением физиологических, морфологических, биохимических, молекулярно-биологических методов. Учеников и соратников Л. А. Орбели сменили представители нового поколения специалистов, владеющих более современными методами и знаниями, но по-прежнему эволюционный подход является важнейшим фактором прогресса физиологических исследований.

ОЛИГОМЕРИЗАЦИЯ РОДОПСИНА: ФАКТ ИЛИ АРТЕФАКТ?

Голобокова Е. Ю., Говардовский В. И.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: helen_g_2001@mail.ru*

Десять лет назад было выдвинуто предположение о том, что зрительный пигмент родопсин в фоторецепторной мембране находится в форме димеров, и что такие димеры могут формировать большие области паракристаллической организации, которые видны в атомно-силовом микроскопе (АСМ) (Fotiadis et al., 2002). Однако многие исследователи полагают, что подобная олигомеризация возникает из-за воздействий во время приготовления препарата и не-нативного состояния образца в АСМ. Если бы олигомеризация действительно происходила *in vivo*, это могло бы быть одним из средств регуляции каскада фототрансдукции, например, посредством изменения усиления сигнала.

Олигомерное состояние родопсина должно отражаться на его способности диффундировать в фоторецепторной мембране. Несколько лет назад в нашей лаборатории было показано, что в то время как большинство молекул родопсина движется свободно по всей поверхности дисков наружного сегмента палочки (НСП), существует значительная неподвижная фракция родопсина, которая могла бы соответствовать паракристаллическим областям, обнаруженным при помощи АСМ. Чтобы проверить, является ли неподвижная фракция родопсина результатом олигомеризации, и может ли она контролироваться физиологическими факторами, мы прослеживали диффузию родопсина в НСП. Измерения были выполнены в присутствии различных веществ, которые предположительно контролируют агрегацию белков и жидкостность мембранного липидного бислоя. Также мы варьировали метод измерения для того, чтобы протестировать возможные эффекты стерических факторов, возникающих из-за специфической структуры дисков НСП. Эксперименты проводились на интактных палочках или изолированных наружных сегментах палочек из сетчаток лягушек *Rana temporaria* и гекконов *Gecko gecko* с использованием высокоскоростного дихроичного микроспектрофотометра (МСФ).

Исследованные реагенты существенно не изменяли неподвижную фракцию: нам не удалось ни полностью остановить диффузию родопсина, ни, наоборот, сделать мобильным весь зрительный пигмент. Вследствие этого мы решили проверить гипотезу о том, что недиффундирующая фракция родопсина образуется в результате структурных ограничений, таких как фрагментация мембранных дисков. Фрагментация приводит к формированию изолированных мембранных областей и блокирует обмен молекулами родопсина между разными частями диска. Когда конфигурация прибора была изменена с целью минимизации эффекта фрагментации дисков (при центральном положении яркого обесцвечивающего и измерительного луча), мы не обнаружили доказательств наличия постоянно существующих олигомерных родопсиновых комплексов, которые содержали бы значительную фракцию родопсина. Особенно информативными были измерения на палочках из сетчатки геккона, диски которых состоят из трех или четырех полностью отделенных друг от друга долей. Прослеживание обмена молекул родопсина между двумя половинами НСП геккона при помощи двух измерительных лучей, расположенных у противоположных краев наружного сегмента, показало наличие переменной неподвижной фракции, которая могла достигать 70% родопсина. Однако результат резко изменился при измерении центральным ярким обесцвечивающим и измерительным лучом. При такой измерительной конфигурации у геккона должны были обесцвечиваться все доли диска. В этом случае неподвижная фракция родопсина не превышала 5%, причем в большинстве НСП она была близка к нулю. Эти результаты показывают, что неподвижная фракция родопсина, наблюдавшаяся при конфигурации с двумя лучами, скорее является следствием нарушения непрерывности мембран дисков, чем отражает наличие обширных областей олигомеризации родопсина.

СИСТЕМНАЯ РОЛЬ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ АФФЕРЕНТАЦИИ: ЭВОЛЮЦИОННО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ

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

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

²*ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева Росздрава», г. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: gorelik_a@mail.ru;*

Для оценки роли вестибулярной афферентации в обеспечении интегративной деятельности головного мозга человека изучались патологические состояния, в патогенезе которых данный вид афферентации составляет одно из важнейших звеньев. В первую очередь это относится к заболеваниям экстрапирамидной системы.

Методической основой работы послужила более чем 20-летняя практика применения метода транстимпанальной химической вестибулярной дерецепции (ТТХВД) в неврологии и нейрохирургии. Метод заключается в курсовом введении в полость среднего уха антибиотика стрептомицина, не оказывающего при таком способе введения ототоксического влияния, но обеспечивающего мощное вестибулотоксическое воздействие. При этом клинический эффект ТТХВД, не сопоставимый с общепринятыми, как правило, симптоматическими, методами, наиболее ярко проявляется не только у больных с экстрапирамидной патологией, но также и у больных в вегетативном состоянии, и у пациентов с амнестическим (Корсаковским) синдромом. В качестве клинической модели ТТХВД дает возможность наблюдать корковые эффекты как двух-, так и односторонней вестибулярной дерецепции, позволяя, к примеру, оценить влияние интактного вестибулярного аппарата на целый мозг, а также ответить на вопрос: является ли вестибулярная афферентация всего лишь одним из видов чувствительности, пусть даже широко ассоциированным с другими, или она оказывает существенное влияние на организацию системной деятельности целого мозга?

С целью изучения особенностей интегративной деятельности мозга при указанных видах патологии проведено исследование межрегиональных корковых взаимодействий у больных с цервикальной дистонией (35 наблюдений), посттравматическим корсаковским синдромом (14 наблюдений), а также больных в вегетативном состоянии после тяжелых черепно-мозговых травм (16 наблюдений). Исследовалась динамика пространственной организации (ПО) ЭЭГ с применением функции когерентности, а также пространственные изменения амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ. Результаты сравнивались с данными, полученными у группы клинически здоровых испытуемых (11 человек).

Были выявлены исходно крайне разнообразные и полиморфные паттерны ПО ЭЭГ у больных с различными формами патологии, которые в процессе лечения претерпевали довольно сходные изменения в виде разрушения старой (патологической) структуры межкорковых взаимодействий и формирования новой, более приближенной к норме (группа здоровых) и более функционально эффективной. Эти изменения соответствовали положительной клинической динамике. Кроме того, была определена зависимость клинических проявлений и ПО ЭЭГ от преобладающего поражения того или иного полушария. Также у больных с различными видами патологии, в отличие от здоровых испытуемых, отмечено преобладание межкорковых взаимодействий в δ -диапазоне, что было интерпретировано как проявление феномена диссолюции, описанного Д. Х. Джексоном. Известно, что у новорожденного ребенка на ЭЭГ определяется исключительно δ -ритм. Согласно теории диссолюции, при патологии ЦНС происходит возврат к фило- и онтогенетически более ранним принципам ее функционирования. Эти факты дали основание предположить, что именно стриопаллидарную систему, имеющую мощный нейрональный субстрат и массивные связи с таламусом, следует рассматривать в качестве генератора δ -ритма. В свете теории диссолюции такое предположение вполне объясняет усиление межкорковых взаимодействий в δ -диапазоне у больных с экстрапирамидной патологией.

Было показано, что даже одностороннее снижение вестибулярной афферентации (ВА) приводит к радикальной, развернутой во вре-

мени, перестройке паттернов ПО ЭЭГ в обоих полушариях мозга, в большей степени затрагивая при этом области передних и задних ассоциативных зон. Эти факты могут свидетельствовать о двустороннем корковом представительстве вестибулярных проекций.

У больных в вегетативном состоянии в силу анатомических причин ВА становится резко доминирующим над остальными видом афферентации, организующим и обеспечивающим практически весь массив межкорковых взаимодействий, что и обуславливает глубокое искажение интегративной деятельности мозга.

Ранее полученные данные убеждают, что в патогенезе указанных групп заболеваний важную роль играет также феномен рассогласования афферентных потоков. Так при исследовании взаимоотношений вестибулярной и вибрационной чувствительности удалось обнаружить, что при экстрапирамидной патологии имеется функциональное преобладание вестибулярного афферентного входа над проприоцептивным. Это позволило сделать вывод о том, что в общей системе регуляции позы и мышечного тонуса ВА демонстрирует протопатический принцип функционирования, а проприоцептивная — эпикритический.

Обусловленное влиянием ТТХВД снижение объема и интенсивности ВА значительно облегчает восстановление согласованности других афферентных потоков, что ведет к оптимизации межафферентных взаимодействий и восстановлению функциональных систем, а в конечном счете — к существенному улучшению состояния больных.

Таким образом, правомерно рассматривать вестибулярную чувствительность как базовый вид афферентации, который оказывает организующее и управляющее влияние как на формирующиеся в фило- и онтогенезе новые виды афферентаций, так и на межафферентные взаимодействия. Можно также утверждать, что ВА играет ведущую роль в организации интегративной деятельности головного мозга, как в норме, так и при глубокой патологии.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ НЕЙРОГЛОБИНА В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ ПОСЛЕ ИШЕМИИ

Григорьев И. П.*, Гилерович Е. Г.*, Власов Т. Д.,
Коржевский Д. Э.***

**ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН;*

***ГБОУ СПб ГМУ им. И. П. Павлова Минздравоохранения РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия*

E-mail: iemmorphol@yandex.ru

Важная роль в окислительно-восстановительных и перекисных процессах в нервной системе принадлежит соединениям железа. В 2000 г. был открыт новый белок-переносчик кислорода—нейроглобин, специфический для нервной системы. Была продемонстрирована его причастность к изменениям нервной системы при патологических процессах и высказано предположение о его возможном нейропротективном действии (Jin K, Mao Y, Mao X. et al. Stroke. 2010. 41 (3): 557–559). Исходя из этого, нами проведено иммуногистохимическое исследование распределения нейроглобина в головном мозге крыс при экспериментальной ишемии мозга (эндоваскулярной окклюзии левой средней мозговой артерии в течение 30 мин с последующей реперфузией) (Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Байса А. Е., Власов Т. Д. Бюл. экспер. биол. 2009. 147 (2):217–219). При постановке иммуноцитохимической реакции были использованы первичные кроличьи антитела к нейроглобину (Sigma, США) и вторичные антитела из набора Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (QD430-ХАК) (BioGenex, США).

Установлено, что в мозге интактных крыс распределение нейроглобина было неравномерным. Наивысшая интенсивность иммунореактивности наблюдалась в поверхностных слоях всей коры, во всех слоях цингулярной, инсулярной и пириформной коры, в хвостатом ядре за исключением пучков проводящих волокон, в поверхностном слое перегородки, в сосудистом сплетении и эпендимной выстилке боковых желудочков. Наиболее низкой иммунореактивность была в проводящих путях: мозолистом теле, поясе, белом веществе хвостатого ядра, передней комиссуры. В клетках иммунореактивность

на нейроглобин проявлялась в цитоплазме нейронов и в отростках. Ядро было иммунонегативным, но ядрышко выделялось более интенсивной окраской при реакции на нейроглобин.

В эксперименте, в случаях наиболее сильного ишемического повреждения наблюдаются выраженные дегенеративные изменения в поражённом полушарии с резким уменьшением иммунореактивности на нейроглобин почти во всём полушарии за исключением цингулярной и прилежащего участка фронтальной коры, перегородки и базальных отделов переднего мозга. При меньшем объеме ишемического повреждения значительное снижение интенсивности иммунореактивности отмечается в хвостатом ядре за исключением его перивентрикулярного отдела и ядре ложа конечной полоски, особенно его постеромедиальной части. Увеличения интенсивности иммунореактивности в поражённом полушарии мозга не отмечено, что не подтверждает тезис о нейропротективном действии нейроглобина при ишемии.

Таким образом, после ишемии происходит уменьшение экспрессии нейроглобина в структурах мозга, для которых характерны явления постишемической нейродегенерации.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект 11-04-01693а).

БРАТЬЯ ВАВИЛОВЫ И БРАТЬЯ ОРБЕЛИ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ И.А. ОРБЕЛИ И Н.И. ВАВИЛОВА)

Григорьян Н. А.

*Институт истории естествознания и техники им. С. И. Вавилова
РАН, г. Москва*

В истории науки и культуры известны имена ученых-братьев: Александра и Владимира Ковалевских; Александра и Василия Данилевских; Ляпуновых: математика Александра и слависта Бориса; Филатовых: педиатра Нила, офтальмолога Владимира, эмбриолога Дмитрия; физиков: Абрама Алиханова и Артема Алиханяна. В этом ряду значительное место принадлежит братьям Вавиловым—Николаю и Сергею, а также братьям Орбели—Рубену, Леону и Иосифу.

Деловые, творческие и лично дружеские отношения их складывались в 30–40-е годы XX в.

Братья Орбели и братья Вавиловы развивали различные области и направления науки: физиология растений и физиология животных, физика и физико-математические науки, почвоведение, растениеводство, земледелие, генетика, иммунитет, центры происхождения культурных растений, археология, подводное плавание, медико-биологические науки, медицина и здравоохранение, востоковедение, история и теория искусств, исследования в области военного труда и обороны страны.

Но у них было единое мировоззрение по общим проблемам науки и образования, их организации, научного просвещения, а главное—деловое и нравственное решение проблем науки без участия политики.

Это было одновременно счастливое время—именно в эти годы протекала деятельность отечественной биологической элиты: И. П. Павлова и Н. К. Кольцова, Д. Н. Прянишникова и И. И. Шмальгаузена, А. А. Заварзина и С. Н. Давиденкова, В. И. Вернадского и В. Н. Сукачева, Л. В. Крушинского и Д. Д. Ромашова.

Организаторы и проводники политических акций против двух фундаментальных наук биологии—генетики (1948) и физиологии (1950)—Ю. А. Жданов, К. М. Быков, А. Г. Иванов-Смоленский, Т. Д. Лысенко, Э. Ш. Айрапетьянц, И. И. Презент сознательно и целенаправленно исказили ситуацию в биологии, осуществили недопустимое вмешательство политики в науку—разделив единую науку на буржуазную и советскую. Исказили взгляды Павлова на генетику, его творческое и дружеское взаимодействие с Н. К. Кольцовым, содержание статьи Павлова «Об одном важном долге современного врача» (1935), направленную на защиту генетики и настоятельную необходимость знания законов классической генетики для повседневной деятельности врача в клинике. Именно под влиянием Кольцова в Колтушах было основано новое направление—изучение генетики высшей нервной деятельности, а перед зданием основного корпуса поставлен бюст основателя классической генетики Г. Менделя.

Будучи первым академиком-секретарем ОБН АН СССР Л. А. Орбели на протяжении почти 10 лет (1939–1948) проводил линию Павлова в области генетики высшей нервной деятельности.

Несомненный интерес представляют взаимоотношения Орбели с Н. И. Вавиловым. До последнего времени эта тема в литературе практически не освещалась. Лишь спустя почти 50 лет в 1989 г. была опубликована стенограмма заседания Отделения биологических наук АН СССР 16 января 1940 г., на котором с отчетом о деятельности возглавляемого им Института генетики АН СССР выступил Н. И. Вавилов, а председательствовал Л. А. Орбели. К этому времени атмосфера вокруг генетики и Вавилова до крайности была обострена. После известной «дискуссии» 1939 г., в ходе которой генетика была объявлена лженаукой, поддержка генетики Орбели явилась поистине гражданским подвигом.

Читатель может убедиться в этом, ознакомившись с полным текстом стенограммы заседания. Приведем наиболее красноречивые выдержки из заключительного слова Орбели. «Я лично считаю положительной чертой работы института, что в отношении практического внедрения соблюдается известная осторожность, что нет спешки, которая часто приводит к роковым последствиям. Ведь речь идет о сельском хозяйстве огромной страны» (Вавиловское наследие в современной биологии. М. Наука. 1989. с. 353). Отметив, что институт разрабатывает основные фундаментальные проблемы генетики и теории селекции, Орбели призвал Президиум АН оказать Вавилову «максимальную помощь». Необходимо создать новый журнал по генетике, специальные лаборатории в Москве и на периферии с тем, чтобы можно было на практике проверить полученные в лаборатории результаты.

Особенно важно то обстоятельство, что значительная часть своего заключительного слова Орбели посвятил защите Вавилова от нападок Лысенко. «У меня создалось впечатление, что эта критика принимает не полезный, а вредный характер. За весь сегодняшний день никакого нового правильного делового совета я не слышал. Такая критика может перейти в помеху, потому что ею можно какой угодно силы и устойчивости человека или какой угодно силы и устойчивости коллектив привести в состояние расхлябленности. И это уже не помощь, а попытка развенчать работу. Каждое критическое замечание должно делаться с учетом того, чтобы не помешать дальнейшей работе института» (там же, с.354). На реплику Лысенко, что институт

должен заниматься мичуринским учением, что никакого гена нет, что нужно скорей изжить менделизм и морганизм, Орбели заявил: в интересах науки необходимо продолжать работы по генетике. Это замечание Лысенко воспринял как «зажим критики», на что Орбели парировал следующим образом: «... Я этих упреков не боюсь, и говорю, что критиковать нужно, но в тех формах и направлениях, которые могут принести пользу работе, и на том уровне, который соответствует уровню работы института. Речь идет не о зажиме критики, а о том, чтобы критикой не расхляблять работу института» (там же, с. 355).

Это было последнее заседание, на котором деятельность института и его руководителя получила одобрение. Поддержка Вавилова тем более значительна, что оказывалась она на фоне всеобщей враждебности и политических обвинений. «Вестник АН СССР» из номера в номер писал об Институте генетики как примере «раболепия перед реакционными антидарвиновскими идеями западной науки, как центра реакционных тенденций в генетике» (Вестник АН СССР, 1938, № 7–8, с. 123). «... Где не развернута борьба с классово враждебными антидарвинистскими установками на биологическом фронте, не установлено четкой позиции к спорным теоретическим установкам в области генетической науки, неувязанности работы института с задачами социалистического строительства» (Вестник архивов, там же, с. 123).

Учитель Н. И. Вавилова академик Д. Н. Прянишников считал, что ничего общего нет в установках Мичурина и Лысенко, что Вавилов и Орбели позорят АН тем, что терпят в ней такого члена, как Лысенко. И это происходило на фоне, когда в СССР развивалось новое, перспективное направление—эволюционная генетика.

«Исполняя Ваше поручение,—писал А. А. Заварзин Л. Орбели 15 марта 1945 г. из Томска,—считаю своим долгом дать следующий отзыв на заявление профессора Д. Д. Ромашова (ученик Кольцова), Вами мне присланное. «Необходимость работ по эволюционной генетике действительно очень велика. Создание этого направления является заслугой нашей отечественной науки. Это было сделано в работах последних 10–15 лет, проведенных Четвериковым, Ромашовым, Дубининым. Эти работы получили серьезный отклик и полное признание в науке Америки, Англии и других стран. И сейчас

крупные генетические школы этих стран разрабатывают идеи и методы русских генетиков в области эволюции популяции. К сожалению, обстоятельства сложились так, что наши отечественные начинатели дарвиновского экспериментального направления в генетике сейчас не могут в полной мере развивать столь многообещающее и уже столь давнего направление в науке. Это приводит к тому, что наука постепенно теряет руководящее положение в этой области знания, переходящее к американцам. При этом кадры, работавшие в этой области, высоко квалифицированы и, конечно, если предоставить им необходимые условия для эксперимент. работы, то они опять внесут серьезный вклад в эксперимент. и теоретическое развитие эволюционной генетики» (Н. А. Григорьян, Академик Л. А. Орбели и его окружение (Новые архивные материалы. Вестник РАН, 1992. № 15. с. 125). Как не вспомнить Клода Бернара. «Наука развивается двумя путями,— писал он— 1) новыми идеями и открытиями и 2) могуществом больших средств к развитию идей. Однако новые идеи и открытия подобны зернам: недостаточно родить и посеять,— требуется еще воспитать и развивать их научным уходом, без этого они умирают или эмигрируют и тогда можно видеть как они процветают и дают плоды на плодородной почве, которую они нашли далеко от той страны, в которой они родились» (К. Бернар. Очерки и экспериментальной физиологии, пер. с франц. М., Медгиз, 1937, с.20). Новые идеи и открытия, научные школы в России всегда были. Могуществом больших средств к их развитию располагал только Павлов благодаря Постановлению Совнаркома 24 января 1921 г. за подписью Ленина. Академик Г. А. Надсон писал, что Павлов располагал такими средствами, каких не имел ни один ученый в мире. (Вестник АН СССР, 1936, № 13).

В поддержку Л. А. Орбели выступил президент Лондонского Королевского общества Генри Дейл. В письме от 27 ноября 1948 г. Президенту АН СССР С. И. Вавилову он писал: «Мой старый друг, уважаемый академик Орбели снят с поста Отделения за то, что не сумел предвидеть Ваши постановления, ограничивающие всю исследовательскую и преподавательскую работу в области генетики в СССР, подчиняя ее этой политически навязанной ортодоксии. С тех пор как Галилей угрозами был принужден к своему историческому отречению, было много

попыток подавить или исказить научную истину в интересах той или иной чуждой науке веры, но ни одна из этих попыток не имела длительного успеха. Последним потерпел в этом неудачу Гитлер.

Считая, господин Президент, что Вы и Ваши коллеги действуют под аналогичным принуждением, я могу лишь выразить Вам свое сочувствие.

С глубоким сожалением я должен просить Вас исключить меня из числа почетных членов Вашей Академии. Уважающий Вас Генри Дэйл». (Британский Союзник, 12 декабря 1948 г.).

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ НООТРОПНЫМ ПРЕПАРАТОМ

Громова Д. С., Айдарова А. В.

НОУ ВПО Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ»,

г. Самара, Россия.

E-mail: grmvadarja@rambler.ru

Алкоголизм с каждым годом становится всё более значимой не только социальной, но и медико-биологической проблемой. Целью нашей работы стало не только изучение особенностей психоэмоционального статуса животных в условиях развития алкогольной зависимости, но и поиск средства, способного корректировать развивающиеся нарушения.

Исследование проводилось на половозрелых нелинейных крысах самцах. Формировали две группы животных, одна из которых была контрольная, вторая — экспериментальная. В течение 21 дня животные обеих групп получали вместо воды 20% раствор этанола. Животным экспериментальной группы кроме раствора этанола ежедневно интраназально вводили ноотропный препарат «Семакс». Тестирование животных проводили еженедельно с использованием стандартной методики «Открытое поле».

Полученные данные показывают, что при хроническом употреблении этанола резко снижается уровень исследовательской актив-

ности в контрольной группе, в то время как у животных, получавших препарат на фоне алкогольного стресса, уровень исследовательского поведения остаётся стабильным. Кроме того, в экспериментальной группе еженедельно возрастает количество груминговых реакций, что свидетельствует о снижении уровня тревожности и психоэмоциональной напряжённости в условиях тестовой площадки. В структуре поведенческого акта у животных контрольной группы наблюдались длительные замирания в отдельных квадратах поля, время которых увеличивалось на каждой неделе эксперимента, что также является проявлением тревожно-фобического состояния грызунов. У животных экспериментальной группы на фоне приёма препарата данный тип поведения отмечен не был.

Таким образом, на основе нашего исследования можно сделать вывод, что ноотропные препарат «Семакс» может применяться не только по своему прямому показанию (черепно-мозговые травмы, постнаркозные состояния, заболевания зрительного нерва), но и с целью восстановления психических и когнитивных функций у людей, подверженных чрезмерному употреблению алкоголя.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ В СПЕРМАТОЗОИДАХ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ПОДВИЖНОСТЬЮ

Грязнов А. Ю.¹, Деркач К. В.², Шпаков А. О.²

¹ГУЗ «Женская консультация № 44» Пушкинского района,
Центр планирования семьи;
²ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: libra19831010@mail.ru

Изучение молекулярных механизмов, участвующих в регуляции созревания сперматозоидов и их капацитации является актуальной проблемой репродуктивной медицины. В процессе капацитации сперматозоиды становятся гиперподвижными, приобретают способность к хемотаксису и акросомальной реакции, что необходимо для их направленного движения по женскому половому тракту и опло-

дотворения яйцеклетки. Ключевую роль в контроле созревания сперматозоидов и капацитации играют гормоны и вещества негормональной природы, регулирующие цитозольные и мембранно-связанные формы аденилатциклазы (АЦ). Однако молекулярные механизмы их влияния на АЦ в эякулированных сперматозоидах (СЭ) исследованы недостаточно. Цель работы состояла в функциональной характеристике бикарбонат-чувствительной цитозольной АЦ и гормоночувствительной мембраносвязанной АЦ, которая сопряжена с рецепторами серпантинного типа и гетеротримерными G-белками стимулирующего или ингибирующего типа (G_s и G_i), во фракциях СЭ с различной подвижностью, полученных от доноров-добровольцев. Показано, что при повышении доли подвижных СЭ от 13 до 93 млн/мл базальная активность АЦ повышается от 11.4 ± 0.8 до 29.9 ± 1.1 пмоль цАМФ/мин на мг белка. Во фракциях с высокой подвижностью СЭ увеличивается прирост активности АЦ над ее базальным уровнем при действии активаторов цитозольных АЦ— NaHCO_3 (50 мМ) и Mn^{2+} (5 мМ), что хорошо согласуется с данными об определяющей роли этих форм АЦ в контроле подвижности сперматозоидов. В то же время, чувствительность мембраносвязанных АЦ к негормональным регуляторам (гуаниновые нуклеотиды, форсколин) и к гормонам, действующим через G_s - (изопротеренол, норадреналин) и G_i -белки (норадреналин, серотонин), напротив, была повышена во фракциях с низкой подвижностью СЭ, а при увеличении доли подвижных СЭ в значительной степени снижалась. Таким образом, впервые показано, что во фракциях с низкой долей подвижных сперматозоидов чувствительность мембраносвязанных АЦ к гормонам, действующим через G_s - и G_i -белки, существенно повышена. В то же время базальная активность АЦ и ее регуляция NaHCO_3 и Mn^{2+} выше у высокоподвижных сперматозоидов, что может быть связано с повышением в них активности цитозольных АЦ. Снижение подвижности СЭ обычно связывают с нарушениями или незавершенностью процессов их дифференцирования, развития и созревания. Полученные нами результаты будут способствовать разработке новых подходов для гормональной коррекции функционального состояния СЭ, направленных на ускорение их созревания и повышение фертильности.

ПОДВОДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ ЧАСТИ ЧЁРНОГО МОРЯ: СОЧЕТАНИЕ МЕТОДОВ ГИДРОАРХЕОЛОГИИ И БИОГЕОХИМИИ

Гулин М. Б., Иванова Е. А., Коваленко М. В.

*Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского, НАН Украины,
г. Севастополь, Автономная Республика Крым. E-mail: m_gulin@mail.ru*

Цель настоящей работы состояла в том, чтобы впервые обследовать с использованием подводных обитаемых аппаратов (ПОА) затопленное морем реликтовое устье реки Днепр—Днепровский подводный каньон, включая возможные следы древних ландшафтов и людских поселений неолита в его окрестностях.

Работы проводились с борта подводной лаборатории «Бентос-300» и ПОА «Jago». Исследовано дно до глубин 400 м.

В Днепровском каньоне на поверхности дна, особенно в местах оползней на склонах, обнаружены плотные скопления фрагментов метаморфизированной древесины—остатков реликтовых пойменных лесов. Оказалось, что минерализация бактериями этих захоронений органического вещества привела к формированию в Каньоне обширного поля выделений струйного метана со дна в водную толщу моря. Другие микроорганизмы—метанотрофы образуют на дне многочисленные кораллоподобные макроколонии. Проведены специальные биогеохимические и эколого-физиологические исследования данных биоформ. Макроколонии состоят из 3-х слоёв. Средний слой таких губкоподобных образований—это зона локализации метанокисляющих архей (эвриархеот), а наружный и внутренние слои—области интенсивной бактериальной сульфатредукции. Обе группы микроорганизмов находятся в симбиотической (синтрофной) взаимосвязи. Наибольшее содержание как органических, так и неорганических веществ обнаружено во внешнем и внутреннем слоях макроколоний, имеющих чёрную окраску. Средний слой, кремового цвета, имеет менее плотную желеобразную консистенцию. Измерения показали, что плотность живого вещества в макроколониях составляет с средним $1,19 \pm 0,07$ г/см³. С использованием анализа подводных видеоматериалов на базе методов 3х-мерной видеографики выполнены оценки общей биомассы бактериобентоса на участках высачи-

ваний биометана в Днепровском подводном каньоне. Установлено, что в отдельных местах биомасса живого вещества макроколоний может достигать 20 кг/м², что позволяет отнести палео-дельту Днепра, расположенную на современном шельфе Чёрного моря, к месту наибольшего скопления микробной жизни на планете. Обнаруженная связь времён побуждает продолжить подводные изыскания в Каньоне, главным образом, с антропоцентрической направленностью.

ВЛИЯНИЕ D-ГЛЮКОЗЫ И ЦИКЛИЧЕСКОГО АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТА НА ФЕРМЕНТЫ С ЦИКЛАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СВОБОДНОЖИВУЩЕЙ ИНFUЗОРИИ TETRAHYMENA PYRIFORMIS

Деркач К. В.¹, Успенская З. И.², Шпаков А. О.¹

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

²ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: derkatch_k@list.ru

Ключевую роль в регуляции жизненно важных процессов у одноклеточных организмов играют ферменты с циклазной активностью—аденилатциклаза (АЦ) и гуанилатциклаза (ГЦ), катализирующие синтез вторичных посредников цАМФ и цГМФ, через посредство которых осуществляется контроль генной экспрессии, роста, метаболизма, подвижности, хемотаксиса. Активность ферментов-циклаз у одноклеточных регулируется множеством внеклеточных сигналов—гормонами, ростовыми факторами, сахарами, нуклеотидами, аминокислотами. Ранее нами и другими авторами было показано, что некоторые гормоны и ростовые факторы позвоночных животных влияют на хемосигнальные системы свободноживущей инфузории *Tetrahymena pyriformis*. В то же время, данные о регуляции АЦ и ГЦ природными веществами и метаболитами, с которыми инфузории постоянно контактируют в процессе жизнедеятельности и которые влияют на их пищевое поведение и подвижность, в настоящее время отсутствуют. Цель работы состояла в изучении чувстви-

тельности АЦ и ГЦ *T. rugiformis* к D-глюкозе и цАМФ. Показано, что D-глюкоза (10^{-5} – 10^{-3} М) стимулирует активность обеих циклаз инфузории. Значения EC_{50} для АЦ и ГЦ эффектов глюкозы составили 16 и 9.3 мкМ. В присутствии сурамина (10^{-5} М), селективного блокатора гетеротримерных G-белков, АЦ и ГЦ эффекты глюкозы (10^{-4} М) снижались на 42 и 29%. Это указывает на то, что глюкоза стимулирует ферменты-циклазы *T. rugiformis* через сигнальные каскады, как зависимые от G-белков, так и независимые от них. Структурно родственные глюкозе моносахариды (D-манноза, D-галактоза) не влияли на активность циклаз. Стимулирующий АЦ эффект цАМФ выявлялся в сравнительно низкой концентрации 10^{-9} М, достигал максимума в концентрации 10^{-6} М и при дальнейшем повышении концентрации цАМФ снижался. Стимулирующее действие цАМФ на ГЦ выявлялось в концентрации 10^{-7} М и достигало максимума в концентрации 10^{-4} – 10^{-3} М. Значения EC_{50} для АЦ и ГЦ эффектов цАМФ составили 38 нМ и 4.8 мкМ. Сурамин снижал АЦ и ГЦ эффекты цАМФ (10^{-4} М) на 77 и 69%, что свидетельствует об участии G-белков в стимуляции цАМФ активности циклаз *T. rugiformis*. Действие цАМФ было специфичным, поскольку структурно близкие ему АМФ и аденозин существенно не влияли на АЦ и ГЦ. Обнаружено также, что [$6-^{14}C$] глюкоза специфически связывается с инфузориями *T. rugiformis* со значениями K_D и V_{max} 43 нМ и 7.53 фмоль глюкозы на 100 000 клеток, в то время как [$8-^3H$] цАМФ— со значениями K_D и V_{max} 19 нМ и 4.46 фмоль цАМФ на 100 000 клеток. Таким образом, нами впервые установлено, что глюкоза и цАМФ в микромолярных концентрациях стимулируют активность ферментов-циклаз инфузории *T. rugiformis*, а АЦ эффект цАМФ выявляется в наномолярных концентрациях. Показано, что глюкоза и цАМФ специфически связываются с клетками *T. rugiformis* в условиях *in vivo*, что является пусковым механизмом для активации ими ферментов с циклазной активностью.

Работа поддержана РФФИ (проект № 09–04–00692).

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ НА СТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Дубровская Н. М., Алексеева О. С., Журавин И. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ndub@iephb.ru*

Цель настоящей работы заключалась в изучении особенностей развития врожденного и приобретенного поведения в онтогенезе крыс в условиях их нормального и нарушенного эмбриогенеза. Используя онтогенетический и экспериментально-клинический методы эволюционной физиологии, сформулированные и разработанные Л. А. Орбели, мы исследовали физиологическое развитие, двигательную активность и когнитивные функции крыс, перенесших острую нормобарическую гипоксическую гипоксию (3 ч при концентрации O_2 7%) на разных стадиях эмбриогенеза (Е 14 или Е 18). Обнаружено, что пренатальная гипоксия приводит к задержке физиологического развития и становления двигательного поведения в 1-й месяц постнатального онтогенеза. Эти изменения в большей степени проявляются у крыс, перенесших гипоксию на 14-е сутки внутриутробного развития, и нивелируются с возрастом. У молодых (3–4 недели) и взрослых крыс (3–4 месяца), вне зависимости от срока воздействия гипоксии (Е 14 или Е 18), ухудшается способность к обучению инструментальному пищедобывающему рефлексу, нарушаются долговременная и кратковременная память в тесте «Распознавание новых объектов» и «Двухуровневый радиальный лабиринт». Можно полагать, что воздействие патогенного фактора в период преимущественной генерации и миграции нейробластов (Е 14) влияет как на физиологическое развитие и становление двигательного поведения животных, так на реализацию когнитивных функций мозга, в то время как период, когда в мозге преобладают процессы созревания и дифференцировки (Е 18), меняет возможность реализации когнитивных функций.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект 10–04–001156), Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

ВЛИЯНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЦНС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Зубарева О. Е., Клименко В. М.

ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: ZubarevaOE@mail.ru

Провоспалительные цитокины интерлейкины-1бета,—6 (ИЛ-1бета, ИЛ-6) и фактор некроза опухолей α (ФНО α), открытые как медиаторы межклеточных взаимодействий в иммунной системе, на сегодняшний день рассматриваются в качестве основных посредников нейроиммунных взаимодействий. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови и мозге возникает при многих патологических состояниях (инфекционных и вирусных заболеваниях, травмах и др.) и приводит к развитию центральных компонентов продромального синдрома: повышению температуры тела, снижению психомоторной активности, подавлению пищевой и половой мотивации, медленноволновому сну и др. Получены данные о действии провоспалительных цитокинов на мозговые механизмы нейропластичности, обучения и памяти.

В последние годы появились данные о том, что на ранних этапах развития нервной системы ИЛ-1бета, ИЛ-6 и ФНО α могут играть в мозге особую, отличную от взрослых, роль. Предполагается, что в незначительных количествах они нужны для нормального формирования клеток ЦНС. Напротив, существенное повышение их содержания в крови и мозге, имеющее место при различных видах пре- и перинатальной патологии (ишемии, родовых травмах, инфекционных заболеваниях), может приводить к нарушению нормального развития мозга. При этом наибольшее повреждающее действие на формирующиеся клетки мозга провоспалительные цитокины, вероятно, оказывают в конкретные «критические» периоды развития. В частности, проведенные нами исследования доказали, что умеренное повышение уровня ИЛ-1бета в течение 3-й, но не 1-й недели жизни приводит к отдаленным (выявляемым у взрослых животных), изменениям различных видов долговременной памяти.

Третья неделя жизни у крыс— это важный период для формирования дофаминергической и глутаматергической систем мозга. Нами показано, что введение ИЛ-1 бета в течение 3-й недели жизни приводит к резкому усилению продукции мРНК субъединиц NMDA-глутаматных рецепторов (NR1, NR2A-D), а также долговременным (выявляемым у взрослых животных) нарушениям продукции отдельных типов дофаминовых рецепторов в клетках гиппокампа и фронтальной коры. У взрослых крыс, которым вводили ИЛ-1бета в течение 3 недели жизни, в фоне (без когнитивной нагрузки) отмечается пониженное содержание уровня дофамина и его метаболита DOPAC во фронтальной коре. В условиях когнитивной нагрузки (при выработке условного рефлекса активного избегания) экспериментальные крысы отличаются более высоким уровнем метаболизма дофамина во фронтальной коре.

Еще одним механизмом долговременных нарушений поведения, вызываемых повышением уровня ИЛ-1 бета в раннем возрасте, может быть выявленное нами в клетках гиппокампа снижение продукции мРНК FGF2 и TIMP1— белков, вовлеченных в регуляцию процессов обучения и памяти.

Нарушения, вызываемые повышением уровня ИЛ-1 бета в раннем постнатальном онтогенезе, могут лежать в основе отдельных симптомов, характерных для синдрома дефицита внимания и шизофрении.

ЗНАЧЕНИЕ МОДУЛЬНОСТИ В ЭВОЛЮЦИИ БЕЛКОВ

Иванова В. П.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: valet@iephb.ru*

Мультидоменные белки, как правило, содержат множественные копии структурных доменов одного типа. Такое построение белков связано с тандемными дупликациями генных сегментов внутри гена. В геноме млекопитающих кроме внутренних дупликаций происходили дупликации генов, уже содержащих повторы. Быстрая экспансия

повторов у эукариот объясняется тандемной дубликацией единиц, содержащих несколько повторяющихся доменов. Большинство мультидоменных белков содержит несколько доменов различного типа. В этом случае эволюция генов достигается слиянием генов или перемещением определенных сегментов различных генов, кодирующих те или иные специфические белковые домены, с образованием новых композитных генов, определяющих иную функциональность нового белка.

Увеличение размера генома у многоклеточных животных шло параллельно с уменьшением компактности генома и увеличением в нем количества и размера интронов. Наличие интронных нуклеотидных последовательностей увеличило скорость генных перестроек внутри генома и сыграло решающую роль в создании новых генов внеклеточных мультидоменных белков. Установлено, что для дубликации экзонов и их вставок в геном пригодны только симметричные нуклеотидные модули, т. е. модули, фланкированные интронами одной фазы. Большинство модулей, используемых для построения внеклеточных мультидоменных белков, относятся к модулям класса 1–1, т. е. оба интрона, фланкирующие экзонный модуль, относятся к фазе 1. Наиболее четкая корреляция между доменной организацией белка и экзон-интронной структурой гена отмечена для генов, кодирующих так называемые «молодые» белки позвоночных животных (например, белки каскада свертывания крови, селектины, фибронектины, тенасцины и др.). У более древних мультидоменных белков многоклеточных животных нет столь четкой корреляции между структурой гена и доменной структурой белка. В ряде случаев межмодульные интронные участки в генах отсутствуют (например, у наиболее древнего представителя внеклеточного матрикса — ламинина), что может быть связано с частичной утратой в генах исходных интронов фазы 1 в ходе эволюции. Исчезновение интронов, фланкирующих экзоны, ведет к утрате способности к дальнейшей межмодульной эволюции генов, т. е. происходит стабилизация доменной структуры белка. Гены, у которых межмодульные интроны остаются, сохраняют свою пластичность и способность участвовать в дополнительных межмодульных перестройках. Таким образом, в ходе эволюции осуществляется контроль степени компактности генома посредством регуляции

размера и частоты встречаемости интронных зон. Менее компактный геном способствует рекомбинации интронов и перемещению экзонов, тем самым обеспечивая ускорение процессов конструирования новых многомодульных белков из уже имеющихся в геноме модулей.

ДВА ТИПА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА ПРИ МОТОРНОЙ АЛАЛИИ

Кац Е. Э., Цицерошин М. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН;
НОУ Институт специальной педагогики и психологии,
г. Санкт-Петербург*

Моторная (экспрессивная) алалия представляет собой одно из самых тяжелых нарушений речи у детей. На современном этапе изучения этой формы патологии речи достаточно подробно освещены вопросы этиологии, речевой и неречевой симптоматики алалии, однако остается актуальным вопрос о нейрофизиологических механизмах, лежащих в ее основе. Согласно современным представлениям мозговая организация речевой функции носит дистрибутивный и системный характер. Учитывая сложность симптоматики моторной алалии, следует ожидать, что данная форма речевой патологии может являться следствием нарушения системной организации межкортикальных взаимодействий.

В настоящем исследовании был проведен многопараметрический анализ ЭЭГ у детей 5–6 лет с моторной алалией (16 человек). Дети с патологией речи были отобраны по данным неврологического и логопедического обследования в коррекционных детских садах. Контрольная группа была составлена из клинически здоровых детей соответствующего возраста (21 человек).

Регистрация ЭЭГ у детей с алалией и у детей контрольной группы проводилась на 24-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Диана» с непосредственным вводом в РС «Pentium-166» с частотой квантования по каждому из каналов 185 в секунду. Применяли 20 монополярных отведений. 16 электродов располагали согласно международной схеме 10–20. Для более тщательного анализа роли

височных областей в осуществлении речевой функции использовали 4 дополнительных электрода в передне-височной области, а также в зонах перекрытия височной теменной и затылочной областей.

В последовательных эпохах анализа ЭЭГ вычисляли матрицы коэффициентов кросскорреляции (КК) между ЭЭГ от всех отведений попарно. Для обеспечения статистической достоверности результатов у каждого испытуемого производили обработку от 15 до 40 эпох анализа по 4 секунды. Поэлементные значения зарегистрированных корреляционных матриц многоканальной ЭЭГ подвергали усреднению как у каждого из испытуемых, так и в пределах группы. Вычисляли матрицы средних значений КК ЭЭГ, матрицы дисперсий КК ЭЭГ и интервалы достоверности средних значений КК ЭЭГ по критерию Стьюдента при $p \leq 0.001$. При всех операциях с коэффициентами корреляции применяли z-преобразование Фишера. Для оценки изменений в пространственной организации ЭЭГ, выявляемых при речевой патологии, производили количественное сопоставление матриц средних значений КК ЭЭГ, соответствующих группе детей с речевыми нарушениями, и матриц, соответствующих контрольной группе детей. Это производили с помощью операции поэлементного вычитания числовых значений элементов матриц КК ЭЭГ, усредненных в пределах контрольной группы, из числовых значений элементов матриц, соответствующих группе детей с алалией. Таким образом, формировали разностные матрицы КК ЭЭГ, элементы которых отражали изменения пространственной организации ЭЭГ, выявляющиеся при речевой патологии. В каждой ячейке разностных матриц оценивали достоверность изменений КК ЭЭГ по критерию t Стьюдента (при $p \leq 0.001$) по отношению к значениям КК ЭЭГ в контрольной группе. Также использовался когерентный анализ ЭЭГ в 4 диапазонах частот.

Проведенные исследования показали, что в группе детей с алалией 5–6 лет по результатам пространственно-временного анализа ЭЭГ было выделено две подгруппы, пациенты в которых различались по характеру наблюдаемых изменений в левом и правом полушариях мозга.

У детей с алалией первой подгруппы (9 человек) выявляется максимальное ослабление (по отношению к данным в контрольной

группе) как внутрислоушарных, так и межполушарных связей ЭЭГ височных и ниже-лобных отделов левого полушария. Наибольшее снижение дистантного взаимодействия (-0.20) было характерно для внутрислоушарных связей активности задне-височной области (зона Вернике) с биопотенциалами передне- и средне-височных отделов левого полушария. Несколько менее выраженное ослабление статистических связей активности данной области (до -0.17) отмечалось с биоэлектрической активностью фронтальных и центральных отделов также левого полушария. Подчеркнем, что у детей данной подгруппы выявляется также и достоверное ослабление (-0.14 , при $p=0.001$) дистантного взаимодействия между активностью зоны Вернике (Т 5) и активностью зоны Брока (F7). Существенно, что в правом полушарии у детей этой подгруппы отмечалось увеличение по сравнению с данными в контрольной группе системного взаимодействия между биопотенциалами корковых полей. В основном превышение нормативного уровня статистических связей ЭЭГ было характерно для внутри- и межполушарных связей ЭЭГ височных, затылочных, теменных и ниже-лобных отделов. Изменения когерентных связей ЭЭГ носили сходный характер.

У детей с моторной алалией второй подгруппы (7 человек) в правом и в левом полушариях наблюдались обратные направленные изменения структуры межрегионального взаимодействия биопотенциалов коры. Снижение корреляционных связей ЭЭГ у детей этой подгруппы отмечалось преимущественно для отделов коры правого полушария. В наибольшей степени понижались связи между биопотенциалами зон коры в пределах височной доли правого полушария. Наряду с этим было отмечено понижение внутри- и межполушарных связей ЭЭГ лобных отделов обоих полушарий, а также зоны ТРО и затылочной области правого полушария. При этом в левом полушарии, в свою очередь, выявлялось повышение статистических связей ЭЭГ с максимальными значениями для внутри- и межполушарных связей потенциалов височных, ниже-лобных и теменных отделов, а также зоны ТРО. Те же тенденции прослеживались и при анализе изменений когерентных связей ЭЭГ.

Таким образом, данные, полученные в настоящей работе, позволяют полагать, что при моторной алалии могут выявляться разные

варианты патогенеза с различной латерализацией нарушений межрегиональных взаимодействий биопотенциалов мозга. В первом случае выявляемые нарушения системного взаимодействия нервных центров левого полушария, включая зоны Брока и Вернике, очевидно, могут приводить к снижению потенциальной способности мозга ребенка к овладению языковыми операциями, обеспечивающими процесс порождения речевого высказывания.

Во втором случае, нарушения межрегионального взаимодействия потенциалов были характерны преимущественно для отделов коры правого полушария, особенно височных, ниже-лобных и зон ТРО. При этом в левом полушарии наблюдалось значимое усиление дистантных связей ЭЭГ. С учетом большего участия правого полушария в реализации речевых функций у детей этого возраста, чем у взрослых, допустимо предположение, что такого рода нарушения могут оказывать отрицательное влияние на системную организацию деятельности мозга, что может проявляться в недоразвитии речевой функции. Однако, нельзя также исключить, что в развитии этого варианта формирования речевого расстройства особую роль может играть длительное устойчивое, первоначально компенсаторное, превышение нормативного уровня дистантных связей ЭЭГ зоны ТРО, височных, теменных и фронтальных отделов коры левого полушария, включая зоны Брока и Вернике, приводящее к повышенной «ригидности» системных взаимодействий этих отделов, важных для реализации речевой функции.

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ БЛОКАТОРОВ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СУДОРОГИ, ВЫЗВАННЫЕ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОМ, У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР И ЛИНИИ КРУШИНСКОГО- МОЛОДКИНОЙ

**Ким К. Х., Зайцев А. В., Лаврентьева В. В., Жабко Е. П.,
Ватаев С. И., Лукомская Н. Я., Магазаник Л. Г.**

*Учреждение Российской академии наук Институт эволюционной
физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: levmagazanik100@gmail.com*

Одним из основных подходов к исследованию патогенеза эпилепсии и поискам противосудорожных лекарств являются экспериментальные модели судорожных состояний, вызываемых у животных. Множественность нозологических форм эпилепсии человека диктует необходимость использования и сопоставления разнообразных судорожных моделей. Результаты таких исследований способствуют поиску новых эффективных противосудорожных лекарственных средств. В качестве основы нами была избрана модель судорог, вызываемых введением пентилентетразола. Механизм его действия состоит в ослаблении ГАМКергической тормозной синаптической передачи, что усиливает проявления возбуждающего действия глутамата.. Эта модель наиболее близка по механизмам патогенеза к некоторым формам эпилептогенеза у человека (генерализованные абсенсы и миоклонические судороги). В проведенных исследованиях сравнивалась неврологическая картина действия пентилентетразола на крыс стандартной лабораторной линии Вистар и крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), которые обладают генетически обусловленной повышенной аудиогенной судорожной готовностью и отвечают на звуковой стимул клонико-тоническим судорожным припадком, напоминающим приступ эпилепсии человека. Целью настоящего исследования было выяснение вклада генетически обусловленной аудиогенной судорожной готовности и оценка способности блокаторов глутаматных рецепторов NMDA типа мемантина

и 1-фенилциклогексиламина (ИЭМ-1921) предупреждать действие пентилентетразола на крыс линии КМ. Показано, что присущая крысам КМ высокая судорожная готовность значительно усиливает тяжесть судорожных припадков, вызываемых внутривентрикулярным введением пентилентетразола. Оценивали влияние на латентный период начального двигательного возбуждения, проявление миоклонических судорог разной степени интенсивности и тонических судорог с экстензией конечностей и хвоста. Судорожная реакция у крыс КМ наступала быстрее и была выражена достоверно сильнее. У большей части крыс КМ по сравнению с крысами Вистар наблюдались «тяжелые» фазы припадка (4 и 5 баллов) с появлением генерализованных клонико-тонических судорог, что увеличивало гибель животных в 2.1 раза (32% крыс Вистар и 68% крыс КМ). Оба блокатора ионотропных глутаматных рецепторов при внутримышечном введении 5 мг/кг (молекулярные веса препаратов практически совпадают) за 30 мин до внутривентрикулярного введения пентилентетразола продемонстрировали способность ослаблять судорожную реакцию. При этом профилактическое действие ИЭМ-1921 было более выраженным. ИЭМ-1921 уменьшал среднюю интенсивность судорожного припадка на 2 балла по 5-балльной шкале, а общую длительность генерализованного припадка снижал в 41 раз. ИЭМ-1921 полностью предотвращал гибель животных, тогда как в результате действия мепантина наблюдалась лишь тенденция к уменьшению смертности (68% контрольных крыс КМ и 50% крыс, получивших мепантин).

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что в молекулярных механизмах возникновения судорожных синдромов разной этиологии важную роль играют глутаматные рецепторы NMDA типа. Блокаторы открытых ионных каналов этих рецепторов смогут служить средствами купирования как судорожного припадка, так и состояния судорожной готовности.

АКАДЕМИК Л. А. ОРБЕЛИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНТОМОЛОГИЯ

Князев А. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ank50@mail.ru.*

Трудно представить себе такую фундаментальную проблему биологии, для решения которой не нашлось бы подходящего объекта среди насекомых, что показывают выполненные на них многочисленные экспериментальные исследования. Такие исследования ведутся в разных областях биологии и медицины и на разных структурных уровнях от молекулярного до популяционного; именно такие исследования, как нам кажется, следует отнести к сфере экспериментальной энтомологии. Термин «экспериментальная энтомология», таким образом, оказывается «внесистемным» и охватывает исследования разных направлений. Такого рода функциональными исследованиями заняты, строго говоря, не классические энтомологи, а ученые различных специальностей—биохимики, биофизики, иммунологи, генетики, этологи, экологи, эволюционисты и т. д. Все они, используя насекомых в качестве объектов, решают общие фундаментальные проблемы биологической и медицинской науки. Особое место занимают исследования физиологии насекомых и, в частности, эволюции функций и функциональной эволюции. Как связано имя академика Л. А. Орбели с развитием экспериментальной энтомологии в нашей стране и в особенности в Санкт-Петербурге? Это представляется важным в связи с тем, что в 2012 г. отмечается стотридцатилетие выдающегося ученого—основателя эволюционной физиологии и Института эволюционной физиологии и биохимии РАН (г. Санкт-Петербург).

В докладе приведены результаты исследований в области генетики поведения, проводимые в настоящее время в лабораториях сравнительной генетики поведения, генетики высшей нервной деятельности и в лаборатории нейрогенетики Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург). Проанализированы результаты исследований в области биоритмологии (физиологический механизм фотопериодических адаптаций), которые успешно осуществляются коллективами кафедры и лаборатории энтомологии

Санкт-Петербургского государственного университета и лаборатории экспериментальной энтомологии и теоретических основ биометода Зоологического института РАН (г. Санкт-Петербург).

В последние годы в нашей стране и за рубежом начаты исследования сложных форм поведения насекомых — «высшего и низшего, индивидуального и видового». В рамках когнитивной этологии начато изучение прошлого и настоящего сложных форм поведения — «низшей и высшей» нервной деятельности позвоночных, беспозвоночных животных и их эволюции. Такие исследования на насекомых проводятся на кафедре сравнительной психологии Новосибирского государственного университета и в Институте систематики и экологии животных СО РАН (г. Новосибирск).

Особое место в докладе отведено результатам исследований в области общей физиологии насекомых (нейрофизиология, сенсорная физиология, локомоция, эволюция) и психонейроэндокринологии (интегративная физиология). Эти исследования проводятся в лабораториях нейрофизиологии беспозвоночных, эволюции органов чувств (ранее эволюционной морфологии), функциональной биохимии беспозвоночных и сравнительной физиологии сенсорных систем (ранее сравнительной физиологии органов чувств) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (ИЭФБ РАН).

В докладе показано, что во всех упомянутых исследованиях тем или иным образом используются основные методы эволюционной физиологии, а представления академика Л. А. Орбели об эволюции функций и функциональной эволюции находят все более убедительные подтверждения.

ИСТОРИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ФИЗИОЛОГИИ ВОЕННО-МОРСКОГО ТРУДА В ФОНДАХ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОГО МУЗЕЯ

Козырин И. П., Назарцев Б. И.

*Военно-медицинский музей Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ipkozyrin@yandex.ru*

Музейный аспект проблемы становления и развития специальной физиологии связан с особенностями формирования фондов Военно-медицинского музея, отмечающего в 2012 г. свое 70-летие.

Существенное значение для определения тематического диапазона, принципов и приоритетов комплектования музейными предметами имели труды выдающегося физиолога академика Леона Абгаровича Орбели и представителей его научной школы, а также организаторская деятельность Л. А. Орбели как начальника Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (1943–1950), т. е. в годы, совпавшие с периодом становления Военно-медицинского музея.

Работы Л. А. Орбели разных лет: «Важнейшие проблемы физиологии и их значение для Красной Армии» (Военно-медицинский журнал, т. 4, вып. 1, 1933), «Учение И.П. Павлова и война» (Вестник АН СССР, 1942, № 2–3), «Пути развития физиологии в СССР» (в книге «Успехи биологических наук в СССР за 25 лет. Сборник статей. Изд. АН СССР, М.—Л., 1945)—во многом определили и направления музейной работы, при этом—если говорить о собирательской деятельности—всегда искались ответы на взаимосвязанные вопросы: что отбирать в фонды музея и с какой целью. В настоящее время можно сказать, что фонды Военно-медицинского музея и их тематические разделы (в том числе, по физиологии военно-морского труда) представляют собой упорядоченную совокупность документальных свидетельств, имеющих самостоятельное значение.

Во многом это объясняется тесной связью Военно-медицинского музея с ведущими научными и образовательными учреждениями страны, прежде всего с Военно-медицинской академией им. С. М. Ки-

рова, ее кафедрами, научно-исследовательскими лабораториями и центрами, а также—если рассматривать вопросы в историческом аспекте—с Военно-морской медицинской академией в период ее самостоятельного существования. Нетрудно заметить, что речь идет об учреждениях с высоким научным потенциалом, входящих в систему подготовки врачей для Военно-морского флота, с углубленным изучением вопросов физиологии труда специалистов флота и морской географии.

Областью интенсивной разработки применительно к музейной деятельности по вопросам специальной физиологии, особенно в последние годы, стало пополнение тематических разделов музейных коллекций материалами, связанными с именами выдающихся деятелей отечественной медицины, видных историков медицины.

Разнообразные по характеру музейные материалы представляют собой важные документальные свидетельства минувших событий, позволяющие лучше понять эти события. Сложившиеся и продолжающиеся пополняться тематические комплексы достаточно репрезентативны и позволяют с высокой степенью объективности отразить музейными средствами различные проблемы, в том числе, как писал адмирал Л. М. Галлер «... по новому ставить вопрос по изучению морских глубин, по их преодолению в пределах, казавшихся в недавнем прошлом недостижимыми» (Вестник архивов Армении. № 1 (62). Ереван, 1982. С. 103.).

В этом ряду выделяются разделы, отражающие научный поиск и экспериментальные работы по глубоководным спускам, по проблемам гипоксии, действию больших перегрузок, разработке режимов декомпрессии, созданию индивидуальных спасательных аппаратов для выхода из затонувших подводных лодок. В условиях развития современной боевой техники прикладное значение имели работы по изучению влияния на организм человека и животных ионизирующих излучений, возмущающего воздействия на человека экстремальных экологических факторов и вредных факторов профессиональной деятельности, проблемы обитаемости, терморегуляции, оценки и прогнозирования функциональных состояний организма и профессиональной работоспособности в различных условиях и др.

Разработка всех этих вопросов, направленных в конечном счете на повышение боеготовности личного состава армии и флота, в контексте развития и достижений отечественной физиологии, способствовала, по образному выражению Л. А. Орбели, «преодолению профессиональных вредностей всех родов службы». Это подтверждает и специфика коллекций Военно-медицинского музея, свидетельствующая о ее высоком информационном потенциале и большом историко-культурном и научном значении.

**Л.А. ОРБЕЛИ И ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ:
НОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ФОНДАХ ВОЕННО-
МЕДИЦИНСКОГО МУЗЕЯ**

Козырин И. П., Назарцев Б. И.

*Военно-медицинский музей Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ipkozyrin@yandex.ru*

Анализируя музейные материалы по теме «Л.А. Орбели и ВМА», сталкиваясь с многочисленными лакунами; особенно это касается деятельности Л. А. Орбели в военные и первые послевоенные годы. Тем большую ценность приобретают новые свидетельства этого периода.

Среди документов, поступивших в Военно-медицинский музей в последнее время, обращает на себя внимание рукописный черновик обращения начальника ВМА им. С. М. Кирова Л. А. Орбели на имя первого секретаря Ленинградского городского и областного комитета ВКП (б), члена Военного совета Ленинградского фронта генерал-лейтенанта А. А. Жданова в апреле 1944 г. (дата установлена по содержанию документа).

В записке содержится просьба о содействии в принятии неотложных мер по обеспечению нужд Военно-медицинской академии в связи с предстоящей реэвакуацией (из Самарканда, где находилась ВМА им. С. М. Кирова) и выполнением новых задач, стоящих перед академией. Речь прежде всего идет о расширении производственной

и жилой площади, содействии в восстановительных и строительных работах на объектах академии, сильно пострадавших во время блокады.

Как отмечают биографы, война застала Л. А. Орбели на посту академика-секретаря Биологического отделения АН СССР, директора двух институтов им. И. П. Павлова, начальника кафедры ВМА им. С. М. Кирова, зав. физиологической лабораторией Института им. П. Ф. Лесгафта, Председателя Всесоюзного общества биохимиков и фармакологов и др.

Война заставила перестроить деятельность всех этих организаций и добавила Орбели новые обязанности. В мае 1942 г. Орбели избран вице-президентом АН СССР, в январе 1943 г. — назначен начальником ВМА. Орбели являлся руководителем нескольких комиссий, создание которых было продиктовано задачами военного времени. Эти же задачи определяли и маршруты его рабочих поездок.

Казань, где находились некоторые из академических институтов и куда была эвакуирована семья Л. А. Орбели, Свердловск — где размещался Президиум АН СССР, Москва и Ленинград. (В Самарканд, куда была эвакуирована ВМА, Орбели — и после назначения начальником академии — так и не смог выехать ни разу).

В октябре 1943 г. по заданию ГВСУ Орбели приехал в Ленинград, где провел более трех недель. Вторично Орбели приезжал в Ленинград в марте 1944 г.

В письмах Л. А. Орбели жене в Казань отражается ритм его работы, постоянное психологическое напряжение.

Французский историк М. Блок справедливо заметил: «Было бы большим заблуждением считать, что каждой исторической проблеме соответствует один-единственный тип источников, применимый именно в этом случае. Напротив, чем более исследование устремляется к явлениям глубинным, тем скорее можно ждать света от сходящихся в одном фокусе лучей — от свидетельств самого разного рода».

Среди материалов фонда, относящихся к рассматриваемому периоду, отметим серию натуральных зарисовок художника А. М. Нюренберга, на которых запечатлены здания ВМА, пострадавшие в дни блокады. В художественном фонде собрания ВММ находятся 23 графические и живописные работы, объединенные этой темой.

Все произведения, связанные с темой «ВМА им. С. М. Кирова в блокадном Ленинграде» датированы мартом 1944 г. и подписаны автором, А. М. Нюренбергом. Авторские названия работ не оставляют сомнения в том, что они были исполнены с вполне конкретной целью зафиксировать ущерб, нанесенный зданиям ВМА.

Именно художественные достоинства работ А. М. Нюренберга усиливают их убедительную документальность. В отсутствие других подтверждений не будем выстраивать гипотетические схемы о возможном знакомстве и личных встречах Л. А. Орбели с А. М. Нюренбергом, хотя и не исключаем такой возможности.

Дело в другом. Новые предметы в составе музейной коллекции изменяют контекст восприятия и той ее части, которая, казалось бы, хорошо известна, однако историко-культурный потенциал которой до сих пор не был раскрыт, а значит и не востребован.

Формируемый в музее историко-художественный комплекс убедительно подтверждает высокую оценку вклада Л. А. Орбели в развитие Военно-медицинской академии.

Введение в научный оборот новых документальных свидетельств из фондов Военно-медицинского музея оказывается важным для установления связи с другими историческими источниками, что в свою очередь необходимо для устранения неточностей и фактических ошибок в трактовке темы: Л. А. Орбели и Военно-медицинская академия.

ФОТОРЕЦЕПТОРЫ И ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПИГМЕНТЫ ТРЕХ ВИДОВ ТРИТОНОВ

Кореньяк Д. А., Говардовский В. И.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: daryakorenyak@gmail.com*

В течение последних десятилетий на сетчатке амфибий было выполнено большое количество физиологических и поведенческих работ. Однако, как это ни странно, до сих пор нет ясных представлений относительно фоторецепторов земноводных и содержащихся в них зрительных пигментов. На сегодняшний день тигровая саламандра

(*Ambystoma tigrinum*) является единственным представителем амфибий, у которого точно установлено наличие «красных» и «зеленых» палочек, а также колбочек, чувствительных к красному, синему и ультрафиолетовому (УФ) излучению. Данные, полученные на других амфибиях, относящихся как к отряду бесхвостых (лягушки, жабы), так и к отряду хвостатых (саламандры), не дают законченных представлений о присутствии и идентичности коротковолновых рецепторов, а подчас и вводят в заблуждение.

С целью хотя бы частично разобраться в сложившейся ситуации мы провели микроспектрофотометрическое исследование сетчаток трех видов тритонов (*Lissotriton (Triturus) boscai*, *Lissotriton (Triturus) vulgaris* и *Synops orientalis*). Мы обнаружили, что в сетчатках исследуемых животных содержатся «красные» (порфиросиновые) палочки и три типа колбочек (красно-, синие и УФ-чувствительные). Спектры поглощения зрительных пигментов у всех трех видов тритонов были схожи. Палочки содержали порфиросин с максимумом поглощения $\lambda_{\text{макс}} = 524$ нм (*L. boscai*), 520 нм (*L. vulgaris*) и 522 нм (*S. orientalis*). Пигменты «красных» колбочек максимально поглощали на 611 нм (*L. boscai*), 607 нм (*L. vulgaris*) и 602 нм (*S. orientalis*). Пик поглощения УФ-колбочек был на 361 нм (*L. boscai*), 340 нм (*L. vulgaris*) и 350 нм (*S. orientalis*). Примечательно, что спектр пигмента УФ-колбочек *L. boscai* в большей степени соответствовал пигменту, содержащему в качестве хромофора 11-цис-ретиаль, тогда как спектры зрительных пигментов двух других исследованных тритонов лучше соответствовали 11-цис 3,4-дегидроретиаль-хромофору. Особый интерес представляет синечувствительный зрительный пигмент тритонов. Для *Synops pyrrohogaster* было показано, что замена нескольких аминокислотных остатков в «синем» пигменте приводила к необычному длинноволновому сдвигу поглощения ($\lambda_{\text{макс}} = 474$ нм) по сравнению с известными синечувствительными пигментами амфибий ($\lambda_{\text{макс}} = 430\text{--}440$ нм) (Takahashi & Ebrey, 2003). Наши результаты согласуются с данными этих авторов. Пики поглощения пигментов «синих» колбочек были 489 нм (*L. boscai*), 470–475 нм (*L. vulgaris*) и 476 нм (*S. orientalis*). Судя по форме спектра, эти пигменты имели в своем составе 3,4-дегидроретиаль.

Предполагается, что тритоны, подобно многим другим амфибиям, имеют специфические «зеленые» палочки (Walls, 1942), которые содержат зрительный пигмент, похожий на синечувствительный пигмент колбочек. Однако до сих пор мы так и не нашли «зеленых» палочек в сетчатках тритонов. Тем не менее, это не значит, что у тритонов их вообще нет. Микроспектрофотометрия по сути является стохастическим методом, и обнаружение редкого типа клеток может быть вопросом случайности. Поэтому вопрос о наличии «зеленых» палочках у тритонов остается открытым. Мы продолжаем работать в этом направлении.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ МРТ-МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

**Краснощекова Е. И.*, Ткаченко Л. А.*, Торонова Н.*,
Александров Т. А.**, Ялфимов А. Н.****

**Санкт-Петербургский государственный университет;*

***Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия, г. Санкт-Петербург, Россия.*

E-mail: krasnelena@gmail.com

Изучение мозга недоношенных детей раннего грудного возраста открывает новые аспекты резервных возможностей нервной системы, развивающейся в необычной среде обитания. Актуальность таких исследований несомненна в связи с достижениями перинатальной медицины, благодаря которым во всем мире число выживших недоношенных детей постоянно растет, а их гестационный возраст снижается. При этом известно, что психо-моторное развитие таких детей зачастую происходит с нарушениями (Caldú et al., 2006; Ewing-Cobbs et al., 2012).

Цель настоящей работы заключалась в разработке объективного показателя состояния мозолистого тела на прижизненных МР—томограммах мозга недоношенных и доношенных детей раннего грудного возраста с учетом закономерностей дифференцировки коры в пренатальном периоде.

Материалом для исследования явились магнито-резонансные томограммы (МРТ) мозга детей раннего грудного возраста, полученные на томографах Siemens Concerto мощностью 0,2 Т и General Electric Signa HDxt мощностью 1,5 Т в режимах T1 и T2 f3d с шагом в 2 мм и толщиной среза 2,5 мм в двух стандартно ориентированных проекциях — сагиттальной и аксиальной. Обследование всех детей проводили на отделении лучевой диагностики педиатрической медицинской академии СПб. Морфометрический анализ изображений осуществляли при помощи свободно доступных программ просмотра и обработки Image J, DICOM Viewer. Для анализа использовали изображения без выраженных признаков перивентрикулярной лейкомаляции или ишемических очагов, с уровнем контраста, который позволял уверенно дифференцировать серое и белое вещество мозга. В результате были отобраны 16 серий томограмм мозга, на которых отмечены признаки слабо выраженной гидроцефалии открытого типа и умеренная дисмиелинизация. По литературным данным, такие отклонения в структуре мозга не приводят к развитию неврологических нарушений, на это указывают результаты ретроспективного анализа томограмм мозга новорожденных, проведенного с учетом психомоторного развития детей в двухлетнем возрасте (Thompson et al., 2012). Такое предварительное нормирование томограмм позволило проводить их последующее корректное сравнение и маркировать те структурные характеристики мозга, которые обусловлены неполным сроком гестации, но не гипоксически-ишемическими процессами. 6 серий томограмм были получены при обследовании детей, родившихся на 38–42 неделях гестации (группа доношенных), 10 серий — детей, родившихся на 27–36 неделях (группа недоношенных). Обследование детей проводили на 7 — 21 день после рождения. В качестве показателя достоверности разности средних использовали t-критерий Стьюдента.

Сравнительный анализ состояния мозолистого тела мозга доношенных и недоношенных детей проводили на срединных сагиттальных томограммах мозга. Перед измерением базовых параметров, каждое изображение предварительно выравнивали относительно опорной плоскости, соединяющей основание колена и валика. Далее мозолистое тело разделяли по методу Вителсон (Witelson, 1989)

на семь сегментов в соответствии с его анатомической организацией. При анализе мозга новорожденных это необходимая процедура, поскольку в этом возрасте мозолистое тело характеризуется одинаковой толщиной, и выделить его анатомические части ориентируясь на классические структурные признаки, затруднительно. В контексте поставленных задач точное выделение частей мозолистого тела особенно важно, так как транскаллозальные связи отличаются высокой упорядоченностью: в составе клюва, колена и передней части ствола проходят аксоны, соединяющие префронтальные области коры, в средней и задней частях ствола—премоторные и дополнительные моторные, в составе перешейка—пред- и постцентральные, аксоны связывающие затылочные и височные области коры проходят в составе валика (Hofer, Frahm, 2006). Разделение мозолистого тела и измерение площадей отдельных сегментов проводили автоматически. Для получения коэффициента, отражающего состояние мозолистого тела, использовали значения площади тех сегментов, в составе которых проходят связи корковых областей, дифференцировка которых начинается пренатально: СС2 и СС3—префронтальной, СС6—предцентральной и постцентральной, СС7—височной и затылочной. Случайным компьютерным перебором соотношения значений площади сегментов была получена формула коэффициента мозолистого тела: $k_{CC} = (CC2+CC3) \times CC6/CC7$.

Среднее значение этого коэффициента для мозга недоношенных достоверно ниже ($p \leq 0,01$), чем у доношенных детей раннего грудного возраста. Кроме того, обозначено пороговое значение k_{CC} равное 60, по которому мозг недоношенных детей отличается от мозга детей рожденных в 14 случаях из 16 исследованных. Сниженные значения k_{CC} у недоношенных детей определяются иными, чем у доношенных, относительными размерами передних и задних отделов комиссуры. Если у доношенных площадь колена и переднего сегмента ствола (СС2 и СС3) составляет 34,5%, перешейка (сегмент СС6) — 12,2%, валика (сегмент СС7) — 28% от общей площади мозолистого тела, то у недоношенных — 33%, 11% и 32% соответственно.

Сведений о том, как влияет недоношенность на структуру межполушарных связей к настоящему времени сравнительно немного. Известно, что в целом у недоношенных объем мозолистого тела

меньше, чем у доношенных детей. При этом у недоношенных снижено количество транскаллозальных волокон в составе передней части ствола и перешейке мозолистого тела (Thompson et al., 2011). Некоторые закономерности развития мозолистого тела изучены для внутриутробного периода: к концу второго триместра сформированы все отделы мозолистого тела, а в последнем триместре активное увеличение комиссуры происходит в направлении от колена к валику (Richards et al., 2004). Согласно результатам собственных иммуногистохимических исследований постмиграционного становления неокортекса мозга человека, во втором триместре гестации дифференцируются пирамидные клетки слоев III и V в височной, затылочной областях, пред- и постцентральной извилинах (Краснощекова и др., 2010). Массовая дифференцировка таких клеток в префронтальной коре начинается с третьего триместра гестации.

Таким образом, наши данные подтверждают известные особенности раннего развития транскаллозальных трактов, которые находят объяснение в гетерохронном развитии коры полушарий и ускоренном нейрогенезе фронтальной области коры в последнем триместре гестации. Логично предположить, что у недоношенных детей эта стадия развития неокортекса происходит в иных условиях, отличных от внутриутробных, в связи с чем кора фронтальной области и ее связи подвергаются высокому риску поражения. Разработанный метод вычисления коэффициента мозолистого тела, который позволяет объективно выявить отклонения параметров комиссуры у недоношенных детей, в отличие от их доношенных сверстников, может стать основой превентивной диагностики нарушений психо-моторного развития детей в более старшем возрасте, позволит разрабатывать эффективные меры для минимизации последствий перинатального поражения ЦНС.

Работа выполнена при финансовой поддержке РГНФ грант № 11-06-1166а, «Междисциплинарное исследование механизмов психического развития доношенных и недоношенных детей».

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ СТЕРЕОГНОСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Круглякова Е. С., Гальперина Е. И., Панасевич Е. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: galperina-e@yandex.ru*

Будучи основоположником эволюционной физиологии, Л. А. Орбели подчеркивал важность сравнительного подхода. В своих работах, выделяя тесную связь между психологическими и физиологическими исследованиями, Л. А. Орбели изучал нейрофизиологические механизмы творческой активности человека. Исследование центральных механизмов различных видов когнитивной деятельности, а также поиск половых различий в их обеспечении, таким образом являются продолжением идей академика Л. А. Орбели.

В нашем исследовании приняли участие 26 испытуемых в возрасте от 19 до 40 лет, 11 мужчин и 15 женщин, все праворукие. Испытуемые выполняли 2 типа заданий: 1— поиск заранее запомненной на ощупь объемной фигурки среди подобных фигурок; 2— опознание на ощупь одного заранее заданного тактильного символа азбуки Брайля в таблице из 25 сходных символов. Оба теста выполнялись отдельно правой и левой рукой. Как в состоянии спокойного бодрствования, так и при выполнении всех 4 тестовых нагрузок, непрерывно регистрировали ЭЭГ от 20 монополярных отведений. Оценки пространственно-временной организации биопотенциалов мозга в фоне и при выполнении тестов производили с использованием оригинального метода измерения «объемов рассеяния» (Барвинок, Рожков, 1992) векторных отображений ЭЭГ-процессов в факторном пространстве (Цицерошин, 1986; Цицерошин, Шеповальников, 1987, 2009). Метод «объемов» позволяет количественно оценить степень согласованности электрических процессов биопотенциального поля мозга в целом, в пределах отдельных регионов, а также относительный вклад локальных ЭЭГ в организацию этого поля.

Существенные половые различия в организации статистического взаимодействия биопотенциалов мозга были выявлены как в фоне (состоянии спокойного бодрствования), так и при стереогностической деятельности. У мужчин степень согласованности ЭЭГ-процессов в левом полушарии была выше, чем в правом, достигая уровня достоверности в фоне и при опознании символов Брайля правой рукой. Иная картина наблюдалась в группе женщин—уровень согласованности работы отделов коры был выше в правом полушарии (достоверно в фоне и при опознании символов Брайля). Более сложный характер половых различий обнаружился при анализе вклада в общую картину системной организации БЭА мозга каждой из 20 исследуемых областей коры «долей зон». Так, например, у женщин во всех исследуемых состояниях достоверно различаются показатели «долей зон» для задневисочных отведений (Т 5, Т 6), тогда как у мужчин—нижнелобных (F7, F8). У мужчин степень статистической близости ЭЭГ-процессов в отведениях FP1 и FP2 с совокупностью всех остальных ЭЭГ-процессов сильно отличается в фоне и при выполнении заданий. Отведения С3 и С4 имеют большое различие в степени соорганизованности биопотенциалов только в фоне, при выполнении заданий это различие сглаживается. У женщин данные показатели сильно различаются в фоне и при выполнении заданий у следующих пар отведений: Т3 и Т4, Р3 и Р4, Т5 и Т6, ТР1 и ТР2. Все эти отведения расположены ближе к каудальному полюсу мозга и в задневисочной области.

Суммируя полученные в нашем исследовании межполушарные различия взаимосвязи биопотенциалов коры у мужчин и женщин, можно сделать вывод, что у мужчин выраженные отличия взаимодействия ЭЭГ-процессов проявляются больше в передних, тогда как у женщин — в задних отделах коры. Кроме того, различия проявляются в изменении показателей согласованности электрических процессов биопотенциального поля мозга при выполнении заданий по сравнению с фоном, а также в степени различия этих показателей в симметричных зонах мозга.

НАРУШЕНИЯ ГОРМОНОРЕАКТИВНОСТИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ЭРИТРОЦИТАХ И ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Кузнецова Л. А., Плеснева С. А., Шарова Т. С., Перцева М. Н.

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

Наша лаборатория в течение ряда лет занимается изучением молекулярных причин развития сахарного диабета. Молекулярной основой развития диабета является нарушение функции целого ряда гормональных сигнальных систем. Нами высказана концепция о молекулярных дефектах в гормональных сигнальных системах, являющихся ключевыми причинами различных эндокринных заболеваний. Эта идея находит убедительные подтверждения в представлениях других авторов о том, что при развитии сахарного диабета функции практически всей эндокринной системы (гипоталамус, питуитарная область, адреналовая, тиреоидная и паратиреоидная системы, гонады, жировая ткань и др.) оказываются поврежденными. Исследования функционального состояния аденилатциклазной сигнальной системы (АЦСС) при сахарном диабете, проведенные в нашей лаборатории впервые показали, что при этом заболевании дефекты возникают как в сигнальных системах действия гормонов инсулиновой природы, так и биогенных аминов, а также других полипептидных гормонов (лептин, соматостатин и др.). Совокупность имеющихся к настоящему времени данных привели нас к выводу о полигормональном генезе сахарного диабета. Опираясь на вышеприведенные представления, нами была предпринята попытка разработать новый биохимический тест, позволяющий оценивать реактивность элементов крови к целому ряду гормонов и её изменения при диабете. Как обнаружено ранее эритроциты и лимфоциты содержат аденилатциклазную сигнальную систему (АЦСС), чувствительную не только к пептидам инсулинового семейства, и к пептидам другой природы, а также к биогенным аминам. Цель работы: исследовать механизмы передачи гормональных сигналов, реализуемых через АЦСС в эритроцитах и лимфоци-

тах человека в норме и с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Задача данной работы проследить, как изменяется в мембранах эритроцитов и лимфоцитов человека при СД2 чувствительность АЦСС к гормонам различной природы: биогенные амины, пептиды—инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), релаксин, эпидермальный фактор роста (ЭФР), лептин. Исследование АЦСС мембран эритроцитов и лимфоцитов контрольной группы пациентов показало, что биогенные амины и пептиды оказывали стимулирующее влияние на активность АЦ. Стимуляция катехоламинами и серотонином АЦСС в мембранах эритроцитов и лимфоцитов контрольных пациентов выявила следующий ряд эффективности: норадреналин > изопротеренол > серотонин > адреналин. Для пептидов инсулинового семейства и ЭФР он имел следующую последовательность: инсулин = ЭФР > релаксин > ИФР-1. При действии гормонов в присутствии гуанилилимидодифосфата (ГИДФ) стимуляция АЦСС усиливалась. Впервые показано, что лептин дозозависимо стимулировал активность АЦ в эритроцитах и лимфоцитах контрольной группы и антитела к рецептору лептина блокировали стимуляцию фермента. При СД2 возникают изменения активности АЦ, выражающиеся в возрастании базальной активности. Активация АЦСС с участием биогенных аминов уменьшалась при СД2 средней тяжести, а при тяжелой форме заболевания отсутствовала. Отчетливое снижение выявлено в присутствии ГИДФ, что может свидетельствовать о снижении сопряжения всех компонентов системы, как на уровне сопряжения рецептора с Gs белком, так и далее при взаимодействии Gs белка и АЦ. При СД2 в начальной стадии развития болезни и при среднетяжелой форме заболевания стимулирующие эффекты пептидов инсулинового семейства на АЦСС как в отсутствии ГИДФ, так и в его присутствии уменьшались. При тяжелой форме болезни и на фоне лечения инсулином, стимулирующие влияния пептидов на АЦ отсутствовали в мембранах эритроцитов и лимфоцитов. Представленные данные свидетельствуют о снижении чувствительности при СД2 в начальной и средне-тяжелой фазе болезни, и отсутствии чувствительности как к пептидам инсулинового ряда, так и биогенным аминам в тяжелой стадии болезни, несмотря на лечение больных инсулином. Следует отметить, что при СД2 снижение стимуляции АЦСС при действии

этих гормонов уже невозможно выявить ряда их эффективности, который мы наблюдали в мембранах эритроцитов у контрольной группы. Сделан вывод о том, что СД2 ведет к ряду нарушений в функционировании АЦСС при действии этих гормонов. Следствием нарушения проведения этих гормональных сигналов через АЦСС может быть ослабление регуляции этими гормонами таких клеточных процессов как клеточный рост и апоптоз, а в случае инсулина и релаксина также цикла сокращения — расслабления гладкомышечных тканей репродуктивной системы. Полученные в настоящей работе новые данные имеют как теоретическое, так и практическое значение. Во-первых, они вносят вклад в выяснение структурно-функциональной организации АЦСС действия пептидов разной природы и биогенных аминов в эритроцитах и лимфоцитах человека. Во-вторых, вскрывают молекулярные нарушения в этих сигнальных системах при СД2.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований (10–04–01052) и Программой президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине», 2011 г.

ВЛИЯНИЕ КАЛИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА, АНАЛОГА ВАЗОТОЦИНА, НА ЭКСКРЕЦИЮ КАТИОНОВ ПОЧКОЙ В УСЛОВИЯХ КАЛИЕВОЙ НАГРУЗКИ

Кутина А. В., Марина А. С.

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

Ионы калия имеют ключевое значение во многих физиологических процессах, и их концентрация во внеклеточной жидкости регулируется с высокой точностью. Физиологические механизмы этого процесса, особенно в условиях изменения поступления калия в организм, остаются нерешенной проблемой. Единственным регулятором выведения калия почкой считается минералокортикоид альдостерон. Ранее нами были получены данные о влиянии ряда синтезированных аналогов вазотоцина на выведение ионов калия почкой, в частности показано, что 1-дезамино-4-аргинин-вазотонин (дААВТ) обладает

селективным калийуретическим действием. Целью настоящей работы явилось изучение ионорегулирующей функции почек в условиях кратковременного поступления в организм избытка хлорида калия и исследование влияния дААВТ, калийуретического нонапептида, на эффективность и селективность выведения ионов калия почкой в этих условиях.

Эксперименты проводили на самках крыс линии Вистар с массой тела 180–220 г. Калиевая нагрузка заключалась во введении 1.25% раствора хлорида калия через зонд в желудок в объеме 1, 2 или 5 мл на 100 г массы тела ($n = 10$ в каждой группе). дААВТ вводили внутримышечно в дозе 0.05 ммоль на 100 г массы тела контрольным крысам ($n = 10$), а также одновременно с калиевой нагрузкой в объеме 2 мл ($n = 10$) или 5 мл ($n = 10$) на 100 г массы тела. Пробы мочи у крыс собирали в течение 4 ч при произвольных мочеиспусканиях. В отдельном эксперименте в контроле ($n = 10$) и у крыс после введения 5 мл раствора хлорида калия на 100 г массы тела забирали кровь из сонной артерии под эфирным наркозом через 30 мин ($n = 10$) и через 1 ч ($n = 7$) от начала эксперимента. Концентрацию креатинина в моче и сыворотке крови определяли кинетическим методом по реакции Яффе на автоматическом биохимическом анализаторе EOS Bravo W, концентрацию натрия и калия—на пламенном фотометре Sherwood-420 (Великобритания), осмоляльность—на микроосмометре Advanced Ins. 3300 (США). Данные представлены в виде $M \pm m$; использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Пероральная калиевая нагрузка у крыс приводила к развитию гиперкалиемии. Через 30 мин после введения 5 мл раствора хлорида калия концентрация калия в сыворотке крови возрастала до 11.4 ± 0.4 ммоль/л, а к концу первого часа снижалась до 8.7 ± 0.3 ммоль/л.

На фоне калиевой нагрузки наблюдалось существенное увеличение скорости мочеотделения. Введение 1 мл раствора KCl на 100 г массы тела крысе приводило к кратковременному росту диуреза—в течение первого получаса, далее мочеотделение возвращалось к базальному уровню. При введении 2 мл раствора KCl на 100 г массы тела мочеотделение возрастало более чем в 5 раз (до 0.027 ± 0.002 мл/мин), достигая максимума на 42 ± 3 мин. Ко второму часу уровень

диуреза резко снижался, возвращаясь к исходным значениям. Аналогичная картина наблюдалась и при введении 5 мл раствора KCl, диурез на пике реакции возростал до 0.040 ± 0.003 мл/мин на 100 г массы тела.

Анализ экскреции катионов показал, что более активно ионы калия выводились в первые 2 ч от начала эксперимента. Экскреция ионов калия почкой была пропорциональна введенному количеству и составила 80 ± 13 , 201 ± 16 и 424 ± 10 мкмоль за 2 ч эксперимента на 100 г массы тела при введении 1, 2 и 5 мл раствора хлорида калия, соответственно. Эффективность выведения ионов калия через 4 ч в условиях нагрузки разными объемами растворов KCl значительно не различалась и составила около 75% от их введенного количества. Для анализа селективности ответа почки на калиевую нагрузку была сопоставлена динамика экскреции натрия и калия при введении избытка KCl. После калиевой нагрузки в течение всего времени эксперимента выведение ионов калия преобладало над выведением ионов натрия. При этом обращала на себя внимание достаточно высокая скорость экскреции ионов натрия, при введении 2 мл раствора KCl она составила 1.83 ± 0.18 мкмоль/мин (в контроле— 0.09 ± 0.02 мкмоль/мин на 100 г массы тела). Таким образом, несмотря на то, что в данном случае осуществлялась нагрузка раствором хлорида калия, почка наряду с ионами калия выводила значительное количество ионов натрия и воды.

Введение дААВТ контрольным крысам приводило к усилению экскреции ионов калия почкой (87 ± 8 при 32 ± 4 мкмоль/2ч на 100 г массы тела в контроле, $p < 0.05$). Инъекция пептида на фоне калиевой нагрузки не приводила к дополнительному усилению экскреции ионов калия, их выведение за 2 ч эксперимента составило 208 ± 13 и 427 ± 26 мкмоль на 100 г массы тела при введении 2 и 5 мл раствора хлорида калия, соответственно ($p > 0.05$). Отмечалось снижение диуреза по сравнению с группами без введения пептида. При инъекции дААВТ мочеотделение уменьшилось с 1.71 ± 0.12 до 0.57 ± 0.05 мл за 2 ч на 100 г массы тела после введения 2 мл раствора хлорида калия на 100 г массы тела и с 3.65 ± 0.18 до 1.08 ± 0.11 мл за 2 ч на 100 г массы тела после введения 5 мл раствора хлорида калия. Снижение диуреза происходило главным образом за счет усиления реабсорбции

осмотически свободной воды в почке. Кроме того дААВТ увеличивал селективность выведения ионов. Инъекция пептида приводила к снижению экскреции ионов натрия почкой при калиевой нагрузке (с 101 ± 11 до 61 ± 9 и с 214 ± 15 до 73 ± 14 мкмоль на 100 г массы тела за 2 ч эксперимента при введении 2 и 5 мл раствора хлорида калия, соответственно).

Таким образом, калийуретический пептид при пероральной калиевой нагрузке дополнительно не стимулирует экскрецию калия, но изменяет селективность его выведения. При действии пептида то же количество ионов калия экскретируется на фоне интенсивной реабсорбции осмотически свободной воды и с меньшей потерей ионов натрия и воды, что способствует более быстрому восстановлению нормальной концентрации калия в плазме крови. Отсутствие суммации калийуретического действия аналога вазотоцина и эффекта от пероральной калиевой нагрузки может указывать на общность физиологического механизма, лежащего в основе увеличения секреции калия в почке в этих условиях. Аналог вазотоцина повышал селективность экскреции калия почкой, увеличение выведения калия происходило при сохранении воды и ионов натрия в организме, что потенциально может иметь практическое значение для коррекции гиперкалиемии в клинике.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы ОФФМ РАН и гранта РФФИ (проект № 11-04-01636а).

ФОРМИРОВАНИЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ ШИЗОФРЕНИИ

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

¹*Учреждение Российской академии наук Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН;*

²*Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра психиатрии и наркологии, г. Санкт-Петербург, Россия.*

Известно, что пациенты с шизофренией чаще употребляют алкоголь, чем в целом в популяции. Почти всегда это приводит к увеличению количества госпитализаций и длительности обострений. Причины этого, несмотря на довольно большое количество гипотез, остаются до сих пор неясными.

Целью данной работы было исследование предпочтения алкоголя крысами с экспериментальной моделью шизофрении.

Материалы и методы. Работа выполнена на 45 взрослых крысах-самцах линии Wistar. Все крысы получали 15% раствор этанола в режиме: понедельник, среда, пятница — доступ только к раствору этанола; вторник, четверг — питьевая депривация, суббота, воскресенье — доступ к воде. До начала спаивания и каждый месяц эксперимента животные опытной группы получали леводопа+карбидопа в дозе 300/30 мг/кг перорально в течение 5 дней (в период введения препарата животные пили только воду), контрольные животные получали воду. Предпочтение этанола оценивали в тесте «двухстаканная проба» каждые две недели после питьевой депривации в течение 36 ч. Поведение оценивали в тесте «открытое поле» до начала спаивания и каждые две недели эксперимента (на следующий день после введения леводопа+карбидопа и через две недели после введения). Реакцию на звук оценивали в баллах (0 — нет реакции, 1 — вздрагивание, 2 — подпрыгивание). Для статистического анализа использовали ANOVA Mann-Whitney U тест.

Результаты. После первого введения леводопа+карбидопа до начала спаивания предпочтение этанола было низким и не имело достоверных отличий у опытных и контрольных крыс. Животные, по-

лучавшие леводопа+карбидопа, демонстрировали достоверно большее предпочтение этанола в тесте «двухстаканая проба» ($p < 0,019$) через месяц полупринудительного спаивания. Через 6 недель спаивания тенденция к более высокому потреблению этанола сохранялась у крыс опытной группы. Через 2 месяца потребление этанола было одинаково высоким в обеих группах.

Крысы, получавшие леводопа+карбидопа, обнаружили сниженный порог чувствительности к звуковым раздражителям (гиперакузия) по сравнению с контролем.

Достоверных отличий в поведении в «открытом поле» в течение всего опыта у животных обеих групп не наблюдали.

Выводы. Крысы с экспериментальной моделью шизофрении демонстрируют более высокое потребление алкоголя на более ранних этапах спаивания. При этом различия в предпочтении этанола возникают после начала спаивания. Крысы, получавшие леводопа+карбидопа, обнаруживают сниженный порог чувствительности к звуку, но не демонстрируют отличий в двигательной и исследовательской активности по сравнению с контролем.

«СТОЛИЦА СРЕДНЕВЕКОВОЙ АРМЕНИИ—ГОРОДИЩЕ АНИ» В ТРУДАХ И.А.ОРБЕЛИ

Меликян В. Г.

Институт истории НАН РА, г. Ереван, Армения

E-mail: v_melikyan@mail.ru

Тезисы

1. В сокровищнице мирового востоковедения, арменистики и в богатом научном наследии академика Иосифа Абгаровича Орбели особое место занимает комплекс исследований в средневековой столице Армении—Ани.

2. Возглавляемым Н. Марром экспедиция в Ани работала до 1517 г. Н. Марр и И. Орбели стремились не к сенсационным открытиям, а к последовательному воссозданию подлинной исторической-

цивилизационной картины древнейшего армянского и одновременно типичного прообраза средневекового интернационального города.

3. Усилиями И. А. Орбели был создан Анийский археологический институт. Не получив формального утверждения Академии наук России, этот институт является фактически первым светским научно-исследовательским учреждением на территории Армении. Впоследствии он послужил основой для создания в 1918 г. в Тифлисе Кавказского историко-археологического института.

4. Раскопки в Ани породили археолога-искусствоведа И. А. Орбели. Он вынес из этих компаний глубокое знание материала. Наблюдения над анийскими памятниками породили ряд важных и свежих идей, которые вскоре легли в основу его работ не только по культуре и искусству Ани, но и Передней Азии.

Анийский опыт позволил И. А. Орбели анализировать и выявить особенности развития армянской средневековой архитектуры.

5. В 1909 и 1910 гг. И. А. Орбели заведовал всеми работами в Ани. Именно в этот период городищу Ани были посвящены такие фундаментальные работы как «Развалины Ани», «Анийская крепость», «Каталог Анийского музея древностей», «Архитектурные памятники Армении», «Архитектура Армении», «Феодальный город и замок в Армении» и др..

6. И.А. Орбели заведовал музеем древностей Ани, основанном на месте раскопок Н. Я. Марром в 1904 году. Богатый опыт исследований послужил неоценимой базой для дальнейшей музейной деятельности академика, и в частности в Эрмитаже.

7. Анийское научное наследие И. А. Орбели и в наши дни отличается своей актуальностью, профессионализмом, высоким искусствоведческим вкусом, проницательностью, что присуще подлинному ученому.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ В МОЗГЕ КРЫС С ШЕСТИМЕСЯЧНЫМ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

**Мойсеюк И. В., Деркач К. В., Чистякова О. В., Сухов И. Б.,
Бондарева В. М., Шпаков А. О.**

*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sun787@rambler.ru*

Нейродегенеративные заболевания являются наиболее частыми осложнениями сахарного диабета (СД) 1-го типа, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между ними и метаболическими и функциональными нарушениями, возникающими при СД. Одной из первопричин развития нейродегенеративных заболеваний в условиях СД 1-го типа являются изменения активности сигнальных систем мозга, и в первую очередь гормоночувствительной аденилатциклазной сигнальной системы. Цель работы состояла в исследовании аденилатциклазной системы, регулируемой биогенными аминами, аденозином, соматостатином и гипофизарным аденилатциклазу активирующим полипептидом-38 (РАСАР-38), в мозге крыс с экспериментальным СД 1-го типа и в изучении влияния на эту систему интраназального инсулина (ИИ). Исследования проводили на стрептозотоциновой модели СД 1-го типа, которая развивалась на протяжении 6 месяцев, что существенно отличает ее от традиционно используемых моделей краткосрочного стрептозотоцинового СД, и которая наиболее близка СД 1-го типа человека. Для коррекции нейродегенеративных изменений был использован ИИ, который положительно влияет на функционирование мозга в условиях острой гипоинсулинемии, но, в отличие от периферического инсулина, не вызывает гипогликемических эпизодов, усиливающих нейродегенеративные изменения в ЦНС. Обнаружено, что в мозге крыс с длительным СД 1-го типа отсутствуют существенные изменения как базальной активности фермента аденилатциклазы (АЦ), так и ее стимуляции негормональными активаторам аденилатциклазной системы—гуаниновыми нуклеотидами и форсколином. Это свидетельствует в пользу сохранения каталити-

ческих функций АЦ и ее сопряжения с G-белками стимулирующего типа (G_s -белками). В мозге диабетических крыс снижались стимулирующие АЦ эффекты изопротеренола, PАСАР-38 и серотонина, в то время как эффекты EMD-386088, агониста серотониновых рецепторов 6-го типа, не менялись, что указывает на рецепторную специфичность изменений в G_s -сопряженных сигнальных каскадах. В мозге диабетических крыс также ослаблялись ингибирующие АЦ эффекты норадреналина, соматостатина и 5-нонилокситриптамина, агониста серотониновых рецепторов 1В-подтипа, действующих через G-белки ингибирующего типа (G_i -белки). Полученные результаты подтверждают нашу гипотезу о том, что при СД 1-го типа в наибольшей степени нарушаются сигнальные каскады, сопряженные с G_i -белками. Лечение диабетических крыс ИИ в течение 5 месяцев приводило к частичному или полному восстановлению АЦ эффектов гормонов. Учитывая тот факт, что нарушения в сигнальных системах мозга при СД 1-го типа являются ключевыми причинами нейродегенеративных заболеваний, обнаруженная нами способность ИИ восстанавливать функции аденилатциклазной системы в мозге диабетических крыс свидетельствует о перспективности применения интраназального способа доставки гормона для лечения и профилактики этих заболеваний.

Работа поддержана РФФИ (проект № 12-04-00434) и ФЦП № 8486 (заявка 2012-1.5-12-000-1002-001).

АНДРОГЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У САМЦОВ КРЫС С НЕОНАТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

**Мойсеюк И. В., Деркач К. В., Чистякова О. В., Бондарева В. М.,
Шпаков А. О.**

*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sun787@rambler.ru*

Нарушения функционирования репродуктивной системы у мужчин и женщин являются одними из наиболее часто встречаемых ослож-

нений сахарного диабета (СД). Предполагается, что эти нарушения возникают как на уровне ЦНС, так и в генеративных тканях, и связаны с изменением активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этих нарушений, особенно при СД 2-го типа, изучены недостаточно. Цель работы состояла в изучении суточной динамики изменений уровня тестостерона у самцов крыс с 240-дневным неонатальным стрептозотоциновым СД, сходным по ряду признаков с СД 2-го типа человека, а также в исследовании влияния интраназального введения люлиберина, гипоталамического рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, на уровень тестостерона и регуляцию хорионическим гонадотропином человека активности аденилатциклазы (АЦ) и G-белков стимулирующего типа (G_s -белков) в семенниках диабетических крыс в сравнении с контрольными животными. Обнаружено снижение среднесуточного уровня тестостерона и утреннего подъема его концентрации у крыс с неонатальной моделью СД 2-го типа. У диабетических крыс был существенно снижен прирост уровня тестостерона через 30 мин после введения интраназального люлиберина, в то время через 2–6 часов различия в ответе на люлиберин у контрольных и диабетических крыс не выявлялись. В плазматических мембранах, полученных из семенников крыс с неонатальным СД, стимуляция активности АЦ и ГТФ-связывания G_s -белков хорионическим гонадотропином были снижены в сравнении с контролем. Таким образом, для самцов крыс с неонатальной моделью СД 2-го типа характерна выраженная андрогенная недостаточность, причинами которой могут быть нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и снижение чувствительности аденилатциклазной системы семенников диабетических животных к гонадотропинам.

Работа поддержана РФФИ (проект № 12-04-00434) и ФЦП № 8486 (заявка 2012-1.5-12-000-1002-001).

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИСТЕМ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГЕМОЛИКВОРОДИНАМИКИ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ В МЕХАНИЗМЕ ЦИРКУЛЯТОРНО- МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА ПРИ СТАРЕНИИ

Москаленко Ю. Е.

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

Цель исследования—выяснить роль сердечных пульсаций в адекватном циркуляторно-метаболическом обеспечении мозга, т. к. пульсирующая деятельность сердца оказывать влияние не только на перфузионное давление, но и на биомеханические свойства черепа, и на циркуляцию ликвора внутри краниоспинальной полости, которые, в свою очередь влияют на циркуляцию жидкостей в краниоспинальном пространстве.

В настоящее время появилась доступная возможность комплексной оценки состояния мозгового кровотока, подвижности ликвора и биомеханических свойств черепа, вместе с оценкой когнитивной функции мозга по одному из важнейших информативных показателей—его прогностической способности. Инструментальный комплекс для этой цели основан на одновременной регистрации транскраниальной доплерограммы («MultiDop-P», Германия) в основании средней мозговой артерии, реоэнцефалограммы («Мицар», Россия) с помощью АЦП «PowerLab-4 («ADInstrument», Австралия).

Реактивность мозговых сосудов определялась по их сократительным ответам на изменение газового состава крови, что достигалось с помощью функциональных проб—задержка дыхания на 30 секунд на вдохе, (накопление в организме CO_2), и гипервентиляция 20–30 секунд (вымывание CO_2). Оценка прогностических способностей мозга проводилась с помощью оригинального компьютеризированного метода «Прогнозис-3». Исследования проводились в четырех возрастных группах: I—(10–25 лет), II—(26–40), III—(41–60) и IV—(61–89).

Было показано, что с возрастом исходный кровоток был меньше во II, III и IV возрастных группах по сравнению с I-й на 7, 15 и 40% соответственно. Таким образом, существенное уменьшение мозгового кровотока начинается после 40 лет, и после 60 лет кровоток уменьшается почти в 2 раза. Реактивность мозговых сосудов также снижается с возрастом в группах III и IV примерно в 2 раза. С возрастом претерпевали существенные изменения показатели ликвородинамики и податливости черепа как единой биомеханической системы. Так, если к 40 годам (группа II) относительные показатели подвижности ликвора снижались на 30–35% по сравнению с лицами I возрастной группы, а в других возрастных группах это уменьшение составляло только 25 и 10%, соответственно. Это означает, что первоначальное возрастное снижение ликвородинамики сменяется ее восстановлением с возрастом. Это можно расценить как проявление компенсации, направленной на сохранение циркуляторного обеспечения мозга в условиях возрастного снижения кровотока.

Сказанное подтверждается сопоставлением результатов психофизиологической оценки прогностической деятельности головного мозга и относительными значениями подвижности ликвора в полости черепа и его биомеханической «податливостью», т. е. способностью вместить дополнительный объем систолической крови; показана положительная корреляция этих показателей в пожилом возрасте. Таким образом, циркуляторно-метаболическое обеспечение деятельности головного мозга определяется функциональным взаимодействием сосудистой системы головного мозга с системами ликвородинамики и биомеханическими свойствами при возрастном снижении мозгового кровотока.

БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАК ОТРАЖЕНИЕ ДИНАМИКИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Мулик А. Б., Шатыр Ю. А., Назаров Н. О.

*Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Россия.
E-mail: mulikab@mail.ru*

Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов установлена зависимость изменения болевой чувствительности от целого ряда внешних воздействий различной природы. Следует предположить, что специфика данных проявлений обусловлена динамикой адаптационных реакций организма.

В целях изучения закономерностей изменения порога болевой чувствительности (ПБЧ) под влиянием чрезвычайных экзогенных воздействий, были выполнены соответствующие экспериментальные исследования.

На первом этапе, в качестве объекта исследования были задействованы лабораторные животные. Опытная группа методом случайной выборки была укомплектована 16 белыми крысами обоего пола, 4–5-месячного возраста. У каждого животного в индивидуальном порядке определили ПБЧ путем электрораздражения подошвенной поверхности конечностей через стандартный электролит при свободном размещении животных на контактирующей поверхности электропола, основой которого являлась стеклотекстолитовая пластина 30 x 50 см с поперечно закрепленными на ней медными шинами шириной 3 мм и интервалом 1,5 мм. Напряжение подавали между соседними токопроводящими шинами через лабораторный автотрансформатор и плавно повышали реостатом до возникновения реакции устранения конечностей от поверхности электропола. В момент возникновения данной реакции фиксировали напряжение электротока, принимая его за ПБЧ (А. Б. Мулик, 2001). Затем всех крыс одновременно подвергли стрессированию путем их подвешивания за хвост на расстоянии 15 см друг от друга (модель эмоционального стресса по Юматову). После 2-часовой иммобилизации животных освободили и повторно замеры ПБЧ. Определили, что в результа-

те стрессирования у подопытных крыс произошло увеличение ПБЧ с $20,2 \pm 0,70$ В до $33,9 \pm 3,20$ В. При этом у животных, первоначально отличавшихся повышенной болевой чувствительностью, ПБЧ возрос на 53% (с 18,2 В до 38,9 В), а у особей с изначально низкой болевой чувствительностью — на 23% (с 22,2 В до 28,9 В). Статистический анализ данных выявил достоверность изменений болевой чувствительности после иммобилизации относительно фона ($p < 0,05$).

Таким образом, было определено, что классическое стрессорное воздействие вызывает увеличение ПБЧ. Причем у индивидов, обладающих изначально низким ПБЧ, фиксировалось более выраженное повышение ПБЧ.

Предположив наличие аналогичных изменений болевой чувствительности у человека в условиях чрезвычайных экзогенных нагрузок, был предпринят второй этап исследования.

В эксперименте было задействовано 23 студента 18–20-летнего возраста, обоюго пола (академическая группа второго курса Волгоградского государственного университета). В качестве экзогенного воздействия применяли физическую нагрузку в режиме реальных занятий физической культурой. Для оценки ПБЧ использовали анальгезиметр «Ugo Basile» (Италия), регистрирующий величину болевой чувствительности путем автоматического измерения времени наступления рефлекторного устранения кисти от светового луча, оказывающего стабильное температурное воздействие пороговой силы на середину тыльной поверхности дистальной фаланги среднего пальца. Время в секундах, необходимое для устранения кисти от светового луча, принималось равным ПБЧ. Все испытуемые (основная группа здоровья) в день наблюдения до занятий физической культурой оценивали свое самочувствие как обычное. Непосредственно перед занятием, которое проводилось зимой, в первой половине дня в спортивном зале, определяли фоновые значения ПБЧ, а спустя 40 минут после окончания занятий — постнагрузочные величины, одновременно опросив обследуемых в отношении их самочувствия.

В результате наблюдения было установлено, что у 91% студентов (21 человек) произошло снижение ПБЧ на 35,5% (с 20,9 с до 15,2 с). Причем у лиц с изначально низким ПБЧ выраженность анализируемого сдвига составила 52% (с 12,0 с до 5,8 с) и характеризовалась

статистической достоверностью ($p < 0,05$). При изначально высоких значениях ПБЧ данный сдвиг был менее выражен—30,7% (с 24,4 с до 18,9 с). В то же время, у 9% студентов (2 человека) наблюдалось увеличение ПБЧ в среднем на 228% (с 8,9 с до 23,0 с). Данные лица характеризовались изначально крайне низким ПБЧ и, в отличие от остальных наблюдаемых, оценивали свое состояние после физической нагрузки как угнетенное.

Для изучения особенностей изменения ПБЧ при чрезвычайном психоэмоциональном воздействии выполнили дополнительное исследование. В ранее задействованной группе студентов произвели оценку адаптационных реакций организма посредством расчета соотношения% лимфоцитов к% сегментоядерных нейтрофилов (Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова, 1990). Взятие крови осуществляли в 11.30 при условии полного соматического и психического равновесия с субъективной самооценкой состояния как обычное, проконтролировав ПБЧ. Непосредственно после первого взятия крови, сопряженного с болевым воздействием, у исследуемых дополнительно определяли ПБЧ и сообщили, что им во второй половине дня придется сдавать внеплановый экзамен без предварительной подготовки (моделирование чрезвычайного психоэмоционального воздействия). Спустя один час произвели повторное взятие крови и оценку ПБЧ, после чего добровольцев проинформировали об отмене экзамена. Постнагрузочные значения исследуемых величин продемонстрировали наличие достоверного ($p < 0,05$) стрессорного сдвига адаптационного показателя у индивидов с изначально низким ПБЧ на фоне значимого ($p < 0,05$) повышения ПБЧ, при отсутствии выраженных изменений адаптационных реакций и ПБЧ в группах с изначально средним и высоким ПБЧ.

Обобщая результаты выполненных исследований, следует заключить, что динамика ПБЧ отражает формирование адаптационных реакций организма. Мониторинг ПБЧ позволяет обеспечивать контроль функциональной стабильности организма человека и лабораторных животных.

Работа выполнена в рамках реализации проекта РГНФ № 12–16–34001 а/В.

БОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ УРОВНЯ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА

Мулик А. Б., Шатыр Ю. А., Назаров Н. О.

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Россия.

E-mail: mulikab@mail.ru

Среди диагностических критериев оценки функционального состояния организма в последние годы нами активно используется уровень общей неспецифической реактивности организма (УОНРО)—качественно и количественно отражающий индивидуальную специфику организации гомеостаза (А. Б. Мулик и др., 1990–2012 гг.).

На начальном этапе исследования УОНРО, в качестве его показателя у различных видов лабораторных животных использовались характеристики иммунологической реактивности организма при дозированной антигенной нагрузке. Данный подход, в силу ограниченности сферы экспериментального применения, потребовал поиска новых методологических и методических решений, обеспечивающих неинвазивность, экспрессность и техническую простоту реализации диагностических процедур. Проанализировав возможные варианты экзогенных воздействий, позволяющих приборно регистрировать реакции организма, было выявлено, что наиболее адекватными стимулами в рамках заданных условий являются электроток и тепловой раздражитель. Формируемая при этом болевая реакция организма легко фиксируется, обладает определенной функциональной стабильностью и генетической детерминированностью.

Изучение болевой чувствительности организма как показателя УОНРО начинали с отработки методик ее определения. Изучив различные варианты электроболевого воздействия на организм животного, констатировали, что существующие приемы обеспечения контакта электропроводника с организмом не приемлемы для массового обследования животных, так как требуют подготовки тщательно депилированных участков кожных покровов и стандартного контакта проводника с кожей. Для предупреждения перечисленных отрицательных моментов был разработан способ воздействия электротока

на животных, который не требует непосредственного контакта электродов с кожей.

Для максимальной унификации способа определения болевой чувствительности у различных видов животных за основу был взят принцип обеспечения электрораздражения подошвенной поверхности конечностей через стандартный электролит (0,005 М раствор NaCl) при свободном размещении индивида на контактирующей поверхности электропола. В зависимости от тестируемого вида животных в схему прибора включается соответствующий электропол, на рабочую поверхность которого помещают определенное количество особей (кроликов—1 или морских свинок—6; крыс—8, или хомячков—10, или мышей—15) без дополнительной фиксации, предварительно смочив их конечности электролитом. Напряжение подается между соседними токопроводящими шинами через лабораторный автотрансформатор и плавно повышали реостатом от 1 В и выше с одновременной фиксацией на вольтметре до момента возникновения реакции устранения конечностей от поверхности электропола. Именно данную реакцию, отражающую порог болевой чувствительности (ПБЧ), целесообразно учитывать как критерий восприятия электротока организмом. Легко наблюдаемая флексия конечностей, в отличие от предшествующей реакции «настороженности», позволяет объективно судить о конкретном моменте проявления болевого порога и, в то же время, исключает травматическое действие электротока, наступающее при регистрации последующей реакции «вокализации».

Установлены следующие границы варьирования значений ПБЧ у различных видов лабораторных животных: кролики от 6 до 69 Вольт; морские свинки от 11 до 25 Вольт; белые крысы от 18 до 26 Вольт; золотистые хомячки от 17 до 28 Вольт; белые мыши от 10 до 18 Вольт.

Проанализировав специальную литературу, определили, что с целью выявления болевой чувствительности у человека предпочтительнее использовать бесконтактные методы тестирования. Оптимально данному условию отвечают анальгезиметры типа «Ugo Basile» (Италия), которые предназначены для регистрации величины болевой чувствительности посредством автоматического измерения времени

наступления рефлекторного устранения кисти от светового луча, оказывающего стабильное температурное воздействие пороговой силы. Время, необходимое для устранения кисти от светового луча, принимается равным величине ПБЧ. Для человека установлены эмпирические границы варьирования ПБЧ от 3 до 41 секунды.

В дальнейшем был выполнен биометрический анализ внутривидового проявления ПБЧ у человека и традиционных видов лабораторных животных. Определили, что ПБЧ, имея широкий диапазон варьирования, характеризуется симметричностью распределения вариант с накоплением их в центральных классах и постепенным убыванием по мере удаления от центра ряда, что указывает на характерную общебиологическую закономерность распределения свойств данного показателя как у человека, так и у лабораторных животных. В процессе исследования каких-либо особенностей распределения ПБЧ в зависимости от пола испытуемых не установлено. Для каждого вида лабораторных животных и человека рассчитали и соотнесли границы ПБЧ, определяющие значения высокого, среднего и низкого УОНРО, где высокому УОНРО соответствует низкий ПБЧ, низкому УОНРО—высокий ПБЧ, а среднему УОНРО—промежуточные значения ПБЧ.

Выполнив комплекс экспериментальных исследований, базирующихся на дифференцированном учете различных характеристик гомеостаза в зависимости от УОНРО, определенном в свою очередь посредством оценки ПБЧ, выявили ряд принципиальных взаимосвязей. Данные взаимосвязи проявляются между УОНРО и—морфофункциональными особенностями центральной нервной системы; биоэлектрической активностью коры головного мозга; спецификой реализации механизмов вегетативного сопровождения гомеостаза; циркадианной организацией биоритмов; индивидуализацией иммунологической реактивности; спецификой развития адаптационных реакций; особенностями индивидуализации физиологических, психофизиологических и психологических механизмов формирования сложных, в том числе девиантных форм поведения.

Таким образом, использование ПБЧ как показателя УОНРО дает возможность количественно дифференцировать и качественно типологизировать индивидуальную специфику организации гомео-

стаза в реальных условиях экспериментальной и практической деятельности.

Работа выполнена в рамках реализации проекта РГНФ № 12–16–34001 а/В.

**УЧЕНЫЙ И ВЛАСТЬ. ЧЕРНОВИКИ ПИСЕМ
Л. А. ОРБЕЛИ И В. СТАЛИНУ
В ФОНДАХ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОГО МУЗЕЯ**

Назарцев Б. И., Козырин И. П.

*Военно-медицинский музей Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ipkozyrin@yandex.ru*

Среди материалов персонального фонда академика Л. А. Орбели в Военно-медицинском музее особый интерес представляют не опубликованные документы, относящиеся к наиболее драматическому периоду жизни ученого.

В 1948 г. состоялась сессия Всесоюзной академии сельскохозяйственных наук им. В. И. Ленина, а в 1950 г.— объединенная сессия двух академий: АН СССР и АМН СССР. Первая сессия была посвящена проблеме наследственности и негативно отразилась на развитии отечественной генетики; вторая сессия связана с дальнейшей разработкой учения И. П. Павлова. На этих сессиях деятельность академика Л. А. Орбели была подвергнута резкой и необоснованной критике, что привело к отстранению ученого от всех занимаемых им должностей.

Именно к этому периоду относится неизвестное ранее письмо Л. А. Орбели И. В. Сталину от 4 июля 1950 г. Письмо не было отправлено адресату: Л. А. Орбели не мог не почувствовать бессмысленность такого шага: постановление объединенной сессии не оставляло иллюзий в отношении последующих оргвыводов, касающихся не только Л. А. Орбели лично, его последователей и сторонников, но и в отношении целого направления в физиологии. Другая причина становится ясна из текста хорошо известного письма Л. А. Орбели И. В. Сталину в декабре 1952 г.: «Анализ всего того, что мною сделано за 50 лет на-

учной деятельности, занял у меня много времени, потребовал углубленного, вдумчивого отношения, ибо касался теоретических вопросов исключительного значения... Я признаю отдельные свои ошибки, но они не дают основания считать меня идеалистом и антипавловцем, тем более не могут служить основанием для отвода меня от разработки этого учения... Речь идет о сохранении правильных принципиальных позиций и о выборе наиболее важных линий развития великого дела, начатого И. П. Павловым» (здесь и далее цитируются материалы, хранящиеся в фондах Военно-медицинского музея.—Б.Н.).

Оба письма характеризует общая черта: уверенность в важности и нужности того, что делает Л. А. Орбели.

Рукописно-документальный комплекс, сложившийся в ходе формирования персонального фонда академика Л. А. Орбели в Военно-медицинском музее, дает убедительные свидетельства к характеристике рассматриваемого периода:

- агрессивная форма идеологизации науки и, одновременно, очищение ее от нравственных моментов;
- внедрение в массовое сознание психологии гражданской войны.

Как отмечал историк В. И. Миллер, две наиболее ходовые формулы этой психологии: «Кто не с нами, тот против нас» и «Если враг не сдается, его уничтожают». Психология гражданской войны не ограничена конкретным историческим периодом и характеризуется устойчивостью ее проявлений, когда уже невозможно говорить о «политическом противнике» (или о «научном оппоненте»). Им на смену приходит «враг», которого нужно разоблачить, а затем и уничтожить, если он не сдается, а подчас и в том случае, если он сдался и даже «признал свою вину» (см. Миллер В. И. Осторожно: история. М.: ЭТЦ, 1997. С. 145).

Не научная, а политическая составляющая становится определяющей в эти трудные для Л. А. Орбели годы. Это подтверждают материалы научных заседаний, советов, совещаний, на которых, вплоть до 1954 г., продолжали звучать критика и обвинения в адрес Л. А. Орбели.

Безусловно, Л. А. Орбели не оставался одиноким в этой борьбе. Позицию ученого разделяли до конца ближайшие сотрудники и сподвижники. А. В. Войно-Ясенецкий, А. Г. Гинецинский, Е. М. Крепс,

Л. Г. Лейбсон, З. И. Барбашова—этот перечень может быть продолжен именами тех, кто с гордостью называл себя учеником и продолжателем дела Л. А. Орбели.

Чем больше отдаляются от нас события тех лет, тем большее значение приобретают документальные свидетельства, неизвестные ранее. Они дают возможность оценить масштаб личности Леона Абгаровича Орбели; рассмотреть новые факты и документы в контексте сохраняющих свою актуальность проблем: наука и власть, наука и нравственность, социальная ответственность ученого.

ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ И РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОПЕПТИДАЗЫ НЕПРИЛИЗИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОГО, ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДОВ

Наливаева Н. Н.^{*,}, Беляев Н. Д.^{**}, Тернер Э. Дж.^{**},
Журавин И. А.^{*}**

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

***School of Molecular and Cellular Biology, Faculty of Biological Sciences,
University of Leeds, Leeds, UK. E-mail: n. n.nalivaeva@leeds.ac.uk*

Один из основных научных подходов Л. А. Орбели к изучению функций органов и тканей человека и животных основан на применении законов эволюции, онтогенеза и методов патофизиологии, которые помогают глубже понять процессы формирования сложных биологических систем, включая нервную ткань и присущие ей рефлекторные свойства, лежащие в основе сознания. С развитием методов современной физиологии и молекулярной биологии применение сравнительного и эволюционного подхода не только не теряет своей актуальности, но, наоборот, приобретает особенно важный смысл, поскольку позволяет изучать функционирование сложнейших биологических систем с использованием одноклеточных организмов, а также отдельных клеток или макромолекул. Например, использование репрограммирования эмбриональных клеток позволяет выяс-

нять механизмы формирования клеток разного типа и даже органов с присущими им функциональными характеристиками (Suga et al., Nature, 2011, 480: 57–62). Изменяя экспрессию генов с помощью разнообразных химических агентов и биомолекул, также можно направлять развитие организмов и функционирование их органов в интересующее экспериментаторов русло. В настоящее время применение эпигенетического подхода приобретает все большее значение в современной нейробиологии и благодаря ему ученые все глубже проникают в тайны работы мозга и механизмов его регуляции. Целью научных изысканий человечества всегда было и остается стремление не только понять, что же представляет собой человеческая личность и ее сознание, но также подойти к разработке и созданию искусственного интеллекта, биосенсоров, средств направленной профилактики и лечения разных недугов.

В наших исследованиях применение подходов Л. А. Орбели является основополагающим звеном в изучении влияния факторов пренатального развития на формирование когнитивных функций мозга и выяснение молекулярных механизмов, нарушение которых приводит к нейропатологии и дефициту обучения и памяти. Опираясь на сравнительные данные по изучению поведения животных, подвергнутых пренатальному стрессу (в частности, гипоксии) на разных этапах эмбриогенеза, а также данные морфологического и биохимического анализа ткани мозга в ходе постнатального развития, мы выяснили роль ряда белков и протеолитических ферментов в процессах формирования памяти и патогенезе болезни Альцгеймера. Одним из таких ферментов является нейропептидаза неприлизин, активность которой важна не только для нормального функционирования мозга, но также других органов и тканей, и нарушение экспрессии которого приводит к серьезным патологиям, включая болезнь Альцгеймера и рак (для обзора см. Nalivaeva et al, 2012, Int J Alzheimers Dis, 2012:383796). Так, при болезни Альцгеймера снижение активности неприлизина приводит к накоплению токсичных форм амилويدного пептида А β , который является его субстратом, а в случае рака предстательной железы дефицит активности этого фермента вызывает повышение содержания митогенного пептида эндотелина, обладающего пролиферативным эффектом. Полученные нами данные

о характере изменения содержания неприлизина в ходе постнатального развития мозга в норме и после пренатальной гипоксии, а также сравнение уровня его содержания и активности в клетках нейроblastомы человека разного происхождения, позволило нам понять механизм экспрессии гена этого фермента и найти пути его регуляции. Как оказалось, экспрессия гена неприлизина регулируется внутриклеточным фрагментом трансмембранного белка предшественника амилоидного пептида (APP), который образуется при расщеплении APP с образованием Аβ. Данный транскрипционный фактор, именуемый AICD (amyloid precursor protein intracellular domain) в комплексе с другими факторами, включая белок сложного РНК-полимеразного комплекса MED12, связывается с промотером гена неприлизина, активируя его экспрессию. В тоже время, репрессия гена неприлизина, как нами было показано на клеточных моделях, находится под контролем ферментов гистондеацетилаз, регулирующих уровень компактизации хроматина (Belyaev et al., EMBO Rep, 2009, 10: 94–100). Развивая наши исследования, мы обнаружили, что применение ингибиторов гистондеацетилаз, в частности, антиэпилептического препарата вальпроата натрия, приводит к повышению связывания AICD с промотером гена неприлизина, активируя уровень его экспрессии и повышению содержания и активности данного фермента в клетках нейроblastомы. Более того, введение вальпроата натрия животным с пониженным содержанием и активностью неприлизина в коре и гиппокампе, вызванным пренатальной гипоксией, тоже приводило к восстановлению уровня активности этого фермента до контрольных величин (Nalivaeva et al., J Mol Neurosci, 2012, 46: 569–577). Знания о характере регуляции гена неприлизина позволило нам также понять механизм действия антиоксиданта зеленого чая, эпигаллокатехин галлата (EGCG), который, как было показано нами, способен повышать активность неприлизина как в культуре клеток, так и в коре и гиппокампе мозга крыс. Оказалось, что помимо антиоксидантных свойств EGCG обладает гистондеацетилазной активностью. В настоящее время повышение экспрессии и активности неприлизина в кортикальных отделах и гиппокампе человека рассматривается как одно из перспективных направлений профилактики и лечения болезни Альцгеймера (Nalivaeva et al., 2012, J Neurochem.

120 Suppl 1: 167–185). Сравнительные исследования геномов животных разного уровня филогенетического развития, в частности *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*, позволили выявить и предсказать наличие у млекопитающих целого семейства белков, обладающих неприлизин-подобной активностью (Turner et al., 2001, *Bioessays*, 23: 261–269), что позднее привело к идентификации в ткани мозга человека и животных гомолога неприлизина НЕП-2, обладающего нейрональной специфичностью. Изучение свойств НЕП-2 у *Drosophila* показало, что избыточная экспрессия данного фермента приводит к ухудшению локомоции мух в результате нарушения сигнальных процессов, вызванных повышенным протеолизом регуляторных нейропептидов (Bland et al, 2009, *Peptides*, 30: 571–514). Это свидетельствует, что как недостаток, так и избыток ферментов семейства неприлизина может приводить к нарушению функционирования мозга и только поддержание их экспрессии на нормальном физиологическом уровне будет иметь терапевтический эффект.

Таким образом, проводимые нами комплексные исследования являются убедительным примером того, что последовательное применение филогенетического, онтогенетического и патофизиологического подходов позволяет изучать тонкие механизмы регуляции функций на молекулярном и генетическом уровнях. Результаты таких исследований не только обогащают фундаментальную науку, но также открывают новые перспективы для профилактики и лечения целого ряда человеческих недугов, включая нейродегенеративные заболевания, с целью улучшения качества жизни и продления эффективной интеллектуальной деятельности человека.

Выполнено при частичной финансовой поддержке программы Президиума РАН «Фундаментальные науки—медицине», гранта РФФИ 10–04–01156 и Medical Research Council, U.K.

Л. А. ОРБЕЛИ И ЕГО ШКОЛА В РАЗРАБОТКЕ ПРОБЛЕМ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ

Наточин Ю. В.

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

Исследования в области физиологии почки были одним из направлений работ школы Л. А. Орбели, в которую он внес неоценимый вклад. Л. А. Орбели—ученик и последователь И. П. Павлова, способствовал развитию многих направлений исследований Ивана Петровича. В 1883 г. И. П. Павлов предложил способ наложения фистулы мочевого пузыря у собак, этот метод позволил в хроническом эксперименте изучать механизм мочеобразования. Несколько десятилетий спустя, Л. А. Орбели развил этот подход и разработал технику раздельного выведения отверстий мочеточников на переднюю брюшную стенку у собаки, что открыло новые возможности изучения регуляции функции почек. Первая операция была проведена им 26 января 1921 г. Этот метод позволил оценить влияние различных факторов на состояние функции почки, в том числе действие её эфферентных нервов, используя одну почку как экспериментальную, а орган противоположной стороны как контрольный. Собака с раздельно выведенными мочеточниками была продемонстрирована 11 марта 1922 г. во время доклада сотрудницы Орбели З. М. Кисель на 23-й физиологической беседе в Петрограде и приведены данные о влиянии одностороннего удаления надпочечников на функцию почки той же стороны.

В лаборатории Л. А. Орбели была изучена роль эфферентных нервов почки в регуляции её функций (А. А. Гаччиладзе, 1928; А. А. Михельсон, 1934), механизмы болевой и условнорефлекторной анурии (Л. Г. Лейбсон, 1927; А. Г. Гинецинский, Л. Г. Лейбсон, 1929), влияние гормонов задней доли гипофиза на функцию почки (А. А. Данилов, 1934). Итогом исследований регуляции функций почек стало обобщение Л. А. Орбели (1939), когда он в образной форме поставил вопрос: «Зачем же «гонится» почка?» и дал ответ—ее основная функция—гомеостатическая. В 40-е гг. Б. Д. Кравчинский в школе Л. А. Орбели занимался изучением функции почки в онтоге-

незе млекопитающих, с конца 40-х гг. и это направление стал активно разрабатывать А. Г. Гинецинский.

Дальнейшее развитие работ в школе Орбели в области физиологии почек было выполнено в Институте эволюционной физиологии им.И.М.Сеченова АН СССР, созданном Л. А. Орбели в 1956 г. В этом институте в 1956 г. А. Г. Гинецинский организовал Лабораторию эволюции выделительных функций. В выполненных под его руководством работах особое внимание было уделено изучению функциональной организации осморегулирующего рефлекса, роли гиалуронидазы в механизме действия антидиуретического гормона (Л. Н. Иванова, М. Г. Закс, Л. К. Титова), нервной регуляции деятельности почек (В. Ф. Васильева, М. М. Соколова, 1958) сравнительно-физиологическим исследованиям функции почки (Ю. В. Наточин, 1960).

Новые направления исследований в области физиологии почки в последующие полвека в Институте им. И. М. Сеченова РАН касались эволюции ионорегулирующей функции почек, были разработаны методы микродиссекции почки и микропункции нефронов позвоночных (О. А. Гончаревская, Ю. Г. Монин), использованы эпителиальные слои мочевого пузыря (Е. И. Шахматова) и кожи (Е. А. Лаврова) лягушки, изучены особенности регуляции почкой баланса ионов калия (М. М. Соколова, В. Т. Бахтеева), натрия (Е. И. Шахматова), сульфатов (О. А. Гончаревская), магния и кальция (Г. П. Гусев). Объектами исследований явились представители всех классов позвоночных и ряда типов беспозвоночных животных. Были разработаны принципы эволюции функций почки и её функциональной эволюции, основанные на данных сравнительно-физиологических подходов, онтогенетического метода, клинического метода, анализа функций в экстремальных условиях космического полета. Выяснена роль в регуляции функций почки и осморегулирующих органов аутокоидов (Р. Г. Парнова, Е. И. Шахматова), вазопрессина и его аналогов (Т. Канашкина, Д. Гао), миметиков инкретинных (А. В. Кутина, А. С. Марина). Установлено сходство принципов регуляции систем транспорта ионов в почке и толстой кишке (Е. А. Родионова), возможность всасывания нерасщепленных белков и полипептидов в тонкой кишке (М. В. Бурмакин, Н. П. Пруцкова, Е. В. Селиверстова) и их

последующий метаболизм в клетках проксимального канальца, разработан новый подход с использованием GFP для исследования роли почек в метаболизме белков. Клинико-физиологические исследования были связаны с исследованием механизма действия диуретиков (Л. П. Перешеина, Л. Н. Кошелева, Е. А. Жуковская) и аутоакоидов (А. А. Кузнецова).

Важное значение в развитии этого направления работ школы Л. А. Орбели занимают исследования особенностей ионного состава жидкостей внутренней среды и проблема происхождения жизни. В отличие от общепринятых представлений о возникновении жизни в океане обоснована гипотеза о формировании протоклеток в калиевых водоемах около 4 млрд. лет назад с последующим появлением плазматической мембраны, что позволило позднее приспособиться протоклеткам к среде с доминированием ионов Na, сохранив K как доминирующий катион внутри клетки. Формирование многоклеточных было связано с формированием системы жидкостей внутренней среды и становлением почки как основного эффекторного органа гомеостаза.

Л. А. Орбели высказал мысль о двух задачах эволюционной физиологии — изучении эволюции функций и функциональной эволюции. Речь шла об эволюции отдельных физиологических систем и их элементов, но вне рассмотрения оставался вопрос о происхождении жизни и появлении первых физиологических функций. Нами выполнены работы с обоснованием необходимости рассматривать происхождения жизни и базовых физиологических функций как еще одну задачу эволюционной физиологии.

Работа поддержана грантами РФФИ (11-04-01636а), программ № 28 Президиума РАН и ОФФМ.

ЛЕОН АБГАРОВИЧ ОРБЕЛИ И XV ВСЕМИРНЫЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

Ноздрачѐв А. Д.

*Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия*

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 еще 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 созвать 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 Пав-

лова. 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 большое 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 значительных. 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 и проходило в обстановке большой торжественности в Дворце Урицкого (ныне вновь Таврический). Здание только что специально отремонтировали и оборудовали внутренней радиосетью, благодаря которой делегаты имели возможность по своему выбору, только повернув выключатель слушать доклады на русском, английском, французском, итальянском или немецком языках. 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 нумеро-

ванный 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 вопросов, обсуждавшихся на конгрессе, был необыкновенно широк. Помимо докладов в его 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 открыты 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, Иры Яунзен. Программа завершилось приемом в Доме ученых, организованном Орбели, Разенковым, Лондоном. 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, кото-

рую 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!

**ПОЛОЖЕНИЕ Л.А. ОРБЕЛИ ОБ ЭВОЛЮЦИОННОМ
ПРИНЦИПЕ В ФИЗИОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ
ТЕЛЭНЦЕФАЛО-ДИЭНЦЕФАЛЬНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОРГАНИЗАЦИИ ЦИКЛА
БОДРСТВОВАНИЕ-СОН У ПОЗВОНОЧНЫХ**

**Оганесян Г. А., Романова И. В., Аристакесян Е. А.,
Паскаренко Н. М., Михрина А. Л., Кузик В. В.**

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

Иммуногистохимическое изучение телэнцефало-диэнцефального взаимодействия в цикле бодрствование-сон позвоночных позволило выявить тесную корреляцию функциональных состояний организма с динамикой выраженности различных рецепторов дофамин-, глутамат- и ГАМКергических систем головного мозга. Нейротрансмиттерная функция дофаминергической системы на уровне переднего мозга и ее нейросекреторная функция на уровне межучного мозга позволяют рассматривать эту систему как связующее звено в инициации и поддержании различных функциональных состояний организма. Важным звеном в механизмах реализации инициации и поддержания функциональных состояний организма является гипоталами-

ческая вазопрессинергическая нейросекреторная система, которая участвует в поддержании гомеостаза. Поэтому изучение взаимосвязи указанных двух систем представляется чрезвычайно важным. Электрофизиологически показано, что 6-часовая мягкая тактильная депривация сна (ДС) прерывает медленноволновую и быстроволновую фазы сна, а во время 2-часового постдепривационного сна (ПДС) увеличивается количество эпизодов медленноволнового сна. В этом эксперименте нами было выявлено достоверное уменьшение тирозингидроксилазы— фермента, лимитирующего скорость синтеза дофамина, в нигростриатной системе и в гипоталамических отделах. При этом выявлено увеличение иммунореактивности D1 рецепторов дофамина после ДС, а во время ПДС— уменьшение уровня D1 и увеличение уровня D2 рецепторов. В паравентрикулярном (ПВЯ) и супраоптическом (СОЯ) крупноклеточных ядрах гипоталамуса, напротив, после ДС выявлено уменьшение как уровня D1, так и уровня D2 рецепторов, а на фоне ПДС, также как и в телэнцефальных отделах, в обоих ядрах достоверно возрос уровень D2 рецепторов. В нейросекреторных клетках ПВЯ после ДС выявлено достоверное увеличение иммунореактивного вазопрессина, а в СОЯ, напротив, снижение его уровня. На фоне ПДС в нейросекреторных клетках ПВЯ выявлено достоверное уменьшение иммунореактивного вазопрессина, а в СОЯ— увеличение. Полученные данные свидетельствуют об активном выведении иммунореактивного вазопрессина на фоне доминирования медленноволновой фазы сна, что можно рассматривать как реализацию восстановительной функции вазопрессина. Вместе с полученными ранее данными о дедифференцировке реакций D1 и D2 рецепторов в стриатуме при блокаде синтеза дофамина, представленные результаты можно рассматривать как подтверждение положения Л. А. Орбели об эволюционном принципе в функционировании систем организма человека и животных. Исследование поддержано грантом ОФФМ.

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ КОРЫ МОЗЖЕЧКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭТАНОЛА

Олейник Т. Л.

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

Последствия воздействия этанола на центральную нервную систему вызывают интерес у исследователей многие годы, этот вопрос остается актуальным и по сей день. Мозжечок, контролирующий равновесие, позу, координацию движений, в первую очередь страдает от употребления алкоголя. Особенно это касается центрального элемента коры мозжечка — клетки Пуркинье.

Задачей данного исследования было определить микроскопические изменения клеточных структур мозжечка, особенно клеток Пуркинье (КП), в условиях алкогольной интоксикации. В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных влиянию этанола на различные структуры мозга. Однако одним из самых интересных объектов для изучения в этом плане является мозжечок и его главный клеточный элемент — клетка Пуркинье.

Различными исследователями на крысах было показано, что клетки Пуркинье наиболее уязвимы именно в период дифференцировки (Marcussen B. L. et al, 1994; Pierce D. R., et al, 1999), т. е. даже однократное воздействие средних доз этанола в период между 4–9 днями постнатальной жизни влияло на структуру мозжечка (Goodlett C. R. et al, 1997). Так, если в норме у крыс насчитывалось примерно 335–365 т КП, у подвергавшихся алкогольной интоксикации в возрасте 10–15 дней, насчитывалось в среднем примерно 254–258 т КП, то у животных, на которых воздействовали этанолом в более раннем возрасте, 4–9 дней — 128 т клеток Пуркинье (Miki T. et al, 1999). В ряде случаев наблюдалось уменьшение ширины слоев коры мозжечка, нарушалась его складчатость. В одной из работ была установлена прямая связь между числом клеток Пуркинье и моторной деятельностью у крыс, подвергавшихся воздействию разных доз этанола в раннем постнатальном онтогенезе (Thomas J. D., 1998).

Алкогольная интоксикация разными дозами (от 2 до 7 г/кг) вызвала не только гибель клеток Пуркинье, но и влияла на внутриклеточные структуры: происходило изменение объемов ядра и ядрышка, эндоплазматического ретикулума, редукция дендритных шипиков (Lewandowska E. et al, 1994; Tabbaa S. Et al, 1999).

Несмотря на многочисленные данные, описывающие морфологические сдвиги в структуре коры мозжечка под воздействием этанола, до сих пор недостаточно работ, посвященных изменению размеров и формы клеток Пуркинье в раннем онтогенезе крыс при алкогольной интоксикации, что послужило целью и задачей данного исследования.

ИНСТИТУТ БРАТЬЕВ ОРБЕЛИ

Орбели А. Л.

*Санкт-Петербургская региональная общественная организация
«Институт братьев Орбели»,
г. Санкт-Петербург*

В культуре современного быстро меняющегося общества происходит принципиальная смена нравственных критериев, наблюдается деградация традиционных ценностей. Интеллектуальная элита всего мира озабочена этим процессом и изыскивает механизмы сохранения устойчивых нравственных традиций. В основе сохранения культурных императивов, сложившихся в ходе истории человечества, должна быть преемственность поколений.

15 лет тому назад по инициативе Президента Армении Левона Тер-Петросяна, Президента Российской академии наук Юрия Осипова, Президентов Национальной Академии наук Армении Виктора Амбарцумяна и Фадея Саркисяна была создана армяно-российская общественная организация «Мемориал имени братьев Орбели».

Это название было дано Организации в память о трех братьях Орбели: историке и юристе Рубене (1880–1943), физиологе Леоне (1882–1958) и многолетнем директоре Эрмитажа Иосифе (1887–1961).

Учредителями «Мемориала имени братьев Орбели» была группа представителей петербургской творческой интеллигенции, в которую

входили настоятель храмов Св. Екатерины и Св. Воскресения Армянской Апостольской Церкви в Санкт-Петербурге отец Езрас (Мкртич Нерсисян), известный скульптор Левон Лазарев, директор Библиотеки Российской академии наук Валерий Леонов, директор Государственного Эрмитажа Михаил Пиотровский и заведующий кафедрой физиологии Военно-Медицинской академии Владимир Самойлов. Участники этого общественного движения инициировали и реализовывали конкретные проекты, направленные на поддержание и развитие различных областей культуры. Основной задачей этой организации было привлечение внимания широкой мировой общественности к проблемам, стоящим перед российской и армянской культурой.

Деятельность указанной организации проходила с ведома и одобрения государственных структур России и Армении, международных общественных организаций, таких как ЮНЕСКО. Почетным членом «Мемориала имени братьев Орбели» дал согласие стать известный французский певец, композитор и общественный деятель Шарль Азнавур.

В 2011 году «Мемориала имени братьев Орбели» был реорганизован в Санкт-Петербургскую общественную организацию «Институт братьев Орбели». Среди учредителей те же Валерий Леонов, Михаил Пиотровский, Владимир Самойлов и ставший Главой Ново-Нахичеванской и Российской епархии Армянской Апостольской Церкви, Патриарший Экзарх в России Епископ Езрас (Мкртич Нерсисян).

Осознание исторической символичности имен трех братьев Орбели—твердости их гражданской позиции, интердисциплинарности и толерантности как фундамента современной культуры—легло в основу концепции Института. Творческий подход к любым видам деятельности Института направлен на пропаганду лидирующей роли Науки в пространстве Культуры и содействует глубокому взаимному проникновению искусства, науки и образования, расширению и углублению связей между национальными культурами.

Реализация этих целей осуществляется через организацию семинаров (в том числе международных), встреч, выставок и издательской деятельности. За прошедшие годы сформировался круг людей, постоянно принимающих участие в мероприятиях Института. Это

представители различных поколений, работающие в самых разнообразных сферах. Единство их взглядов и их совместная деятельность — это и есть механизм передачи нравственных и культурных традиций.

Санкт-Петербургская региональная общественная организация «Институт братьев Орбели» зарегистрирована Главным управлением Министерства юстиции Российской Федерации по Санкт-Петербургу 27 февраля 2012 г. Запись о некоммерческой организации внесена в Единый государственный реестр юридических лиц 07 марта 2012 г. за основным государственным регистрационным номером 1127800002428.

ФИЗИОЛОГИЯ ЗРЕНИЯ—ПРОБЛЕМА МОЛОДОСТИ ЛЕОНА АБГАРОВИЧА ОРБЕЛИ

Островский М. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля, г. Москва, Россия

Интерес и увлечённость физиологией зрения Л. А. Орбели пронёс через всю жизнь. Первой научной работой, которую он выполнил под руководством И. П. Павлова после окончания в 1907 году Военно-медицинской академии и которую защитил в 1908 году в качестве докторской диссертации, была работа по физиологии зрения. Первой заграничной лабораторией, в которой по рекомендации И. П. Павлова работал Л. А. Орбели, была лаборатория Эвальда Геринга в Лейпциге — классика физиологии зрения. По результатам работы у Геринга Л. А. Орбели были опубликованы две статьи. После двадцатилетнего перерыва, в 30-х годах, Л. А. Орбели вместе со своими учениками и сотрудниками, первыми из которых были А. В. Лебединский, Л. Т. Загорулько, Я. П. Турцаев, снова занялся физиологией зрительной системы.

Эволюционный, сравнительно-физиологический подход Л. А. Орбели в отношении физиологии зрения оказался исключительно плодотворным. По самой своей сути, физиология зрения — проблема комплексная, междисциплинарная, требующая широты научных взгля-

дов. Неудивительно, что Л. А. Орбели—человек энциклопедических знаний и разносторонних интересов—постоянно к ней возвращался. Он тесно сотрудничал с выдающимся физиком С. И. Вавиловым, для которого зрение тоже была одной из любимых научных проблем. Кто не помнит прекрасную, поэтическую книжку С. И. Вавилова «Глаз и Солнце», выдержавшую с 1927 года десять изданий. Вместе они—Л. А. Орбели и С. И. Вавилов—сделали исключительно много для развития физиологии зрения. В 1934 году в Ленинграде они организовали первую, чрезвычайно важную конференцию по физиологической оптике, давшую мощный импульс развитию в нашей стране этой области знаний. Во время Великой Отечественной войны стала особенно очевидной важность всестороннего изучения зрения. Поэтому в 1943 году они создают комиссию Президиума АН СССР по физиологической оптике, председателем которой становится Л. А. Орбели, а его заместителем—президент АН СССР С. И. Вавилов. Комиссия эта издавала знаменитые сборники «Проблемы физиологической оптики», проводила всесоюзные конференции по физиологии зрения, активно помогала учёным, занятым этой проблемой.

Постоянно думая об эволюции физиологических функций, Орбели—физиолог и медик—пытался соединить, взаимно обогатить физиологию и медицину. Работы в области физиологии зрения—яркий тому пример. Во время и после войны Л. А. Орбели и его школа сделали исключительно много для улучшения условий военного труда, в том числе для авиа-, а в последствии и космической физиологии и медицины. Речь идёт, в частности, о созданной Л. А. Орбели в Москве во время войны лаборатории авиамедицины. Вызвано это было тем, что у лётчиков с подъёмом на высоту возникали проблемы со зрением. Этими исследованиями занимались ученики Л. А. Орбели—В. Г. Самсонова и Л. И. Мкртычева, которым удалось найти способы предотвращения зрительных нарушений при высотных полётах в условиях кислородного голодания. Хотя в послевоенные годы лаборатория авиамедицины была расформирована, её сотрудники продолжали работать под руководством Л. А. Орбели. Часть из них вернулась в Ленинград на кафедру физиологии Военно-медицинской академии и в Институт физиологии им. И. П. Павлова. Другая часть лаборатории авиамедицины вошла в московский филиал Института

физиологии им. И. П. Павлова. В этот филиал входили биофизическая лаборатория Г. М. Франка, биохимическая—В. А. Энгельгардта и группа В. Г. Самсоновой, занимавшаяся физиологией зрения. В 1950 г., почти сразу после «павловской сессии», эта орбелиевская группа была переведена во вновь организованный Институт высшей нервной деятельности, и затем преобразована в лабораторию. В конце 50-х—начале 60-х годов в этой лаборатории стало успешно развиваться два направления—зрительной рецепции (М. А. Островский) и центральных механизмов зрения (И. А. Шевелев). Руководителей этих направлений—учеников В. Г. Самсоновой—вполне можно рассматривать как научных «внуков» Л. А. Орбели.

Научная школа Л. А. Орбели по физиологии зрения продолжает развиваться. Его ученики, а теперь и ученики его учеников—научные «внуки» на новом, современном уровне изучают и молекулярные, и интегративные механизмы работы зрительной системы, делают всё возможное для переноса результатов фундаментальных исследований в практику, в первую очередь медицинскую.

Наши великие предшественники, такие как братья Орбели—люди высочайшей культуры, энциклопедических знаний и твёрдых моральных устоев, интеллигенты в самом высоком смысле этого слова создавали свою науку как часть культуры. Только такая высокая наука способна приносить плоды в виде новых знаний и новых технологий.

О ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ СХОДСТВА У РАЗНЫХ ИНДИВИДУУМОВ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭЭГ (ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С УЧЁТОМ ФАКТОРА ПОЛА)

Панасевич Е. А., Цицерошин М. Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: panek1@yandex.ru*

Вопросы о сходстве и различиях у разных индивидуумов пространственной организации межрегиональных взаимодействий от-

делов коры больших полушарий мозга исследованы недостаточно. В результатах ограниченного числа работ, проведённых с использованием близнецового метода (Van Baal et al., 1998; Цицерошин с соавт., 2003; Ivonin et al., 2004) приводятся сведения об уровнях межиндивидуального сходства пространственной организации дистантных взаимосвязей ЭЭГ, вычисляемых по алгоритмам внутривариационной корреляции в группах моно- и дизиготных близнецов. На основе этих данных были получены оценки коэффициентов наследования, указывающих на высокую генетическую обусловленность становления межкортикальных связей, включающих ассоциативные и комиссуральные пути обоих полушарий, в отличие от коротких, развитие которых, по мнению авторов этих работ, в большей степени зависит от влияния внешней среды. Не исследованными, однако, остаются вопросы о возрастных этапах формирования в онтогенезе ребёнка относительно сходной у разных индивидуумов организации межрегиональных взаимосвязей ЭЭГ, как и вопросы о половых различиях степени их межиндивидуальной вариабельности.

Цель настоящей работы состояла в анализе различий уровня межиндивидуального сходства организации биопотенциального поля мозга у лиц мужского и женского пола на разных этапах онтогенетического развития, начиная с периода новорождённости до взрослого. В исследовании приняли участие 15 мужчин и 23 женщины (средний возраст 25 и 26 лет соответственно), 14 мальчиков и 14 девочек 12 лет, 17 мальчиков и 11 девочек 8–9 лет, 12 мальчиков и 14 девочек 5–6 лет, а также 16 новорожденных в возрасте до 15 дней—9 мальчиков и 7 девочек. Коэффициенты межиндивидуального сходства (КМС) вычисляли по алгоритму кросскорреляции Пирсона в парах индивидуумов одного пола между присущими им паттернами пространственной организации дистантных связей ЭЭГ, как в целом от 20-ти монополярных отведений, так и в разных комбинациях связей ЭЭГ. Как основные использовали семь комбинаций дистантных связей ЭЭГ: «Мс» — межполушарные связи ЭЭГ билатерально-симметричных отделов полушарий; комбинации «Фр», «Цн» и «Окц» — включали дистантные связи ЭЭГ в пределах фронтальных, центрально-теменных и окципитальных отделов коры обоих полушарий; «Лп+Пп» — внутривариационные связи ЭЭГ, оцениваемые в обоих полушариях;

«Дл»— «длинные» внутрислоушарные связи ЭЭГ между дистантно удаленными зонами коры в обоих полушариях (с шагом через одно или более отведение); «Бл»— комбинация «ближних связей» между ЭЭГ от рядом находящихся отведений. Шесть дополнительных комбинаций получали при разделении трёх комбинаций внутрислоушарных связей «Лп+Пп», «Дл» и «Бл» на связи ЭЭГ, относящиеся только к правому или к левому полушарию— «Лп», «Пп», «Дл_Л», «Дл_П», «Бл_Л», «Бл_П».

По результатам наблюдений в целом во всех возрастных группах был выявлен высокий уровень межиндивидуального сходства пространственной структуры дистантных связей биопотенциалов мозга. Оценки КМС у взрослых испытуемых и у детей 5–6, 8–9 и 12 лет превышали значения 0.80 почти для всех комбинаций связей ЭЭГ, а у новорождённых достигали 0.70. При этом высокое сходство пространственной организации биопотенциалов мозга у разных индивидуумов проявлялось как в группах лиц мужского, так и женского пола, то есть относительно независимо от половой принадлежности испытуемых, что существенно с точки зрения выявления общевидовых признаков в морфофункциональной организации мозга. Максимальными значениями КМС (более 0.90) отличалась пространственная структура межполушарных взаимосвязей ЭЭГ билатерально-симметричных областей левого и правого полушарий— комбинация «Мс», в том числе в группах новорожденных, что позволяет предполагать наличие высокой генетической детерминации становления комиссуральных связей больших полушарий, начиная с младенческого возраста. Наименьшими значениями КМС во всех возрастных группах отличалась комбинация связей ЭЭГ между близлежащими зонами коры обоих полушарий («Бл»), что отражает более высокую, чем в других комбинациях связей ЭЭГ, межиндивидуальную вариативность ближних дистантных взаимодействий потенциалов коры. Эти данные совпадают с результатами работ (Van Baal et al., 1998; Ц с соавт, 2003; Ivonin et al., 2004; Цицерошин, Шеповальников, 2009), согласно которым становление именно ближних межкортикальных взаимосвязей биопотенциалов головного мозга человека в наименьшей мере зависит от генотипа и в наибольшей степени обусловлено влияниями внешней среды. Так, для комбинации ближних связей

ЭЭГ «Бл» выявились наиболее яркие возрастные и половые различия в уровнях межиндивидуального сходства пространственной структуры ЭЭГ. Начиная с возраста 5–6 лет наблюдалось значительное понижение межиндивидуального сходства пространственной организации потенциалов мозга, опосредуемых через ближние межкортикальные взаимосвязи. У взрослых испытуемых именно этой комбинации соответствовали наиболее низкие значения коэффициентов межиндивидуального сходства, особенно в группе мужчин—0.43. Эти данные могут указывать на накопление с возрастом у разных индивидуумов в популяции индивидуальных особенностей в морфофункциональном обеспечении ближних межрегиональных взаимодействий в коре за счёт разнообразия воздействующих на разных индивидуумов средовых факторов. Такой феномен в особой мере проявлялся у лиц мужского пола, что может быть связано с бóльшим разнообразием накапливаемых у мужчин в процессе формирования фенотипа индивидуальных свойств и особенностей психофизиологических характеристик ЦНС. Важно отметить, что для всех комбинаций связей ЭЭГ у женщин выявлялось устойчивое и достоверное превышение по сравнению с мужчинами величин коэффициентов межиндивидуального сходства. Такая же тенденция наблюдалась в группах детей 5–6 и 12 лет. У детей 8–9 лет несколько бóльшая вариабельность пространственной структуры ЭЭГ наблюдалась у девочек по сравнению с мальчиками, что, возможно, связано с более ранним вступлением девочек в пубертатный период.

Особый интерес представляют данные, полученные при оценках КМС в отдельности по каждому из полушарий. При «разделении по полушариям» дистантных связей ЭЭГ оценки межиндивидуального сходства организации ЭЭГ как у взрослых, так и у детей значимо увеличивались для тех же самых групп испытуемых. Существенно, что такого рода «гемисферный принцип» выполнялся независимо от пола испытуемых для оценок КМС, проведённых для как удалённых внутримушарных взаимодействий в пределах левого—«Дл_Л» и правого полушарий—«Дл_П», так и для ближних связей ЭЭГ. Для комбинации ближних связей ЭЭГ («Бл») гемисферный принцип во всех изучаемых нами возрастных группах, даже у новорожденных, проявлялся в основном только для левого полушария, т.

е. для комбинации «Бл_Л». В целом эти данные позволяют полагать, что у каждого индивидуума пространственная организация межрегиональных связей биопотенциалов коры в левом и в правом полушариях головного мозга обладает, по-видимому, некими принципиальными особенностями. Таким образом, представленные данные указывают на значительное сходство у индивидуумов разного возраста, начиная с периода новорожденности, пространственно-временной структуры межрегиональных взаимодействий, оцениваемых для всех комбинаций связей ЭЭГ, кроме ближних, с устойчивой тенденцией к превышению межиндивидуального сходства у лиц женского пола.

**СОЗДАНИЕ Л.А.ОРБЕЛИ ИНСТИТУТА
ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИМ.
И.П.ПАВЛОВА И РАЗВИТИЕ В НЕМ НАУЧНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ (1937–1950)**

Пастухов В. А.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: pavlovo47@yandex.ru*

Цель доклада—в его названии. Институт создан Л. А. Орбели в 1937 (официально открыт в 1939) году на базе Павловской биологической станции в Колтушах (Павлово). Для этого были переведены и слиты с Биостанцией руководимый Л. А. Орбели Отдел эволюционной и специальной физиологии, две лаборатории (зав. Е. А. Ганике и М. К. Петрова) из Физиологического отдела, и отдельная фармакологическая лаборатория (зав. А. П. Кузнецов), принадлежавшие Ленинградскому филиалу Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ). Были также включены структуры, ранее организационно связанные с Биостанцией и территориально располагавшиеся в Ленинграде. В Институте были организованы три отдела: высшей нервной деятельности, эволюционной физиологии и клинический. Отделы подразделялись на лаборатории и/или клиники. Лаборатории первого и второго отделов были размещены в «Старой»,

«Новой», «Озерной», и «Манежной» лабораториях, а также в «Доме Павлова».

Для того, чтобы обеспечить преемственность научных поколений, «развить работы по изучению научного наследия Ивана Петровича» (Л. А. Орбели. Вестник АН СССР, 1938, № 4, с. 34–40) и реализовать собственные замыслы, для исследований были использованы представители животного мира, стоявшие на разных ступенях эволюционной лестницы: земноводные, рыбы, насекомые (плодовые мушки дрозофилы, саранча, жуки, пчелы), птицы, млекопитающие (мыши, крысы, кролики, кошки, собаки, обезьяны, здоровые и больные люди разного возраста). Применялись имеющиеся на то время данные, подходы и методы (методики) нормальной, патологической, сравнительной и эволюционной физиологии; эмбриологии, генетики, биохимии, медицины (хирургии, педиатрии, неврологии, психиатрии), диалектики и других наук.

Одной из проблем исследований по высшей нервной деятельности (в. н.д.) Л. А. Орбели считал изучение координационных механизмов между условно- и безусловно рефлекторных факторов в осуществлении двигательной деятельности, достигающей у человека таких форм, как письмо, выполнение тех или иных трудовых процессов, игра на музыкальных инструментах и сложнейшей по моторике и наиболее совершенной с биологической и социальной точки зрения функции речи. И такую проблему можно будет решить лишь на основе «истинной физиологии» больших полушарий головного мозга, которую дал И. П. Павлов, и в фило- и онтогенетическом аспектах, то есть на эволюционной основе (выд. авт.). Важная задача—«это отыскание новых форм и приемов для изучения в. н.д. у различных представителей животного царства, изучение основных свойств и типовых особенностей их нервной системы, разработка тестов и производство генетических исследований». Была поставлена задача исследовать на мышах—не как наследуются готовые условные рефлексы (Н. П. Студенцов), а какие из функциональных особенностей нервной системы могут передаваться по наследству (Е. А. Ганике). Р. А. Мазинг приступила к изучению вопроса о наследовании некоторых особенностей поведения насекомых на плодовой мушке дрозофиле. Л. О. Зевальд, М. С. Колесников, В. К. Красуский,

В. Ф. Плешков, В. В. Рикман, Т. А. Тимофеева и Трошихин и др. на собаках занялись изучением роли наследственных и приобретенных при жизни факторов в формировании типов нервной системы. По инициативе Л. А. Орбели и с помощью генетиков Н. К. Кольцова и Л. В. Крушинского в Институте было положено начало созданию генетического (линейного) стада собак. Продолжались исследования поведения на антропоидах (шимпанзе), начатые еще при И. П. Павлове (П. К. Денисов, Э. Г. Вацуро, Л. Г. Воронин, М. П. Штодин,). Установлен феномен «актера и зрителя» — выработка условных рефлексов не только у той особи, на которой ставят опыт, но и у тех, которые при этом присутствуют (Штодин). Установлено различие («мощность», лабильность и др.) условно-рефлекторных связей, образующихся с разных анализаторов. Выдвинуто понятие о «ведущей афферентации» (Вацуро). На птенцовых птиц установлено, что один и тот же звуковой раздражитель может возбуждать врожденные реакции и, пройдя фазу торможения, может превратиться в возбудителя приобретенных реакций (Г. А. Васильев, А. Н. Промптов, Е. В. Лукина). «В процессе совершенствования функций идет не окончательное вытеснение и не окончательное уничтожение старых функциональных отношений, а угнетение их, затормаживание их новыми формами, как бы упрятывание старых форм в какой-то, недоступный внешнему наблюдению склад. Это показано как для центральной нервной системы, так и периферического нервно-мышечного аппарата» (Л. А. Орбели. Избр. тр., 1961, т. I, 159).

Физиология и генетика в н.д. исследовались в связи с функциями других систем: двигательной, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и выделительной.

В отделе эволюционной физиологии разрабатывались проблемы сравнительной и возрастной физиологии (А. В. Войно-Ясенецкий, Е. М. Крепс, Л. Г. Лейбсон), эмбриофизиологии, онто- и филогенеза функций (А. А. Волохов, Г. А. Образцова, Е. П. Стакалич) симпатической нервной системы (А. М. Алексанян, О. А. Михалева), мозжечка (Алексанян, Рейдлер, Л. А. Фирсов), нейрогуморальных корреляций (Н. В. Строганова), нейрофармакологии (Кузнецов, Цобкалло), нейростологии (И. Ю. Зеликин, Е. А. Моисеев), деятельности вегетативных органов (С. М. Дионесов) и мн. др.

Установлено влияние мозжечка на функции структур головного и спинного мозга, вегетативную нервную систему, тонус мышц, сердечно-сосудистую и пищеварительную систему (Алексамян). Обнаружен ряд переходных форм мышц млекопитающих и земноводных, которые имеют разные формы холинэстеразы (фермент, разрушающий ацетилхолин) и по-разному реагируют на ацетилхолин (Лейбсон и др.) В отличие от млекопитающих у эмбрионов птиц первичные двигательные акты носят не рефлекторный, а нейромоторный характер (Волохов). Воронин сопоставил слюнные и двигательные условные реакции (задачу ставил еще Павлов) и показал возможность осуществления идеи Орбели об изучении координационных отношений посредством выработки двигательных условных рефлексов. Помимо нервной и мышечной систем в искусственно создаваемых условиях изучалось развитие системы кровообращения, эндокринной системы и процессов обмена.

Клинический отдел включал: отделение неврозов (зав. Б. Н. Бирман), нервно-органическое (Н. А. Крышова) и психиатрическое (А. С. Чистович) отделения. А так же лаборатории: физиологии и патологии в. н.д. (Майоров), эндокринологии (Е. Н. Сперанская), клинической физиологии и органов чувств (Н. В. Зимкин) и биохимии (А. М. Петрунькина). Продолжались исследования в. н.д. ребенка (Н. И. Красногорский), условных рефлексов у близнецов (И. И. Канаев), изменений моторной хронаксии у младенцев в возрасте 1–10 дней (И. И. Короткин, Крышова), сна у людей в разных условиях (М. И. Сандомирский, А. Л. Сапер, М. М. Сулова), изменений моторной и сенсорной хронаксии при мигрени (Л. Б. Лобак) и других вопросов.

Исследованиями на больных с поражениями деятельности корковых и подкорковых структур и опытами на животных с хирургическим, медикаментозным или функциональным (при неврозах) разобщением коры и подкорковых образований головного мозга с ниже расположенными нервными структурами (Н. Ю. Алексеенко, Бирман, Головина, Иванов-Смоленский, Петрова, Петрунькина, и др.) было установлено, что безусловные и ранее приобретенные условно-рефлекторные функции не исчезают бесследно при выработке или приобретении новых условно-рефлекторных реакций или новых,

более совершенных, форм поведения. При названных условиях они проявляются вновь.

За 13 лет, из которых почти четыре года приходится на Великую Отечественную войну и еще несколько лет на восстановление Институт были подготовлены и защищены 20 кандидатских и 13 докторских диссертаций, опубликовано около 300 статей и несколько монографий. Разработаны основы закономерностей и механизмов эволюционного развития функций нервной системы, в том числе высшей нервной деятельности (условных рефлексов), а также систем кровообращения и пищеварения, эндокринной и выделительной систем.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОЦИТОЗА БЕЛКА В ПОЧКЕ АМФИБИЙ

Пруцкова Н. П., Селивёрстова Е. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nprutsk@iephb.ru*

Представления о реабсорбции белка в клетках проксимальных канальцев (ПК) почки путём пиноцитоза к началу 21-го столетия существенным образом изменились в связи с обнаружением в почке и последующим клонированием специальных мембранных рецепторов. Это привело к разработке концепции рецептор-опосредованного эндоцитоза, согласно которой захват белка в почке млекопитающих и человека инициируется его связыванием с низкоаффинными мультилигандными рецепторами— мегалином и кубилином (Verroust et al., 2002; Gekle, 2005; Christensen et al., 2009). В почке низших позвоночных, включая амфибий, процесс всасывания белка практически не исследован. Недавно установленное наличие в геноме шпорцевой лягушки генов мегалина и кубилина, а также экспрессии мРНК в пронефрозе головастика *Xenopus* (Christensen et al., 2008) позволяет предположить существование механизма рецептор-опосредованного эндоцитоза в почке амфибий. Цель работы состояла в морфофизиологическом анализе процесса и механизмов всасы-

вания белка в клетках ПК почки травяной лягушки. В задачи входило изучение захвата и особенностей внутриклеточного транспорта разных белков при их одновременном и последовательном введении, а также выяснение возможности участия в этом процессе рецепторов эндоцитоза.

В опытах использовали зелёный флюоресцентный белок (GFP) и его мутантную форму—жёлтый флюоресцентный белок (YFP). Показано, что эти белки, имеющие сходные молекулярные характеристики, одинаковым образом фильтруются и всасываются в клетках ПК почки. Об этом свидетельствуют выявленные количественные закономерности их абсорбции—повышение всасывания с увеличением дозы белка и времени после их инъекции лягушкам и крысам. GFP и YFP обладают высокой устойчивостью к гидролизу и стабильной флюоресценцией, что позволяет проследить динамику захвата и внутриклеточного транспорта этих белков после интернализации в эндосомах. Таким образом, продемонстрировано, что GFP и YFP как маркерные белки чрезвычайно удобны для изучения процесса эндоцитоза белка в опытах *in vivo* с последующим анализом фиксированных препаратов почки методами флюоресцентной и конфокальной микроскопии. Проведена оценка всасывания GFP и YFP при одинаковых и разных условиях конкуренции за связывание с рецептором, создаваемых путём одновременного и последовательного введения этих белков в эквивалентных количествах. Анализ изображений, полученных в режиме последовательного лазерного сканирования, показал, что предварительное введение и аккумуляция в клетках канальцев одного из белков сопровождается достоверным снижением всасывания второго белка по мере увеличения интервала между инъекциями. С помощью иммуномечения и конфокальной микроскопии показано участие мегалина и кубилина в процессе эндоцитоза YFP—выявлена колокализация иммунофлюоресценции этих рецепторов и свечения введенного белка в эндоцитозных везикулах клеток ПК. Полученные результаты являются фундаментальной основой для развития сравнительно-физиологических исследований эндоцитоза белка, а также представлений о возможных внутриклеточных механизмах снижения абсорбционной ёмкости клеток ПК при увеличении канальцевой нагрузки.

ПЕРЕСТРОЙКА ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ КАК СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Рожков В. П., Бекшаев С. С., Бурых Э. А., Сороко С. И.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vrozhkov@mail.ru*

Одним из адекватных методов моделирования экстремального воздействия на организм, способного вызывать постепенное нарастание напряжения систем регуляции и развитие дезинтеграции системной деятельности мозга, не вызывающего при этом серьезных функциональных нарушений или нежелательных последствий для организма, является острая экспериментальная гипоксия с использованием гипоксических газовых смесей. Пребывание в условиях острой гипоксии может привести к нарушениям витальных функций, однако наиболее ранними последствиями гипоксии являются изменения в сфере когнитивно-мнестических процессов, нарушения деятельности и неадекватность поведенческих реакций, что особенно важно, когда речь идет о работе человека в экстремальных условиях.

Независимо от природы внешнего воздействия и особенностей реорганизации межцентральных и межсистемных взаимодействий, направленных на обеспечение необходимых функций, в мозге должны существовать опорные (инвариантные) структуры организации и механизмы, возвращающие всю систему в базисное состояние, что и позволяет осуществлять внутреннюю реорганизацию исходя из каких-то определенных начальных условий. J. Jackson одним из первых дал объяснение нервной интеграции с точки зрения теории эволюции, как нарастания интегративных комплексов в определенной «иерархии», т. е. надстраивания филогенетически новых морфофункциональных образований над старыми. Такой подход оказался плодотворным для объяснения целого ряда клинических симптомов, как результата «распада» высших интеграций под влиянием патогенных воздействий. Эти представления были сформулированы в выражении «эволюция и распад» (evolution & dissolution), и получили свое

развитие и теоретическое обоснование в трудах академика Л. А. Орбели (теория диссолюции).

Нами проведено исследование механизмов регуляции функционального состояния мозга у человека в условиях дозированной гипоксии (дыхание смесью 8% кислорода в азоте в течение 15–25 минут). С целью выявления особенностей перестройки корково-подкорковых взаимодействий анализировали процессы локальной и дистантной синхронизации корковых потенциалов, а также изменения внутримозговой локализации электрических эквивалентных дипольных источников (ЭЭДИ-томография) ЭЭГ. Объективную оценку характера и степени нарушения когнитивно-мнестических функций при гипоксии дает исследование «сенсорных» и «когнитивных» (P_{300}) вызванных потенциалов (ВП) мозга, отражающих процессы дифференцировки, опознания и запоминания стимула, а также принятия решения, в сопоставлении с оценкой эффективности выполнения задания.

Кластерный анализ позволил выделить в фоне ряд устойчивых состояний («уровней»), характеризующихся близкой структурой корреляционных связей ЭЭГ. Действие гипоксии вызывает изменение соотношений между локальными ЭЭГ процессами, что обуславливает переход на уровень нового паттерна корреляционных связей ЭЭГ. При этом сохраняются междууровневые переходы, что дает возможность вернуться к одному из исходных состояний, а также позволяет постепенно выйти на новый уровень функционального состояния, обеспечивающий адаптацию в условиях продолжающегося воздействия неблагоприятного фактора. Испытуемых с низкой толерантностью к гипоксии отличала неустойчивость во времени паттерна взаимосвязей ЭЭГ.

С углублением гипоксического состояния испытуемые совершали большие ошибки при подсчете значимых стимулов, при этом выявлена положительная корреляционная связь между величиной ошибки и латентностью волны P_{300} . По мере увеличения продолжительности гипоксии выявлено увеличение латентности P_{300} вплоть до 150% от исходной. В комплексе $N_1P_2N_2$ возрастал вклад положительного компонента, который становился доминантой ВП (в отличие P_{300} при нормоксии). После 10–15 минут дыхания гипоксической

смесью практически у всех испытуемых наблюдали возникновение позднего позитивного компонента с латентностью 700–900 мс, отличающегося высокой вариабельностью. Полученные изменения ВП показывают замедление процессов опознания стимулов и принятия решения относительно их значимости, а также снижение объема оперативной памяти при углублении гипоксического состояния. Изменение амплитудных соотношений и доминирования основных компонентов ВП указывает на определенное сходство изменений ВП при гипоксии и во время дремоты, и даже в начальные стадии сна. Возможно, в основе начальных изменений сенсорных и когнитивных ВП при гипоксии лежит снижение уровня бодрствования в результате снижения функциональной активности неокортекса и обратимой блокады активирующего влияния ретикулярной формации ствола мозга. Ограничение поведенческой активности при гипоксии в ответ на острый дефицит кислорода может носить упреждающий характер охранительного торможения, однако, в отличие от сна, «демобилизация» происходит на фоне напряжения регуляторных механизмов, направленных на компенсацию и сохранение витальных функций в условиях недостатка кислорода.

С помощью ЭЭДИ-томографии обнаружено, что на начальных стадиях гипоксии происходит перераспределение фокусов ЭЭДИ, характеризующееся увеличением плотности ЭЭДИ на срезах, включающих структуры гипоталамической области, базальных ядер переднего мозга, лимбической системы. Повышение плотности локализации ЭЭДИ на проекции медиальных (срез Н7) и базальных (срез Н8) отделов височных долей отражает активацию структур лимбической области (гиппокамп, зубчатое ядро, миндалевидный комплекс). Возбуждение структур лимбической области при определенных условиях может быть источником пароксизмальных форм активности на ЭЭГ. Уменьшение выраженности реакции активации ЭЭГ при гипоксии свидетельствует об ослаблении влияний восходящей активирующей системы мозга. Снижение тонуса коры «освобождает» подкорковые механизмы от тормозного контроля коры, обуславливая усиление процессов синхронизации нейрональной активности и появление пароксизмальных потенциалов. По мере углубления гипоксического состояния на фоне снижения тонуса коры мозга выявля-

ется тенденция к увеличению амплитуды ЭЭГ в височных областях и возрастанию билатеральной асинхронии колебаний потенциалов.

По-видимому, в условиях экстремального воздействия фактора среды (низкое содержание кислорода), мозг переходит к иному, чем в обычных условиях, типу регулирования межцентральных отношений: обычно доминирующая роль коры сменяется доминированием нижележащих, более древних отделов мозга, в норме подчиненных кортикофугальным влияниям. Такой переход связан с особой ролью лимбической системы («висцерального мозга») в регуляции вегетативных функций, в процессе выживания. Возникшая на определенных этапах эволюции головного мозга позвоночных лимбическая система явилась аппаратом обслуживания первичных, витальных потребностей и обеспечения инстинктивных форм поведения.

Переключение интегративных механизмов регуляции с корково-таламического на лимбико-диэнцефальный уровень может обеспечивать снятие энергетически затратных неспецифических компонентов гипоксического стресса и более устойчивую регуляцию существенных физиологических переменных основных систем жизнеобеспечения в условиях нарастающего дефицита кислорода.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭНЗИМОЛОГИЯ ХОЛИНЭСТЕРАЗ ПОЗВОНОЧНЫХ И БЕСПОЗВОНОЧНЫХ. РАСШИРЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ

Розенгарт Е. В., Басова Н. Е.

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

В сравнительной энзимологии субстратная специфичность является «визитной карточкой» всех ферментов и особенно таких, как холинэстеразы (ХЭ), которые обладают выраженной видовой и тканевой специфичностью, образуя целое ферментное семейство. С учетом представлений о многофункциональной роли субстрата понятие субстратной специфичности включает самые различные аспекты реакционной способности ХЭ.

Во-первых, «классической» служит зависимость кинетических параметров процесса ферментативного гидролиза от различных элементов структуры сложных эфиров, подразумевая структурные вариации как в кислотной, так и в спиртовой частях субстратной молекулы, что дает информацию о процессах ориентированной сорбции, об особенностях конфигурации мест сорбции и о продуктивной конформации субстратов.

Во-вторых, выбор кинетических параметров: активность каталитического центра фермента, a_c (насыщающая концентрация субстрата) и бимолекулярной константы скорости ферментативного гидролиза, a_c/K_M (концентрация субстрата ниже величины константы Михаэлиса K_M).

В-третьих, важной регуляторной функцией является торможение активности некоторых ХЭ высокими концентрациями субстратов, так называемое «субстратное ингибирование», параметры которого существенно зависят как от природы ХЭ, так и от структуры субстрата.

В-четвертых, существенное влияние на общий процесс ферментативного гидролиза оказывает непродуктивная сорбция субстрата в активном центре ХЭ, которая также меняется в зависимости от строения субстрата.

В-пятых, интересным аспектом субстратной специфичности является участие разных по структуре субстратов в процессе необратимого торможения ХЭ фосфорорганическими ингибиторами (ФОИ), так называемый «защитный эффект субстрата». Такой кинетический анализ существенен и продуктивен для понимания процессов взаимодействия ХЭ как с субстратами, так и с ФОИ, что обеспечивает сближение энзимологических и токсикологических аспектов, т. к. в организме ФОИ взаимодействуют с ферментами в присутствии субстратов.

В-шестых, реакцию ХЭ с обратимыми ингибиторами (как правило с аммониевыми соединениями) нельзя изучать в отсутствие субстрата, который является равноправным компонентом этой тройной системы. В зависимости от структуры субстрата и от природы ХЭ может меняться не только эффективность обратимого ингибитора, но и характер его тормозящего действия.

В-седьмых, также регуляторной функцией может служить активирующая способность органических катионов (в том числе природного субстрата ХЭ ацетилхолина (АХ)) по отношению к ХЭ, которая более четко проявляется при кислых рН.

Видимо этим не исчерпывается многообразие такой разноплановой сравнительно-энзимологической характеристики как субстратная специфичность ферментов.

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ В ЖИЗНИ И ТВОРЧЕСТВЕ ЛЕОНА АБГАРОВИЧА ОРБЕЛИ

Самойлов В. О.

*Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия*

Летом 1899 г. в доме известного тифлинского юриста Абагара Иосифовича Орбели состоялся семейный совет для решения судьбы Леона, который завершал обучение в 3-й мужской тифлинской гимназии. Его старший брат Рубен был тогда студентом юридического факультета С.—Петербургского университета. Леону давно советовали стать врачом, но одни почтенные родственники настаивали на учёбе в Военно-медицинской Академии (ВМА), а другие— на медицинском факультете Московского университета. Решающее слово осталось за дядей, Давидом Иосифовичем, который заведовал психиатрической клиникой в Тифлисе. Он авторитетно заявил, что ВМА безусловно лучший вуз России и только там должен учиться его племянник. С братом своего мужа была солидарна мама Леона— Варвара Моисеевна, урожденная княжна Аргутинская-Долгорукая. Она в семье определяла эстетическое и культурное воспитание детей.

В середине августа 1899 г. Абгар Иосифович привёз сына в С.—Петербург для зачисления в ВМА на правах своекоштного студента. Золотая медаль за гимназию освободила Леона от вступительных экзаменов. Поступая в ВМА, он представлял «всю свою будущую деятельность как чисто врачебную, лечебную. Мыслей о научной, об исследовательской деятельности у меня не было», — писал Л. А. Орбели в автобиографии. Однако они появились уже на первом

курсе под влиянием академических профессоров, из которых наиболее сильное впечатление произвели на него анатом А. И. Таренецкий, зоолог Н. А. Холодковский и гистолог М. Д. Лавдовский. Последний был в приятельских отношениях с Абгаром Иосифовичем и опекал Леона на младших курсах. К сожалению, в декабре 1902 г. Лавдовский скончался, и Леон остался без доброго наставника.

М. Д. Лавдовский относился к самым близким товарищам И. П. Павлова, о котором Л. А. Орбели узнал, «вступив только в стены ВМА». Обучаясь на втором курсе, он не пропустил ни одной павловской лекции. М. Д. Лавдовский посоветовал ему заниматься научной работой под руководством И. П. Павлова. Это в значительной степени предопределило дальнейшую судьбу Леона Абгаровича. Научные исследования он проводил не столько на кафедре физиологии ВМА, сколько в павловском физиологическом отделе Института экспериментальной медицины (ИЭМа).

23 октября (5 ноября) 1903 г. состоялся первый научный доклад Л. А. Орбели в Обществе русских врачей, которое заседало в здании Пироговского музея (на территории ВМА). В том же году материалы доклада были опубликованы в «Трудах общества русских врачей в С.—Петербурге». Это была первая научная публикация будущего выдающегося учёного. Она была удостоена золотой медали на конкурсе студенческих работ ВМА.

Однако в мае 1904 г. Л. А. Орбели постигла неудача — по окончании ВМА с отличием он участвовал в конкурсе на поступление в Институт врачей (докторантуру) и проиграл его. После этого состоялось назначение Леона Абгаровича младшим врачом 2-го флотского экипажа с прикомандированием к Николаевскому морскому госпиталю в Кронштадте. В свободное от службы время он продолжал работать в физиологическом отделе ИЭМа и в 1907 г. защитил выполненную там докторскую диссертацию на тему «Условные рефлексы глаза у собаки».

Защитив диссертацию, Л. А. Орбели в 1908 г. демобилизовался и стал работать помощником И. П. Павлова в ИЭМе. В начале 1909 г. был направлен Академией за границу «с научной целью». За два года поработал в Берлине, Лейпциге, Гисеке, Кембридже и на Неаполитанской биологической станции. Учился у таких выдающихся

учёных как Э. Геринг, П. Флексиг, З. Гартен, Д. Ленгли. Выполнял совместные научные исследования с ними, а также с Э. Брюкке, Д. Баркрофтом, Р. Диттлером. За 2 года заграничной командировки опубликовал 8 научных работ в авторитетных германских и английском журналах.

В январе 1911 г. Л. А. Орбели возвратился в Россию и приступил к прежним обязанностям помощника И. П. Павлова в ИЭМе. В конце года был «принят в число приват-доцентов Академии». С 1913 г. на кафедре физиологии ВМА начали проводиться обязательные практические занятия студентов. Для их проведения ввели штатную должность доцента. На неё избрали Л. А. Орбели, но он совмещал эту должность с прежней работой в ИЭМе и в физиологическом кабинете лаборатории, основанной П. Ф. Лесгафтом.

После революции Л. А. Орбели был назначен старшим преподавателем кафедры физиологии ВМА. К этому прибавилось несколько должностей по совместительству. В 1925 г. И. П. Павлов перестал работать в ВМА, и на Л. А. Орбели было возложено руководство кафедрой физиологии. С этого времени кафедра стала развивать физиологию военного труда, благодаря чему превратилась по существу в Институт, в штате которого состояли более 30 сотрудников. В 1933 г. Реввоенсовет Республики наградил Л. А. Орбели часами «За успешное обеспечение работ по укреплению боевой мощи РККА». Через три года его наградили Орденом Трудового Красного Знамени. Потом его грудь украсили и другие ордена, в их числе 4 ордена Ленина и золотая звезда Героя Социалистического Труда.

Л. А. Орбели сыграл важную роль в организации и проведении XV Международного физиологического конгресса, часть заседаний которого проводилась в помещении кафедры физиологии ВМА.

Когда умер И. П. Павлов, многие его обязанности и должности легли на плечи Л. А. Орбели. Однако он сохранил за собой кафедру физиологии ВМА. Естественно, на него возложили обязанность руководить Военно-санитарной комиссией, созданной Президиумом АН СССР в начале Великой Отечественной войны. В 1943 г. его назначили начальником ВМА, которая подверглась коренной реорганизации. 9 мая 1945 г. Л. А. Орбели провёл митинг и принял парад слушателей Академии в академическом парке.

Научные исследования, в которых Л. А. Орбели принимал непосредственное участие в ВМА в послевоенные годы, простирались в области авиационной медицины, а также физиологического обеспечения труда подводников и водолазов. После американской агрессии в Хиросиме и Нагасаки Орбели раньше всех в стране начал развивать в ВМА радиобиологию ионизирующих излучений. Позднее он стоял у истоков космических исследований.

С 31 июля по 7 августа 1948 г. проходила приснопамятная сессия Всесоюзной Академии сельскохозяйственных наук, на которой Т. Д. Лысенко «разгромил» своих противников. Орбели не принимал участие в работе сессии, но после её завершения был освобождён от должности академика-секретаря отделения биологических наук «по собственному желанию».

8 апреля 1950 г. Л. А. Орбели отстранили от должности начальника ВМА и кафедры физиологии академии. Это стало последним предупреждением о грозящей опасности, которую тайно готовило руководство страны по указанию И. В. Сталина. Объединённая сессия АН СССР и АМН СССР началась 28 июня 1950 г. и продолжалась 6 мучительных для Леона Абгаровича суток. 81 оратор обвинил его в недостаточном внимании к развитию учения И. П. Павлова и других прегрешениях. Даже ближайšie ученики в своём большинстве отреклись от своего учителя. Отрешив его от многих должностей, Президиум АН СССР выделил 8 штатных единиц в целях организации «группы для индивидуальной работы академика Л. А. Орбели».

Л. А. Орбели жил на территории ВМА, ходил по академическим улицам, но далеко не каждый сотрудник академии не боялся встретиться с ним. Многие сочувствовали, но старательно скрывали свои чувства. Однако были люди, которые не боялись помогать опальному ученому. Среди них назовём адмирала Н. Г. Кузнецова, М. П. Бресткина, Т. К. Днаракзена, А. С. Мозжухина, А. Г. Гинецинского, И. А. Пеймера.

В 1954 г. Л. А. Орбели назначили консультантом ВМА. Перестало быть опасным оказывать ему не только сочувствие, но и реальную помощь. Президиум АН СССР, увеличив штат его академической группы до 37 человек, преобразовал её в лабораторию эволюционной

физиологии. В 1956 г. на базе лаборатории Л. А. Орбели создал Институт эволюционной физиологии имени И. М. Сеченова.

75-летие Орбели отмечалось очень торжественно. Его наградили четвёртым орденом Ленина. Но не прошло и полутора лет, как Леон Абгарович скончался. Похоронили его на площадке ВМА Богословского кладбища рядом со многими коллегами, среди которых было гораздо больше друзей, нежели недругов.

Основные даты жизни и деятельности Л. А. Орбели

1882 г. 7 июля (нов. стиля). Родился в поселке Дарачичаг (ныне Цахкадзор) близ Эривани (ныне Ереван, Армения).

1899 г. Окончил 3-ю тифлисскую гимназию с золотой медалью. В том же году поступил в Военно-медицинскую академию в Петербурге.

1903 г. Конференцией Военно-медицинской академии удостоен золотой медали за первую экспериментальную работу «Сравнение работы пепсиновых желез до и после перерезки ветвей блуждающих нервов».

1904 г. Окончил Военно-медицинскую академию. Назначен врачом в Николаевский военный госпиталь в Кронштадте.

1908 г. Оставил службу во флоте. В том же году, в мае, защитил диссертацию на степень доктора медицины под названием «Условные рефлексы с глаза у собаки». Конференцией Военно-медицинской академии избран врачом для заграничных командировок.

1911 г. По возвращении в январе из-за границы приступил к исполнению обязанностей помощника заведующего физиологическим отделом Института экспериментальной медицины. Получил звание приват-доцента Военно-медицинской академии.

1913 г. Избран штатным доцентом Военно-медицинской академии.

1919 г. Заместитель директора по научной части Научного института им. П. ф. Лесгафта (по 1931 г.). Профессор физиологии Сельскохозяйственного института в Ленинграде (по 1920 г.).

1920 г. Профессор физиологии 1-го Петроградского медицинского института (ныне СПб ГМУ им. И. П. Павлова). Профессор физиологии и проректор по учебной части Института физического образования им. П. ф. Лесгафта (по 1925 г.). Профессор Химико-фармацевтического института (по 1921 г.).

1925 г. Начальник кафедры физиологии Военно-медицинской академии (до 1950 г.).

1932 г. Заведующий Отделом эволюционной физиологии Всесоюзного института экспериментальной медицины. Председатель Ленинградского общества физиологов им. И. М. Сеченова (до 1950 г.).

1935 г. Действительный член Академии наук СССР.

1936 г. Директор физиологического института им. И. П. Павлова Академии наук СССР (до 1950 г.). Директор Биологической станции им. акад. И. П. Павлова в с. Колтуши. Ответственный редактор «Физиологического журнала им. И. М. Сеченова». Делегат Всероссийского съезда Советов. За работу по повышению обороноспособности РККА награжден орденом Трудового Красного Знамени.

1938 г. Председатель постоянной Комиссии по аварийно-спасательному делу при Главном управлении ВМФ.

1939 г. Академик-секретарь Отделения биологических наук Академии наук СССР (до 1948 г.). Директор Института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова, организованного на базе Биологической станции ВИЭМ в Колтушах (до 1950 г.). Член президиума Академии наук СССР.

1942 г. Вице-президент Академии наук СССР (до 1946 г.). Председатель Военно-санитарной комиссии при Академии наук СССР. Член Ученого медицинского совета при начальнике Военно-санитарного управления. Председатель Комиссии по физиологической оптике и акустике при Академии наук СССР. Ответственный редактор журналов: «Доклады АН СССР», «Известия АН СССР (серия биологическая)», «Общая биология» и «Успехи современной биологии».

1943 г. Начальник Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (до 1950 г.). Присвоено звание генерал-лейтенанта медицинской службы.

1944 г. Действительный член организованной в этом году Академии медицинских наук СССР и член Президиума ее. Присвоено звание генерал-полковника медицинской службы.

1945 г. Присвоено звание Героя Социалистического Труда. Награжден орденом Ленина.

8.04.1950 — освобождён от обязанностей начальника ВМА и начальника кафедры физиологии ВМА.

1954 г. Заведующий Лабораторией эволюционной физиологии Академии наук СССР, организованной из Группы для индивидуальной работы. Консультант Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

1955 г. Член Центрального совета Всесоюзного общества физиологов. Член Ученого совета по медицинской радиологии при Минздраве СССР. Член Комиссии при Президиуме АМН СССР по разработке проблемы овладения космическим пространством.

1956 г. Директор Института эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР. Председатель Центрального совета Всесоюзного общества физиологов.

1957 г. Президент Ленинградского общества естествоиспытателей. Председатель Организационного комитета 9-го Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Награжден орденом Ленина.

1958 г. 9 декабря — кончина.

ЭВОЛЮЦИЯ РОЛИ ХЕМОТАКСИСА В ПРОЦЕССЕ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ДО МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Самойлов В. О., Бигдай Е. В.

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

Известно, что все живые клетки могут воспринимать изменения химического состава своего окружения. Предложен термин «directional sensing» (“направленное чувство”), который относится к способности клетки определять локализацию (направление и близость) внеклеточного стимула. «Направленное чувство» необходимо для детекции аттрактантов, которые управляют клеточной миграцией при хемотаксисе.

«Направленное чувство» сопровождается тем, что клетка в стохастическом режиме последовательно измеряет концентрацию аттрак-

танта в двух точках среды, и в зависимости от концентрационного градиента образует случайные пилотные филоподии или псевдоподии. Важно отметить, что при этом клетка не совершает направленного движения, и в ней не происходит реорганизации цитоскелета.

Под действием химического стимула мигрирующие клетки испытывают хемотаксис. Следует отметить, что хемотаксис является сложным процессом, обеспечивающим не просто способность клеток мигрировать, но мигрировать в нужном направлении. Это способность совершать упорядоченное движение в градиенте концентрации хемоаттрактанта, направленное к нему (или от него, если это репеллент). Направление движения определяется не только градиентом хемоаттрактантов, в среде, окружающей данные клетки, но и наличием встроенных в их мембрану рецепторов, которые при образовании псевдоподий локализуются на лидирующем крае клетки.

В одноклеточных организмах, обладающих амебоидным движением (начиная от амёбы и до мигрирующих клеток человека), стимуляция хемоаттрактантами запускает цепь внутриклеточных реакций с участием посредников. Они инициируют перестройку цитоскелета, обеспечивающую направленное движение мигрирующих клеток. Для детекции хемоаттрактантов используются сигнальные пути, сопряженные с G-белком, причем основная роль принадлежит его $\beta\gamma$ -субъединице. Стимуляция G-белка обеспечивается взаимодействием лиганда с мембранным рецептором, 7 раз пронизывающим мембрану. В результате этого быстро, но кратковременно увеличивается вход кальция, повышается содержание инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3), цАМФ и цГМФ.

Сложный процесс перестройки цитоскелета направлен на обеспечение направленного движения клеток в градиенте концентрации химических веществ.

Обонятельные клетки земноводных и млекопитающих, включая человека, не способны к перемещению в пространстве. Сенсорную функцию у них выполняют обонятельные жгутики (ОЖ), расположенные на апикальном полюсе. Результаты наших исследований показали, что ОЖ лягушек (*Rana temporaria*) и млекопитающих (крыс, кроликов), включая человека, при отсутствии в среде одорантов совершают неупорядоченные движения в режиме рыскания. Они бес-

порядочно направляют свой дистальный отдел в разные стороны, словно «принюхиваясь», наподобие пилотных псевдоподий одноклеточных организмов. В рыскающем поведении ОЖ вне действия одорантов нетрудно заметить аналогию их с одноклеточными организмами, появившимися в разные периоды эволюции (от амебы до лейкоцитов и сперматозоидов млекопитающих). По нашим данным, полученным с помощью иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии, рыскающие движения ОЖ, как и одноклеточных организмов, не сопровождаются реорганизацией цитоскелета. Возможно, подобный характер их двигательной активности обеспечивает рецепторной клетке «directional sensing» и повышает вероятность встречи с одорантами при появлении их в среде.

Однако, как показали результаты наших исследований, при появлении в среде одорантов движения ОЖ упорядочиваются. Их дистальный отдел активно направляется в сторону источника запаха. Это мы наблюдали как при визуальном анализе видеоизображений одиночных ОЖ, так и с помощью разработанных в нашей работе объективных критериев упорядочения подвижности ОЖ: спектральный анализ их двигательной активности, траектории движения наподобие фигур Лиссажу, изменения энтропии, а также фрактальный анализ.

Посредством иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии с применением цитохалазина мы установили, что упорядочение сопряжено с полимеризацией G-актина в дистальном отделе ОЖ, инициируемой одорантами.

Результаты наших исследований выявили, что так же, как и у одноклеточных организмов, инициация пахучими стимулами реорганизации цитоскелета в ОЖ сопряжена с взаимодействием химического раздражителя (одоранта) с мембранными рецепторами и участием внутриклеточных сигнальных систем, компоненты которых (G-белок, аденилатциклаза, фосфолипаза C) сосредоточены в дистальном его отделе ОЖ.

Примерную схему хемотаксиса в ОЖ можно представить следующим образом: Одорант → обонятельный рецептор → G_{olf} → тМАЦ → цАМФ → $[Ca^{2+}]$ → реакция моторов → хемотаксис, где тМАЦ — трансмембранная аденилатциклаза.

Этот механизм присущ хемотаксису сперматозоидов. Движения сперматозоида и обонятельных жгутиков очень похожи. Сперматозоид непрерывно измеряет концентрационное поле. За замером следует период приостановки или задержки (как «принюхивания» у ОЖ). Наконец, сперматозоид поворачивается, а затем следует период направленного передвижения по градиенту концентрации.

Сравнение двигательной активности обонятельных жгутиков со сперматозоидом допустимо, так как обнаружены функциональные параллели между сперматозоидами и обонятельными клетками. Так, в плазмолемме сперматозоидов собак и мышей, как и в мембране ОЖ, экспрессируются молекулярные рецепторы к одорантам с цветочными запахами, которые являются хемоаттрактантами.

Таким образом, двигательная реакция ОЖ на хемоаттрактант (одорант), а также молекулярные механизмы реорганизации цитоскелета, обеспечивающие упорядоченное их движение, направленное в сторону действующего стимула, сходно с хемотаксисом одноклеточных.

Очевидно, что хемотаксис присущ и одноклеточным организмам, и мигрирующим клеткам многоклеточных организмов и клеткам, находящимся в составе органов и тканей и снабженных жгутиками, способными взаимодействовать с хемоаттрактантами. Вероятно, механизм хемотаксиса сохранился в процессе эволюции от простейших одноклеточных организмов до млекопитающих, включая человека.

Л. А. ОРБЕЛИ И ИССЛЕДОВАНИЯ НЕРВНО- МЫШЕЧНОГО АППАРАТА И ОРГАНОВ ЧУВСТВ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

Свидерский В. Л.

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

Одной из основных проблем, изучению которых Л. А. Орбели посвятил многие годы своей жизни, была проблема эволюции нервно-мышечных отношений в ряду позвоночных животных. Вместе с тем, его всегда интересовал вопрос о закономерностях нервно-мышечных

отношений в другом филогенетическом ряду — у беспозвоночных (первичноротых). Не случайно, еще в 1939 г. Леон Абгарович пригласил к сотрудничеству крупнейшего в то время специалиста-нейрофизиолога беспозвоночных А.К. Воскресенскую. К сожалению, Великая Отечественная война, а в последствие события, связанные с печально известной Павловской сессией, прервали ее исследования и она смогла возобновить их лишь в 1959 г. в Институте эволюционной физиологии, созданным Л. А. Орбели.

Анна Капитоновна возглавила в этом Институте специальную лабораторию, в которой изучалась иннервационные отношения у насекомых, ракообразных (М. Я. Кунцова) и аннелид (О. Ф. Давид). Однако основной упор в этих работах делался на высших представителях первичноротых — насекомых. В дальнейшем, в лаборатории, возглавляемой Г. В. Гершуни (А. В. Поповым) в сравнительном плане начались исследования слуха насекомых, а в лаборатории Я. А. Винникова (Ф. Г. Грибакиным) — зрения. В этих работах, получивших широкое признание и удостоенных в 1980 г. Государственной премии СССР, были обнаружены как общие закономерности, существующие в эволюции двигательного аппарата и органов чувств у животных двух филогенетических рядов, так и интересные различия, связанные с особенностями строения и характером жизни беспозвоночных и позвоночных животных.

Все исследования, начатые по инициативе Л. А. Орбели, в настоящее время успешно продолжают его учениками и последователями

ЭКСТЕРНАЛИЗАЦИЯ ФОСФАТИДИЛСЕРИНА В ЭРИТРОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЕЙСТВИИ ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА ТРЕТ-БУТИЛГИДРОКСИ- ПЕРОКСИДА (tBH) И КАЛЬЦИЕВОГО ИОНОФОРА A23187

**Скверчинская Е. А., Добрылко И. А., Никитина Е. Р.,
Кривченко А. И., Миндукшев И. В.**

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

Экстернализация фосфатидилсерина (PS) является одним из основных маркеров апоптоза. В эритроцитах наличие апоптоза впервые установлено в 2001 году при действии кальциевого ионофора A23187 (1). Исследование механизмов апоптоза показало, что повышение внутриклеточной концентрации кальция (Ca_i) приводит к активации Gardos-каналов, в результате чего происходит выход калия (параллельно хлора и воды), что приводит к уменьшению объема клетки (Lang F. 2006), при этом наблюдается экстернализация PS. Установлено, что окислительный стресс (в т. ч. при действии tBH) вызывает апоптоз эритроцитов (Berg, 2001). Предполагается, что окислительный стресс, вызывает истощение пула глутатиона, что приводит к активации неселективных катионных каналов и повышению Ca_i (Lang F. 2006). В то же время, имеются предположения о необязательной роли ионов кальция в индуцированном апоптозе эритроцитов (Bratosin, 2009).

Проведено сравнительное исследование динамики экстернализации PS при действии 2 мМ tBH, в кальциевой (2 мМ Ca^{2+}) и бескальциевой среде (2 мМ ЭДТА) и 1 мкМ A23187. Для исследований действия tBH на эритроциты были оптимизированы условия (концентрация суспензии $0.25 \cdot 10^{12}/L$ и скорость перемешивания 1500 rpm) при которых не наблюдалось лизиса эритроцитов и образования их агрегатов.

По данным проточной цитометрии (окраска AnnexinV-FITC, цитометр Epics XL Beckman Coulter, США) через 3 часа при действии tBH, как в кальциевой, так и в бескальциевой среде, $95 \pm 4\%$ клеток

характеризуются как аннексин-положительные. Динамика экстернализации PS в этих средах практически не различалась. Это процесс сопровождается уменьшением объема эритроцитов (данные по светорассеянию— FSH).

При действии кальциевого ионофора A23187 этот процесс протекает значительно медленнее и с меньшей интенсивностью (через 3 часа не более $18\pm 4\%$, а через 15 часов около $35\pm 6\%$). Установлено, что механизм экстернализации PS при действии tBH на эритроциты человека не связан с повышением Ca_i , при этом процесс происходит существенно быстрее, чем при действии A23187. Мы предполагаем, что этот процесс обусловлен образованием метформы гемоглобина, поскольку наши исследования показали образование при действии tBH $66\pm 6\%$ оксигемоглобина переходит метгемоглобин (регистрация спектра в диапазоне 400–700 нм, сканирующий спектрофотометр СПЕКС ССП-715-М, Россия).

Литература

[1] Bratosin D., Estaquier J., Petit F., Arnoult D., Quatannens B., Tissier J. P., Slomianny C., Sartiaux C., Alonso C., Huart J. J., Montreuil J., Ameisen J. C. Programmed cell death in mature erythrocytes: A model for investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria. *Cell Death Differ.* 8:1143–1156. 2001.

[2] Lang F., Lang K. S., Lang P. A., Huber S. M., Wieder T. Mechanisms and significance of eryptosis. *Antioxid. Redox. Signal.* 8 (7–8):1183–1192. 2006.

[3] Bratosin D., Tcacenco L., Sidoroff M., Cotoraci C., Slomianny C., Estaquier J., Montreuil J. Active caspases-8 and -3 in circulating human erythrocytes purified on immobilized Annexin-V: a cytometric demonstration. *Cytometry.* 75A: 236–244. 2009.

РУБЕН АБГАРОВИЧ ОРБЕЛИ

Следков А. Ю.

*Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины
Федерального медико-биологического агентства,
г. Санкт-Петербург, Россия
E-mail: hdsr99@pochta.ru*

Рубен Орбели родился в Нахичевани в 1880 году, получил образование на юридическом факультете Санкт-Петербургского университета с рекомендацией к профессорскому званию по кафедре гражданского права, после чего успешно работал в Сенате в должности обер-секретаря кассационного департамента и в Юридическом обществе.

В отличие от своих братьев, бывших атеистами, Р. А. Орбели был глубоко верующим человеком. В доме Рубена Абгаровича хранилось около десятка разноязычных изданий Ветхого и Нового Завета, которые он тщательно исследовал. В конечном итоге Рубен Орбели стал основателем и руководителем христианского кружка, и его ученики оставались преданы и вере и ему, ее проповеднику, в течение всей своей жизни. Происходило это в период революционных потрясений...

Однако результаты Октябрьской революции 1917 года привели к тому, что верующие были вынуждены уйти, но словам Р. А. Орбели, «в духовные катакомбы». Представители различных вероисповеданий неоднократно предлагали Рубену Абгаровичу эмигрировать в Европу, Америку и даже в Японию, но он отказался, оставаясь до конца дней верен не только своим христианским убеждениям и идеалам, но и своей стране. Лишь в анкете, заполненной в 1926 году, Рубен Орбели указал, что занимался до революции лекционной деятельностью, разумеется, не раскрывая направленности этих лекций, а в качестве своей специальности назвал юриспруденцию, журналистику, преподавание и библиографию. Согласно архивным сведениям, собранным Н. Н. Ёлкиной и любезно предоставленным директором Библиотеки Академии наук (БАН) В. П. Леоновым, 4 июля 1924 года Рубен Орбели по направлению с Биржи труда обратился в поисках работы в БАН, куда и был зачислен помощником библиотекаря,

а в 1928 году Р. А. Орбели стал уполномоченным от библиотеки в областном отделе профсоюзов и членом секции научных работников. В 1931 он уже общественный инспектор охраны труда, что давало ему право быть освобожденным от основной работы. Возможно, что именно это, наряду с постоянными болезнями, способствовало его увольнению из библиотеки в феврале 1932 года «за сокращением штатов».

В те годы его братья постепенно заняли ведущие посты в научной иерархии и, безусловно, помогали ему и его семье, которая, тем не менее, жила очень скромно. Денег, получаемых Рубеном Абгаровичем, постоянно не хватало. В письме, датированном 8 января 1936 года, он писал:

... Мы все очень много работаем и очень устаем. Несмотря на то, что я признан пожизненным инвалидом (по болезни сердца и перенесенному туберкулезу обоих легких...), но пенсия так ничтожна, что приходится подрабатывать на научных работах. Это... занимает мое время, но... копаться в архивах все-таки уже тяжело по возрасту и по здоровью...

Вот так, относительно малозаметно по сравнению с деятельностью братьев, находившихся на самом гребне научно-организационных процессов, происходивших в стране, прошла довоенная жизнь Р. А. Орбели.

По свидетельству внучки Рубена Абгаровича, Ольги Алексеевны Мандрыка, заняться историей водолазных погружений ему посоветовал начальник ЭПРОН Фотий Иванович Крылов (1896–1948), с которым они одновременно находились в госпитале, хотя, по другим сведениям, этим человеком был кораблестроитель, академик Алексей Николаевич Крылов (1863–1945), который познакомил Рубена Орбели со своим однофамильцем, вслед за чем Фотий Крылов и предложил ему написать историю водолазного и аварийно-спасательного дела с древнейших времен.

Научным изучением истории водолазного дела Рубен Абгарович занимался около 10 лет, работая, как правило, по первоисточникам, чему способствовало знание им двенадцати языков, включая латынь, греческий, староитальянский, шведский, английский, немецкий, испанский и французский.

В 1937 году он обратился к президенту Академии наук СССР академику В. Л. Комарову с предложением создать Музей подводных изысканий, как научное учреждение новой отрасли науки — гидроархеологии. Блестящим подтверждением мысли ученого о том, что подводные глубины хранят уникальный материал для изучения древних культур, стала работа научных экспедиций ЭПРОНА, которые проводились по инициативе и непосредственном участии Р. А. Орбели.

В 1942 году его, уже тяжело больного, эвакуировали из блокированного фашистами Ленинграда в Москву, где он пытался продолжать работу. Однако истощение и болезнь оказались необратимыми. Р. А. Орбели скончался 9 мая 1943 года, в день, который два года спустя стал в России национальным праздником — Днем Победы.

Через два года после его смерти в некрологе с названием «Памяти ученого и борца» в журнале «Судоподъем» за № 1 (29), подписанном академиками С. Вавиловым, В. Комаровым, А. Крыловым и И. Мещаниновым, контр-адмиралом Ф. Крыловым, поэтессами Анной Ахматовой и Мариеттой Шагинян, капитаном 1 ранга Н. Максимцом и другими, делом чести было названо стремление «помочь жене покойного в разработке и подготовке к изданию огромного научного наследия Р. А. Орбели». Спустя еще два года, в 1947 году в издательстве «Речфлот» тиражом 3000 экземпляров вышел сборник под названием «Профессор Рубен Абгарович Орбели. Исследования и изыскания. Материалы к истории подводного труда с древнейших времен до настоящих дней». В этом сборнике, являющемся сейчас библиографической редкостью, были опубликованы статьи Р. А. Орбели по истории водолазного дела и подводной археологии, которые должны были стать составляющими задуманной им фундаментальной книги.

Заканчивался же некролог фразой: «Светлый образ ученого и борца Рубена Абгаровича Орбели всегда будет служить нам примером и путеводной звездой, освещающей путь к новым завоеваниям в изучении и освоении подводных пространств на благо нашей великой Родины».

ИНСУЛИН И СЕРОТОНИН ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ СПОСОБЕ ВВЕДЕНИЯ УСТРАНЯЮТ КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ У КРЫС С НЕОНАТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

**Сухов И. Б., Чистякова О. В., Шпилов В. Н., Трост А. М.,
Доильницын А. М., Бондарева В. М., Шпаков А. О.**

*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: suhov_ivan88@mail.ru*

Нарушения в инсулиновой сигнальной системе мозга, возникающие при сахарном диабете (СД) 2-го типа, приводят к нейродегенеративным заболеваниям, следствием чего является когнитивный дефицит. Механизмы развития когнитивного дефицита при СД 2-го типа и влияние на него гормональной терапии остаются мало изученными. Цель работы состояла в изучении влияния интраназально введенных инсулина и серотонина на формирование и сохранение пространственной памяти у крыс с неонатальным СД 2-го типа, для чего использовали водный тест Морриса, позволяющий быстро провести обучение животных, оценить формирование и консолидацию у них пространственной памяти. Интраназальное введение инсулина (ежедневно, 0.48 IU на крысу) или серотонина (ежедневно, 20 мкг на крысу) начинали за неделю до обучения и продолжали в процессе тестирования. Для проверки формирования пространственной памяти тестирование повторяли на протяжении пяти дней (первая серия) и через месяц оценивали консолидацию пространственной памяти (вторая серия). Диабетические животные в первой серии затрачивали на поиск платформы в два раза больше времени, чем контрольные крысы. Во второй серии латентный период и динамика снижения его продолжительности у диабетических крыс были в 3–4 раза ниже, чем в контроле, что указывает на ухудшение показателей пространственной памяти у крыс с СД 2-го типа. Интраназальное введение инсулина диабетическим крысам в три раза сокращало латентный период. Это указывает на то, что интраназальный инсулин в значительной степени улучшает показатели долговременной памяти у диабетических крыс и приближает их к таковым у здоровых животных. Интрана-

зальное введение серотонина также позитивно влияло на продолжительность и динамику латентного периода у диабетических крыс. Так на первый день второй серии продолжительность латентного периода у диабетических крыс, обработанных интраназальным серотонином, снижалась в четыре раза в сравнении с диабетическими животными, не подвергнутыми такой обработке. Таким образом, интраназальные инсулин и серотонин восстанавливают функции инсулиновой и серотонинергической систем мозга в условиях экспериментального СД 2-го типа, что приводит к улучшению способности к обучению и пространственной памяти у диабетических животных. Полученные нами данные указывают на перспективность интраназального способа введения инсулина и серотонина для терапии осложнений ЦНС, вызываемых СД 2-го типа.

Работа поддержана РФФИ (проект № 12-04-00434) и ФЦП № 8486 (заявка 2012-1.5-12-000-1002-001).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОКОЛОПороГОВОГО СЕНСОРНОГО ВОСПРИЯТИЯ В БОДРСТВОВАНИИ И ВО СНЕ

**Титков Е. С., Цирульников Е. М., Смирнова А. И.,
Оганесян Г. А.**

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

Полиграфическими программными комплексами «Нейро-КМ»-Статокин и Grass Technologies Astro Med. Inc. Product Group у 17 человек (9 женщин и 8 мужчин в возрасте от 21 года до 74 лет) однократно и повторно, в состоянии бодрствования и во сне, регистрировали: электроэнцефалограмму (ЭЭГ), электрокардиограмму, дыхание, движение глаз, уровень снабжения крови кислородом и некоторые другие показатели. Во время полиграфии предъявляли околопороговые стимулы, вызывавшие в бодрствовании тактильные, слуховые, температурные, обонятельные ощущения и постстимульную боль. В качестве

стимулов использовали адекватные раздражители и фокусированный ультразвук (ФУЗ) частотой около 2,5 МГц. При возникновении ощущений (в бодрствовании) регистрировали изменение ЭЭГ, нистагмоидные движения глаз и, при боли,— изменения дыхания. Изменения ЭЭГ в виде электрических реакций мозга на сенсорные стимулы регистрировали соответствующими по конфигурации и временному соотношению колебаний вызванным к-комплексам. Стимуляция серий импульсов, вызывающая околопороговую боль, приводила к возрастанию амплитуды третьего колебания и увеличению времени возвращения его к изоэлектрическому уровню. Выраженность этих изменений нарастала с увеличением количества импульсов в серии. Во сне, при отсутствии ощущений в ответ на такие же стимулы, на ЭЭГ появлялись реакции с той же или большей амплитудой, чем в бодрствовании. Исключение составляла постстимульная боль, при которой изменения ЭЭГ, регистрировали вместе с ощущением только после пробуждения. Одновременно с появлением ответных изменений ЭЭГ регистрировали, в бодрствовании и во сне, нистагмоидные движения глаз, различающиеся по форме при разномодальной стимуляции. Пока не исследована связь со сновидениями постстимульных изменений ЭЭГ и движений глаз у здоровых людей, а также в патологии, например, в случаях психогенных или соматогенных болей. На нынешнем этапе работы можно заключить, что изменения при полиграфии, в частности, изменения ЭЭГ и нистагмоидные движения глаз являются обязательными компонентами сенсорного восприятия, которые во сне продолжают регистрироваться, хотя и не проявляются ощущениями. Постстимульная боль возникает только в бодрствовании.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Тихонов Д. Б.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: denistikhonov2002@yahoo.com*

Ионные каналы представляют собой трансмембранные белки, функцией которых является пассивный перенос (в той или иной степени избирательный) типов ионов через биологические мембраны.

Активность каналов может управляться различными химическими, электрическими, механическими и тепловыми стимулами. Во многих процессах, особенно нейрофизиологических, ионные каналы играют важнейшую роль. В последние годы за счет успехов молекулярной и структурной биологии а также биоинформатики в понимании происхождения и молекулярной эволюции ионных каналов достигнут значительный прогресс.

Знание того, как организован ионный канал, как он функционирует и взаимодействует внешними лигандами позволяет понять многие эволюционные процессы. Классическим примером является ко-эволюция в системе хищник-жертва, когда мутации каналов-мишеней позволяют приобрести сопротивляемость к яду или его компоненту. Молекулярная эволюция ионных каналов дает прекрасные примеры как дивергенции так и конвергенции. Функциональное сходство никотиновых холинорецепторов и ионотропных глутаматных рецепторов является аналогией: структурно и эволюционно эти типы синаптических рецепторов принадлежат к совершенно разным семействам. Эволюционными родственниками никотиновых холинорецепторов, обладающих катион-селективным каналом, являются рецепторы ГАМК и глицина, каналы которых проницаемы для хлора. Каналы глутаматных рецепторов структурно и эволюционно близки потенциалуправляемым калиевым, кальциевым и натриевым каналам. В настоящее время можно видеть, как при сохранении общего строения незначительные изменения в первичной структуре каналообразующих белков могут определять совершенно различные физиологические свойства, например ионную селективность.

Важно отметить, что большинство ионных каналов имеют мультидоменную организацию, то есть состоят из различных блоков, каждый из которых имеет определенную функциональную, структурную и эволюционную независимость. Именно возможность независимого эволюционного происхождения отдельных доменов определяет значительное разнообразие свойств ионных каналов.

ОЦЕНКА ВРЕМЕННЫХ МАСШТАБОВ ВНУТРЕННЕЙ СКОРРЕЛИРОВАННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА В РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ СНА У ЧЕЛОВЕКА

Трифонов М. И.

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

В работе предлагается метод оценки временных масштабов внутренней скоррелированности биоэлектрической активности мозга спящего человека. В качестве исходного материала использованы результаты непрерывной ЭЭГ регистрации естественного ночного сна, выполненной на двух взрослых испытуемых. Регистрация производилась на 24-канальном компьютерном электроэнцефалографе с полосой пропускания—0.3–40 Гц, с частотой дискретизации $F = 185$ Гц по каждому из каналов. Для регистрации ЭЭГ использовали 16 серебряных чашечных электродов с пастой, которые фиксировались эластическим коллодием. Электроды располагались в соответствии с международной системой 10–20, симметрично в переднелобных (Fp1, Fp2), заднелобных (F3, F4), нижнелобных (F7, F8), центральных (C3, C4), средневисочных (T3, T4), задневисочных (T5, T6), теменных (P3, P4), затылочных областях (O1, O2). Отведения—монопольные, с объединенным референтным электродом на мочках ушей. Запись проводилась непрерывно в течение всей ночи (с 0 до 8 часов утра) в экранированной камере в условиях необходимого комфорта. Перед засыпанием ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Для анализа использовались безартефактные 20-ти секундные эпохи анализа ЭЭГ для всех стадий сна. Классификация стадий производилась по Rechtschaffen A. et. al. (1968) на основе данных полиграммы, однако при анализе ЭЭГ в период засыпания (т. е. в I-й стадии сна) использовалась классификация А. Лумиса и др. (1937), поскольку была необходимость получения более дифференцированной оценки этого переходного состояния между бодрствованием и сном. В результате в периоды начальной стадии сна I были выделены два состояния—I (A), с наличием остаточных

веретен α -ритма, и I (B), с отсутствием ритмической α -активности, наряду с появлением нерегулярных волн θ и Δ диапазонов с амплитудой до 80–120 мкВ.

В состав экспертной выборки было включено 6 фрагментов ЭЭГ, отнесенных к стадиям сна I (A), I (B), III (A), III (B), IV и парадоксальному сну (стадия 1REM). Для сравнения выборка была дополнена фрагментом, соответствующим состоянию покоя при закрытых глазах (zg), и фрагментом «случайной» ЭЭГ, представляющей собой 16-мерный случайный векторный временной ряд, компоненты которого некоррелированы между собой, имеют нулевое среднее и одинаковые стандартные отклонения σ . Моделирование такого фрагмента производилось в среде MatLab с помощью встроенной функции `randn`. Каждый анализируемый фрагменты ЭЭГ был центрирован и нормирован на определитель ковариационной матрицы этого фрагмента. Использование данной нормировки позволяет привести все фрагменты к единому масштабу.

Каждый из представленных в выборке фрагментов является совокупностью ЭЭГ процессов, представляющих собой конечную последовательность значений наблюдаемой векторной величины (напряжения) $S(t) = \{S_1(t), S_2(t), \dots, S_{16}(t)\}^T$, измеренной в различные моменты времени наблюдений t_1, t_2, \dots, t_n ; $n = 3700$. Здесь символ T обозначает транспонирование. Вектор $S(t)$ прочерчивает в 16-ти мерном пространстве некоторую определенную траекторию, характеристики которой, по нашему мнению, сугубо индивидуальны. Важно подчеркнуть, что в каждый момент времени в данном векторе содержится вся информация о пространственном распределении единого поля биопотенциалов согласно используемой схеме отведений.

Для компактного описания траекторий вектора $S(t)$ были использованы одномерные функции плотности распределения $f(D(k))$ евклидовых расстояний $D(k) = |S(t_i) - S(t_{i+k})|$ между парами векторов $S(t_i)$ и $S(t_{i+k})$, $i = 1, 2, \dots, n-k$. Анализ дискретных представлений этих функций показал, что в пределах каждого рассмотренного фрагмента ЭЭГ с увеличением k максимум функции $f(D(k))$ смещался в сторону больших значений D , а его величина уменьшалась. При этом оказалось, что они практически статистически самоподобны,

т. е. при уменьшении масштаба $D(k)$ в $g(k)$ раз и соответствующем увеличении $f(D(k))$ в $g(k)$ раз, где $g(k) = E(D(k)) / E(D(1))$, E — математическое ожидание, распределение $f(D(k))$ оказывается близким к распределению $f(D(1))$. Аппроксимация рассчитанных распределений обобщенным гамма-распределением, характеризующимся двумя параметрами формы и одним параметром масштаба, позволила показать, что величина $g(k)$ в точности совпадает с величиной отношения $D_0(k) / D_0(1)$, в котором масштабные множители $D_0(k)$ и $D_0(1)$ определяют ширину распределений $f(D(k))$ и $f(D(1))$. Отметим, что при аппроксимации $f(D(k))$ для фрагмента «случайной» ЭЭГ один из параметров формы обобщенного гамма-распределения теоретически должен быть равен 2, что эквивалентно тому, что множитель $D_0(k)$ в этой ситуации должен совпадать со стандартным отклонением соответствующего распределения.

Как и следовало ожидать, поведение величины $g(k)$ для «случайной» ЭЭГ, характеризующейся некоррелированностью векторов $S(t_i)$ и $S(t_{i+k})$ для всех значений k , оказалось не зависящим от расстояния k между ними. Это предельный случай полного отсутствия временной организации процесса, для которого временной масштаб внутренней скоррелированности равен нулю.

Поведение величины $g(k)$ для ЭЭГ, соответствующей состоянию zg и стадии сна I (A) (дремоте), напоминает затухающую периодическую функцию с периодом равным приблизительно 17 отсчетам или 0,092 сек. Этот факт может свидетельствовать о наличии в рассматриваемых состояниях временных структур близких к периодическим. Оценка минимального временного масштаба внутренней скоррелированности для состояний zg и I (A), полученная с помощью применяемых в вариограммном анализе гауссовой и основной синусоидальной моделей, дает примерно одно и то же значение 2,3 отсчета или 0,012 сек. При более чем секундной разнице между отсчетами времени ($k > 185$) величина $g(k)$ в обоих случаях практически не изменяется и вектора $S(t_i)$ и $S(t_{i+k})$ можно считать независимыми.

Анализ изменения величины $g(k)$ для стадий I (B), II (A), III (B), IV и IREM показал, что минимальный временной масштаб внутренней скоррелированности для них составляет порядка 10–11 отсчетов или 0,055 сек. Было получено также, что стадия сна I (B) характеризу-

ется наиболее дальней временной внутренней скоррелированностью с масштабам равным 1,78 сек. Более того, при больших значениях k в поведении величины $r(k)$ обнаруживается периодичность с временным масштабам порядка 3,15 сек. По-видимому, здесь также могут присутствовать временные структуры близкие к периодическим, но более протяженные во времени по сравнению с аналогичными структурами для состояний zg и $I(A)$.

Было получено также, что характерными для стадий сна III (A) и III (B) являются временные масштабам внутренней скоррелированности равные 0,135 сек и 0,232 сек, а для стадии сна IV еще и 0,324 сек.

Для стадии сна 1REM также было обнаружено несколько временных масштабам внутренней скоррелированности, максимальный из которых составил порядка 0,36 сек ($kr = 66-67$). В данном случае независимыми можно считать вектора $S(t_i)$ и $S(t_{i+kr})$, отстоящие друг от друга на kr отсчетов.

Работа поддержана грантом РГНФ № 10-06-01000а.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ПОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ДВУХКОЛЬЦЕВОМ ЛАБИРИНТЕ

Филатова Е. В., Орлов А. А., Афанасьев С. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: filena17@rambler.ru.*

Эксперименты по исследованию нейрофизиологических механизмов опосредующих определенный поведенческий ответ существенно зависят от используемой модели. Любая поведенческая модель включает в себя два основных и, в какой-то степени, противоречащих друг другу направления: первое— это стремление приблизить поведение к естественному и второе— сделать его максимально «измеримым», что требует унификации параметров эксперимента и этим отдаляет поведение от естественного.

Целью создания нашей поведенческой модели было объединение лабиринтной и инструментальной методик в одном эксперименте.

Модели, объединяющие в себе оба компонента, существуют, однако при исследовании нейрофизиологических основ поведения возникают определенные трудности в выявлении отдельных компонент, составляющих единый акт. Поэтому нашей задачей было создание модели, в которой было бы возможно дифференцировать когнитивную, двигательную, перцептивную и эмоциональную компоненты. Для этого был разработан и изготовлен лабиринт, где животное осуществляет выбор одной из двух траекторий (правой или левой), одинаковой длины, самостоятельно возвращаясь в предстартовый отсек (где находится или отсутствует подкрепление), что обеспечивает непрерывное поведение, в котором началом следующей реализации фактически является конец предшествующей. Такая непрерывность позволяет приблизить модель к естественному поведению. Прохождение одних и тех же траекторий обеспечивает необходимую для нейрофизиологических исследований унификацию для выявления контекстов поведения, отражающихся в различной длительности прохождения частей лабиринта.

Временные периоды прохождения секторов лабиринта отражают как в целом уровень мотивации животного, так и, вполне определенные, аспекты поведения: внимание, кратковременная, долговременная и оперантная память, когнитивность (принятие решения), эмоции при оценке результата действия, инструментальные рефлексy по открытию различных дверей лабиринта и пр. Анализ этих временных параметров позволяет оценить изменение различных поведенческих компонент в зависимости от оказываемого воздействия на животное.

ИММУНОЭПИТОПНЫЙ КОНТИНУУМ БЕЛКОВ КАК ВОЗМОЖНАЯ ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ АУТОТОЛЕРАНТНОСТИ

Харченко Е. П.

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

Известно несколько механизмов, обеспечивающих толерантность иммунной системы к собственному организму, т. е. аутоотолерант-

ность, однако объяснение ее по-прежнему не является исчерпывающим. Не ясно, например, каким образом в эволюции сформировались механизмы, определяющие в онтогенезе единовременную аутоотолерантность ко всем белкам организма, привлекая для элиминации аутореактивных Т лимфоцитов в тимусе экспрессию лишь малой части генома. Возможно, что по аналогии с континуумом связности клеток в нервной системе, между белками реализуется континуум иммуноэпитопной связности. Он мог бы проявляться в рассеивании в аминокислотных последовательностях белков иммунных эпитопов по принципу: один и тот же мотив эпитопа содержится во множестве разных белков и каждый белок содержит множество разных эпитопов. Это позволяет обеспечить представительство большинства эпитопов в белках экспрессированием в клетках тимуса меньшей части закодированных в геноме белков.

Поскольку главным комплексом гистосовместимости класса I презентруются эпитопы (пептиды) длиной в 8–9 аминокислот и первичная структура в пределах каждого мотива эпитопов может значительно варьировать, то компьютерному анализу были подвергнуты первичные структуры 32 белков человека на распространенность в них нонапептидов, идентичных по не менее пяти позициям аминокислот. Выявлено, что уже для исследованной выборки белков для 64–85% возможного числа эпитопов в каждом из белков имеются родственные эпитопы во множестве других белках выборки, что подтверждает гипотезу о существовании между белками иммуноэпитопного континуума. Из этого следует, что у позвоночных механизмы аутоотолерантности с возникновением адаптивной иммунной системы формировались, следуя установившейся на предшествовавших этапах эволюции организации первичных структур белков.

Проанализированные белки вне зависимости их функционального назначения проявляли различный уровень иммунной связности друг с другом. Как и следовало ожидать, разнообразие и число мотивов эпитопов в белках определялись в значительной мере их длиной и, соответственно, наиболее крупные белки (например, тяжелая цепь миозина, тиреоглобулин, дистрофин) отличались наиболее сильной иммунной связностью, охватывая «иммуноэпитопной родственностью» все тестированные нами белки. Как проявление следствия

существования иммуноэпитопного континуума белков в организме, каждое аутоиммунное заболевание, помимо поражения иммунной системой главной мишени, сопровождается поражением ею в различной степени и других мишеней, иммуносвязанных с главной, то есть обязательным атрибутом аутоиммунных заболеваний должна быть коморбидность, что подтверждается их клинической картиной. Кроме того, чувствительность каждого иммунного теста будет варьировать в зависимости от иммунной связности анализируемой им мишени и в принципе не возможно достичь 100%-ной специфичности для любого иммунного теста.

О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ И СРЕДОВОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ МЕЖКОРТИКАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ

Цицерошин М. Н.^{*}, Ивонин А. А.^{}, Панасевич Е. А.^{*}**

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

*^{**}Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ciceromn2@yandex.ru*

Выделяя онтогенетический метод исследования эволюции функций в качестве одного из четырех основных приемов эволюционной физиологии Л. А. Орбели указывал, что «в задачу изучения эволюции функций входит не только выяснение хода развития, картины развития, последовательности событий, но также установление их взаимозависимости и причинной зависимости всех превращений и изменений от факторов среды, воздействующих на живое существо. Приходится считаться как с внутренними факторами, исходящими из самого организма (выделено нами) в виде взаимодействия отдельных его частей, так и с факторами внешними» (Орбели, 1961 с.61). Очевидно, в условиях жесточайшего преследования науки генетики Леон Абгарович только так осторожно мог обозначить свое отношение к наличию сочетанного влияния на формирование фено-

типа факторов внешней среды и наследственной обусловленности механизмов развития. В свете затрагиваемых ниже вопросов о выявлении признаков высокого уровня генетической детерминации формирования волоконных путей конечного мозга, обеспечивающих реализацию системных процессов внутримозговой интеграции, т. е. процессов системного взаимодействия различных его отделов, указание Леоном Абгаровичем на принципы организации механизмов реализации «внутренних факторов, исходящих из самого организма», «в виде взаимодействия отдельных его частей» представляется нам особенно знаменательным. Тут следует подчеркнуть, что простое противопоставление влияния среды и наследственных факторов подвергается справедливой критике за излишне упрощенную бинарность формулы «nature versus nurture». Как биологическое, так и социальное в развитии человека характеризуются широким спектром свойств разного уровня, что не всегда учитывается исследователями, особенно при анализе врожденных качеств индивидуума. Так, в работе Т. М. Марютиной (2007), соавтора известной монографии по основам психогенетики (Равич-Щербо с соавт., 1999), приводятся аргументы в пользу концепции о существовании в морфофункциональной организации ЦНС структурных образований, «осуществляющих реализацию двух генетических программ» — обеспечивающих видоспецифические закономерности развития и их индивидуальные варианты. К сожалению, исторически сложилось так, что абсолютное большинство генетических исследований, вслед за успешным развитием медицинской генетики, были посвящены в основном изучению наследственных механизмов формирования индивидуальных вариантов психофизиологических свойств человека.

В докладе будут представлены результаты исследований возможного влияния наследственной и средовой детерминации на формирование нейрофизиологических механизмов обеспечения различных типов межкортикальных взаимодействий, полученные с помощью близнецового метода и при их сопоставлении с результатами онтогенетического исследования. В первом случае в группах моно- и дизиготных близнецов проводили анализ коэффициентов наследования Хольцингера пространственной организации поля биопотенциалов мозга в разных комбинациях дистантных связей ЭЭГ. Во второй се-

рии исследований, посвященной выявлению общевидовых признаков в системной организации деятельности мозга, в группах неродственных пар индивидуумов разного возраста—детей, начиная с периода новорожденности и у взрослых испытуемых,—были проведены исследования уровней внутривидовых корреляций между присущими каждому из испытуемых в группе паттернами пространственной организации дистантных связей ЭЭГ, как в целом от 20-ти монополярных отведений, так и в разных их комбинациях.

Полученные с помощью близнецового метода результаты позволили полагать наиболее жестко генетически детерминированными те нейрофизиологические процессы пространственной интеграции кортикальной активности, которые обеспечиваются регуляторными неспецифическими структурами ствола мозга и ассоциативными таламо-кортикальными системами внутримозговой интеграции. Эти данные указывают на высокую общепопуляционную инвариантность и относительно малую наследственную и фенотипическую изменчивость стволовых и подкорковых регуляторных структур, составляющих основные нейрофизиологические механизмы мозговой интеграции в целом. По-видимому, формирование в онтогенезе мезодиэнцефальных интегративных систем мозга должно осуществляться у всех индивидуумов по единому принципу, поскольку его нарушение может затрагивать фундаментальные мономорфные признаки вида. В свою очередь, становление межрегиональных связей неокортекса отличалось большей вариабельностью, при этом роль наследственных и средовых факторов неоднозначна в процессах формирования длинных и относительно коротких межкортикальных взаимодействий. Для длинных внутрислобковых и межполушарных волоконных путей, формирующих своеобразный морфологический каркас неокортекса, такая индивидуальная изменчивость в значительной мере, очевидно, обусловлена генотипом личности, в то время как становление относительно коротких связей коры на протяжении постнатального онтогенеза сохраняет повышенную чувствительность структурно-функциональных отношений развивающегося мозга к изменяющимся условиям окружающей среды.

Результаты второй серии исследований показали наличие высокого уровня межиндивидуального сходства пространственной орга-

низации дистантных связей биопотенциалов коры мозга, выявлявшегося независимо от половой принадлежности испытуемых, что существенно с точки зрения проявления общевидовых признаков в морфофункциональной организации мозга. Коэффициенты сходства пространственной организации биопотенциалов мозга у разных индивидуумов в группах взрослых и у детей 5–6, 8–9 и 12 лет превышали значения 0.80 почти для всех комбинаций связей ЭЭГ, а у новорождённых достигали 0.70. Максимальными значениями коэффициентов (более 0.90) во всех возрастных группах отличалась пространственная структура межполушарных взаимосвязей ЭЭГ симметричных областей левого и правого полушарий. В совокупности с данными, полученными с помощью близнецового метода, эти результаты позволяют предполагать наличие высокой генетической детерминации становления комиссуральных связей больших полушарий, начиная с младенческого возраста.

Особым характером формирования в онтогенезе отличается пространственная структура дистантных связей между биопотенциалами близлежащих зон коры обоих полушарий. Во всех возрастных группах эта комбинация ближних связей отличалась наименьшими значениями коэффициентов сходства, отражая более высокую, чем в других комбинациях связей ЭЭГ, межиндивидуальную вариабельность опосредуемых ею дистантных взаимодействий потенциалов коры. Эти данные согласуются с полученными с помощью близнецового метода результатами, которые позволили сделать вывод о том, что становление именно ближних межкортикальных взаимосвязей биопотенциалов головного мозга человека (по сравнению с другими волоконными путями коры) в наименьшей мере зависит от генотипа и в наибольшей степени обусловлено влияниями внешней среды. Согласно полученным данным, повышенная пластичность «ближних связей» распределённых отделов неокортекса может играть одну из важнейших ролей в обеспечении высокой способности мозга к адаптации и к обучению.

ЛЕОН АБГАРОВИЧ ОРБЕЛИ: ОТ ФИЗИОЛОГИИ ГЛУБОКОВОДНЫХ СПУСКОВ ДО ВЫСОТНЫХ ПОЛЕТОВ

Цыган В. Н.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

На заре развития подводных работ и авиации, появлению водолазной физиологии и авиационной медицины способствовала практическая необходимость медицинского сопровождения стремлений человека в освоении водного и воздушного пространства. Два диаметрально противоположных по вектору обитания человека—экстремальная высота и глубина—остро поставили проблему взаимоотношения кислорода с организмом, особенно с центральной нервной системой. Решение этой проблемы означало существенное расширение экологической среды деятельности человека как в мирных, так и военных целях. У научных истоков этих работ стоит академик Л. А. Орбели.

Яркий научный талант Леона Абгаровича проявился при разработке проблем водолазной физиологии и медицины, когда в 1929 г. главный врач «Экспедиции подводных работ особого назначения» (ЭПРОНа) К. А. Павловский обратился на кафедру физиологии Военно-медицинской академии с предложением изучить особенности погружений с помощью так называемой «японской маски». Маску использовали японские ныряльщики, выполняя задачу по поиску в Чёрном море золота, предположительно находившемся на затонувшем британском судне «Принц». Первым из сотрудников Л. А. Орбели, кто приступил к совместным с К. А. Павловским исследованиям был Е. М. Крепс, который более 50 лет занимался разработкой этих проблем и возглавлял Постоянную комиссию по аварийно-спасательному делу Военно-Морского Флота. Он проводил определение насыщение организма азотом вначале экспериментально в малой рекомпрессионной камере, а затем в испытаниях с участием на плавучей базе водолазной школы ЭПРОНа в Новороссийске. Были установлены влияние ритма дыхания на степень сатурации организма азотом, физиологические изменения, вызы-

ваемые повышенным давлением газовой и водной среды, получен оптимальный алгоритм декомпрессии при работе под водой в легкой водолазной (рейдовой) маске. Основными задачами исследований были поиск увеличения глубины погружения водолазов и совершенствование режимов декомпрессии. С этой целью определяли действие на организм высоких парциальных давлений кислорода, азота и гелия. Был изучен патогенез судорожной формы отравления кислородом, установлены сроки безопасного дыхания этим газом при различных парциальных давлениях и впервые (1935) разработана кислородная декомпрессия—переход водолазов с определенной глубины на дыхание кислородом для ускорения десатурации организма от кислорода, а следовательно, и выхода на поверхность. На основании физиологических исследований было усовершенствовано водолазное снаряжение, в частности изолирующие кислородные аппараты, для выхода личного состава из затонувшей подводной лодки и для форсирования военными служащими рек под водой. Л. А. Орбели возглавлял работы по физиологигиеническому обоснованию условий жизнедеятельности в стратостате, благодаря чему впоследствии были совершены высотные полеты. Результаты этих работ заложили основу физиологии и психофизиологии летного труда, определили важнейшие направления исследовательской деятельности в авиационной медицине.

Водолазная и авиационная медицина в течение более четверти века входили в сферу научных интересов академика Л. А. Орбели. Труды его школы заложили основы нового направления в физиологии и стали одним из приоритетных направлений в биологических науках.

ИНДЕКС НЕНАСЫЩЕННОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СТЕПЕНИ ЛАБИЛЬНОСТИ МЕМБРАННЫХ ФОСФОЛИПИДОВ К ВНЕШНИМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

**Чеботарева М. А., Забелинский С. А., Шуколюкова Е. П.,
Кривченко А. И.**

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

Согласно учению Л. А. Орбели одним из методов эволюционной физиологии является сравнительное исследование физиологических функций и биохимических параметров различных органов и тканей у животных разного эволюционного уровня.

Важным условием функционирования биологической мембраны является жидко-кристаллическое состояние мембранных фосфолипидов, определяемое жирнокислотным составом этих фосфолипидов. Наиболее общим критерием жидкостности является индекс ненасыщенности (ИН) \ характеризующий количество двойных связей на 100 молекул жирных кислот.

Целью данной работы было сравнить ИН фосфолипидов крови у двух представителей отряда грызунов—белой крысе *Ratus Ratus* и малом суслике *Spermophilus pigmaeus* Pal.,— в условиях стрессовых воздействий.

Крысы подвергались стрессу—или в течение трех дней бегали по 30 минут на тредмиле, или это воздействие сочеталось с голодом. Также у крыс и сусликов вызывали гипотермию, фиксируя в специальных камерах, до понижения температуры тела до 30°C. У сусликов гипотермия сочеталась с голодом. После декапитации и сбора смешанной крови проводили экстракцию общих липидов по методу Фолча, с помощью ТСХ выделяли фракцию фосфолипидов, проводили их щелочной метанолиз и определяли состав жирных кислот методом газо-жидкостной хроматографии на хроматографе Рхе-104. После этого подсчитывали ИН жирнокислотного спектра каждого из образцов.

Полученные данные показали, что у суслика ИН контрольных животных равнялся 88 и был ниже, чем у контрольных крыс на 40%. При всех внешних воздействиях ИН крови крыс мало изменялся (в пределах 10%) и составлял 132–145 ненасыщенных связей на 100 молекул

жирных кислот. У суслика воздействие гипотермии, усугубленное голодом, увеличивало ИН почти на 40%, делая его равным 120.

Таким образом, ИН показывает, что у крыс существует твердо закрепленная жидкостность мембранных (эритроциты) фосфолипидов, практически не подверженная изменениям при разных стрессовых воздействиях. Тогда как у гибернарующих сусликов она более лабильна, что, по-видимому, отражает особенности жизненного цикла этих животных.

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ УПРАВЛЯЕМОГО РАЗВИТИЯ ВНД РЕБЕНКА— ВЫЗОВ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ?

Шеповальников А. Н.

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

Среди наиболее известных научных трудов академика Л. А. Орбели особое место занимает его доклад «Основные задачи и методы эволюционной физиологии» (1956). Прошло более 50 лет со дня его публикации, однако идеи, изложенные в этой классической работе, не утратили своего целенаправляющего значения. Как известно, в заключении своего программного доклада Л. А. Орбели подчеркнул, что человеческий организм на определенном этапе развития перестал быть только биологическим существом, а стал существом общественным, социальным и в известном смысле сделался хозяином природы. Анализ взаимодействия природных и социальных факторов, выяснение роли «... ряда вредных факторов...», применение которых все расширяется— все эти проблемы, как полагал Л. А. Орбели, должны быть объектом изучения ученых-эволюционистов, а их решение может и должно помочь населению всего земного шара в преодолении губительных антропогенных последствий прогресса цивилизации.

К сожалению, ухудшение экологической обстановки и другие негативные явления в развитии человечества оказались настолько опасными и настолько стремительно прогрессирующими, что ряд серьезных ученых и авторитетных организаций ставят вопрос о вероятной

гибели человечества уже в середине текущего столетия. Нельзя сказать, что ученые и руководители ряда стран не пытаются критически оценить и откорректировать господствующие пагубные тенденции в развитии цивилизации, однако заметных достижений в этой области нет. Так, участники Международной конференции по устойчивому развитию человечества, состоявшейся в 2002 г. в Йоганнесбурге, были вынуждены придти к выводу, что ни один рекомендательный документ аналогичной конференции, проведенной ранее — в 1992 г. в Рио-де-Женейро не выполнен... Дальнейшее откладывание принятия радикальных организационных мер по разработке и реализации программы перехода всего человечества к устойчивому развитию до 2015 года, угрожает нашим потомкам весьма сильными потрясениями в период 2030–2070 гг.

Очевидно, человечеству придется кардинально революционизировать свою философию жизни на земле, решительно пересмотреть нравственные и этические ценности, законы экономической жизни, систему потребностей и потребления, способов производства и распределения материальных благ. Как решать эти сложнейшие задачи? Некоторые рациональные пути решения были предложены в широко известной монографии Дэвида Кортена «Экологическая революция» как Ноев ковчег цивилизации» (2002). Альтернативой гибели цивилизации он считает переход человечества к новой ноосферной истории на основе управления социоприродной динамической гармонией, а также опережающего развития лучших качеств человека, общественного интеллекта и радикального улучшения качества образовательных систем в обществе по отношению к тем задачам (в том числе глобальным), которые ставят его собственное развитие в единстве с эволюцией Природы на планете Земля. Д. Кортен полагает, что сложившаяся система мировых институтов по управлению экономическим миром со стороны «глобальной финансовой системы» (МВФ, ВТО и т. п.) неизбежно приведет человечество к социальной и экологической катастрофе.

Высокая степень вероятности приближения катастрофы не кажется преувеличенной, если проанализировать материалы, представленные в книге известного философа А. П. Федотова «Глобализм: Начала науки о современном мире» (2002), в трилогии О. В. Олейника и А. А. Ко-

робейникова «Беспечное человечество» (2011), а также в публикациях доктора философских и экономических наук А. И. Субетто (2000–2011). Наконец, полезно вспомнить слова В. И. Вернадского: «Мы подходим к великому перевороту в жизни человечества, с которым не могут сравниться все им раньше пережитые»... Что же делать?—Необходимо, как полагают Д. Кортен, А. А. Коробейников, А. И. Субетто и ряд других специалистов в области теории ноосферы, незамедлительно объединить усилия ученых всего мира и запустить механизм устойчивого развития духовно-нравственной эволюции молодежи, как будущего потенциала экологической безопасности планеты.

Почему речь идет о развитии именно молодежи? Потому что кардинальная реконструкция мировоззрения, обучения и воспитания реальна, перспективна и надежна именно при целенаправленной работе с детьми, притом, начиная с самого раннего возраста. И здесь нельзя не согласиться с мнением Л. А. Орбели, который подчеркивал, что «... венцом эволюционной физиологии должно явиться... стремление к изучению ВНД человека в процессе ее формирования, в процессе ее развития». В какой степени ученые-эволюционисты и ученые-педагоги готовы к научному сопровождению процесса раннего, интенсивного, здоровьесохраняющего и эффективного обучения детей, развития у них ВНД, формируя у детей и подростков высокие духовно-нравственные принципы и альтруизм?

Анализ материалов Научной сессии Академий «Здоровье и образование детей—основа устойчивого развития российского общества и государства» (2007), обобщение многолетнего опыта выдающихся отечественных педагогов-новаторов (И. П. Волкова, В. Ф. Базарного, Е. Н. Ильина, Н. А. Зайцева, Б. П. Никитина) и широко известных зарубежных специалистов (М. Монтессори, Г. Домана и др.), а также использование результатов работы сотен «Центров раннего развития» в нашей стране, в Европе и в США позволяет обеспечить надежную научно-практическую базу для решения этой задачи. Особое место должно принадлежать предиктивной медицине, опирающейся на исследование индивидуального генетического кода ребенка (Баранов В. С.). Важно, что эффективные мероприятия, нацеленные на развитие ВНД ребенка, могут проводиться в очень ранние сроки развития, включая даже пренатальный период (М. Л. Лазарев).

Современные методы инструментальных исследований—таких как ФМРТ, ПЭТ и многопараметрический анализ ЭЭГ—позволяют обеспечить эффективный контроль за состоянием мозга ребенка и за успешностью коррекционных медико-педагогических мероприятий, а это очень важно, поскольку здоровый ребенок в России становится редкостью... (Мы приведем несколько конкретных примеров, иллюстрирующих возможность объективного подхода к решению актуальных медико-педагогических проблем, посредством использования новых приемов нейрофизиологических исследований, которые были выполнены сотрудниками нашей Лаборатории).

Мы отдаем себе отчет, что сегодня ожидание близкой катастрофы цивилизации кажется преувеличенной. Однако очень скоро в мире может возникнуть ситуация, когда готовность ученых предложить тщательно обоснованную стратегию развития человека—друга Природы—окажется критически важной. И тогда огромная роль братьев Орбели в утверждении нравственных принципов в науке и обществе будет оценена по достоинству.

РЕГУЛЯЦИЯ ГЕКСАДЕКАПЕПТИДОМ 612–627, ПРОИЗВОДНЫМ РЕЦЕПТОРА ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, АКТИВНОСТИ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС

Шпакова Е. А.¹, Деркач К. В.², Чистякова О. В.², Шпаков А. О.²

¹*ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений
Российской академии наук;*

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

Поиск и разработка пептидов, соответствующих участкам цитоплазматических петель рецепторов серпантинного типа, которые в отсутствие гормональной стимуляции способны селективно взаимодействовать с гетеротримерными G-белками и запускать сигнальные каскады, включающие гомологичный им рецептор, является одной из важнейших проблем современной молекулярной эндокринологии

и медицины. Наибольший интерес здесь представляют пептиды, регулирующие активность рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), которые могут быть использованы для контроля функций щитовидной железы, поскольку в настоящее время препараты, непосредственно влияющие на рецептор ТТГ, отсутствуют. Цель исследования состояла в разработке селективных регуляторов функций рецептора ТТГ на основе пептидов, производных С-концевого участка 612–627 третьей цитоплазматической петли (ЦП-3) рецептора ТТГ, и изучения их активности по влиянию на аденилатциклазную сигнальную систему в щитовидной железе и нетиреоидных тканях крыс. Пептид Gln-Tyr-Asn-Pro-Arg-Asp-Lys-Asp-Thr-Lys-Ile-Ala-Lys-Arg-Nle-Ala⁶¹²⁻⁶²⁷-Lys-Ala-амид, в котором Met⁶²⁶ был заменен близким ему по физико-химическим свойствам норлейцином, и его аналог 612–627-К (Palm) А, модифицированный пальмитатом по С-концевому лизину, были синтезированы твердофазным методом. Пептид 612–627-К (Palm) А повышал базальную активность аденилатциклазы (АЦ) и ГТФ-связывание G-белков во фракциях мембран щитовидной железы, в то время как немодифицированный пептид 612–627-КА был менее активен. В мембранах, обработанных коклюшным токсином, инактивирующим G_i-белки, эффекты пептида 612–627-К (Palm) А сохранялись, в то время в мембранах, обработанных холерным токсином, включающим из сигнальной трансдукции G_s-белок, они в значительной степени ослаблялись. Эти данные указывают на то, что пептид 612–627-К (Palm) А, как и активированный гормоном рецептор ТТГ, осуществляет свое действие на аденилатциклазную систему в щитовидной железе крыс через чувствительные к холерному токсину G_s-белки. Пептид 612–627-К (Palm) А (10^{-5} – 10^{-3} М) также снижал стимулирующие АЦ и ГТФ-связывание эффекты 10^{-8} М ТТГ в щитовидной железе крыс. Немодифицированный пептид в этом отношении был мало эффективен. Действие пептида 612–627-К (Palm) А характеризовалось рецепторной и тканевой специфичностью. Так в концентрации 10^{-4} М он практически не влиял на стимулирующие АЦ и ГТФ-связывание эффекты β-адренергических агонистов и гипофизарного АЦ-активирующего полипептида-38 в щитовидной железе, хорионического гонадотропина в семенниках и агонистов серотониновых рецепторов в мозге крыс. Таким образом, пептид 612–627-К (Palm) А

селективно активирует АЦ и G_s -белки и ингибирует передачу гормонального сигнала через гомологичный ему рецептор. Это доказывает ключевую роль С-концевого участка ЦП-3 рецептора ТТГ во взаимодействии с G_s -белками. Биологическая активность пептида 612–627-К (Palm) А указывает на перспективность модификации пептидов, производных гормональных рецепторов, гидрофобными радикалами для создания на их основе селективных регуляторов гормональных сигнальных систем.

Работа поддержана РФФИ (проект № 12–04–00351).

СИНТЕЗ И ТЕСТИРОВАНИЕ ПЕПТИДОВ, ПРОИЗВОДНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПЕТЕЛЬ МЕЛАНКОРТИНОВЫХ И СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Шпакова Е. А.¹, Тарасенко М. А.¹, Деркач К. В.², Мойсеюк И. В.²,
Шпаков А. О.²**

¹*ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук;*

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

Рецепторы серпантинного типа, функционально сопряженные с G-белками (GPCR), ответственны за передачу сигналов, генерируемых различными по химической природе гормонами, к внутриклеточным сигнальным каскадам. За опознавание и специфическое связывание лигандов в большинстве рецепторов ответственны вторая и третья внеклеточные петли, расположенные соответственно между четвертым и пятым и между шестым и седьмым трансмембранными участками, а также N-концевой домен, предшествующий первому трансмембранному участку. Предполагается, что гормон сначала с низкой аффинностью связывается с внеклеточными участками рецептора, и только затем транслоцируется в его лигандсвязывающий сайт, расположенный внутри трансмембранного канала, где связывание гормона происходит с высокой аффинностью. Однако для большинства GPCR локализация

опознающих гормоны участков в их внеклеточных петлях не установлена, что не только затрудняет разработку новых регуляторов этих рецепторов, но и препятствует функциональному их картированию. В полной мере это относится к меланокортиновым (MP) и серотониновым рецепторам (CP), которые играют ключевую роль в регуляции функций центральной нервной системы и периферических органов и тканей. Так MP 3-го и 4-го типов, которые сопряжены с ферментом аденилатциклазой (АЦ) через посредство G-белков стимулирующего типа, участвуют в регуляции энергетического баланса, в то время как CP 1B/1D-подтипа, который сопряжен с АЦ через G-белки ингибирующего типа, вовлечен в регуляцию поведенческих процессов, контролирует сократимость сосудов. Для идентификации молекулярных детерминант, ответственных за опознавание и низкоаффинное связывание лигандов с MP 3-го и 4-го типов и CP 1B/1D-подтипа, нами были синтезированы три пептида—A-PTNPYC (Acм) IC (Acм) YTAH²⁶⁹⁻²⁸⁰-A-амид (пептид 1), соответствующий третьей внеклеточной петле MP 3-го типа крысы/человека, K-TSLHLWNRSSHGLHG¹¹⁻²⁵-A-амид (пептид 2), соответствующий N-концевому домену MP 4-го типа крысы, и QAKAEVEEVSEC (Acм) VVNTDH¹⁸⁹⁻²⁰⁵-A-амид (пептид 3), соответствующий второй внеклеточной петле CP 1B/1D-подтипа крысы/человека. Синтез проводили с помощью стандартного твердофазного метода, для защиты функциональных групп аминокислот использовали *трет*-бутилоксикарбонильную, бензильную, мезитилсульфонильную, 2-хлорбензилоксикарбонильную группы, присоединение аминокислотных остатков осуществляли карбодиимидным методом с помощью диизопротилкарбодиимида в присутствии 1-гидроксисбензотриазола. Структура пептидов была подтверждена данными аминокислотного и масс-спектрометрического анализов. Биологическую активность оценивали по влиянию пептидов на стимуляцию АЦ гормональными агентами во фракции синаптосомальных мембран мозга крыс. Ни один из синтезированных пептидов заметно не влиял на базальную и стимулированную негидролизующим аналогом ГТФ (GppNHp) и форсколином активность АЦ. Пептид 1 в микромолярном диапазоне концентраций дозо-зависимым способом снижал стимулирующий АЦ эффект α -меланоцитстимулирующего гормона, неселективного агониста различных типов MP, в то время как пептид 2 в этом

отношении был неактивен. Пептид 3, производный СР 1В/1D-подтипа, ослаблял ингибирующий эффект 5-нонилокситриптамина, селективного агониста СР 1В/1D-подтипа, на стимулированную форсколином активность АЦ, но не влиял на стимулирующие АЦ эффекты агонистов СР 1-го и 6-го типов. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что третья внеклеточная петля МР 3-го типа и вторая внеклеточная петля СР 1В/1D-подтипа могут быть непосредственно вовлечены в низкоаффинное связывание лигандов с этими рецепторами или оказывают аллостерическое влияние на конформацию других внеклеточных участков, опознающих лиганды.

Работа поддержана РФФИ (проект № 12-04-00351).

АДАПТАЦИОННО-ТРОФИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА НА КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

Ярцев В. Н.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: yartsev@infran.ru*

На основании обширного экспериментального материала, собранного Л. А. Орбели с сотрудниками в 20-х годах XX века, им была разработана теория адаптационно-трофической функции симпатической нервной системы, согласно которой функциональные нервы обеспечивают специфическую деятельность тканей и органов, а симпатические нервы изменяют уровень обмена веществ и возбудимость этих тканей и органов таким образом, что их работоспособность повышается. В последующие годы отечественными и зарубежными учеными были проведены исследования, позволившие выяснить механизмы, обеспечивающие эту адаптационно-трофическую функцию симпатической нервной системы. Так было показано, что норадреналин, являющийся основным медиатором симпатической нервной системы, повышает вероятность выделения квантов ацетилхолина из окончаний диафрагмального нерва (Kuba & Tomita 1971) и изменяет кинетику секреции квантов этого медиатора, в результате чего происходит синхронизация процесса его высвобождения из окончаний двигательного нерва (Бухараева с соавт. 1998, 2001). Оказалось, что

данное действие норадреналина, приводящее к увеличению выброса ацетилхолина из нервных окончаний (Wessler et al. 1990), реализуется через пресинаптические β -адренорецепторы с участием протеинкиназы А (Бухараева с соавт. 2002). Было показано, что норадреналин увеличивает активный транспорт натрия и калия в мышцах, причем увеличение транспорта этих ионов происходит благодаря стимуляции β -адренорецепторов (Tashiro 1973, Clausen & Flatman 1977). Данное явление было использовано в клинической практике. У больных, страдающих гиперкалиемическим периодическим параличом, сила мышечных сокращений восстанавливалась при лечении салбутамолом — агонистом β -адренорецепторов (Wang & Clausen, 1976).

Приведенные выше данные касаются работы поперечно-полосатых мышц, однако влияние норадреналина на сократимость гладких мышц, и в том числе гладких мышц кровеносных сосудов, также исследовалось. В частности, в работах на изолированных артериях было показано, что норадреналин угнетает нейрогенную вазоконстрикцию (Atkinson et al. 1987), либо вызывает изменение характера реакции в ответ на раздражение периваскулярных нервов с констрикторного на вазодилаторный (Brayden & Large 1986, Medina et al. 2003 и др.) или двухфазный (Nelson et al. 1995). Потенцирующее же действие норадреналина на нейрогенное сокращение артерий было продемонстрировано только в одном исследовании. Это работа Su (1980), показавшего в опытах на сосудах кролика, что норадреналин в концентрации 0.1–3 мкМ значительно увеличивает сократительную реакцию брыжеечной артерии, незначительно — плечевой артерии, но уменьшает нейрогенную констрикцию ушной и легочной артерии. Следует заметить, что в указанной выше работе Su потенцирующее действие норадреналина сопровождалось уменьшением его выброса из нервных окончаний и не зависело от обратного захвата норадреналина, а также от пресинаптических β -адренорецепторов. Автор делает вывод о том, что возможным механизмом описанного потенцирующего эффекта норадреналина является частичная деполаризация мембраны сосудистых гладкомышечных клеток, облегчающая нейрогенное сокращение этих клеток.

Ранее (Караченцева и др. 2003) при изучении действия гормона эпифиза — мелатонина на нейрогенную реактивность изолированной

хвостовой артерии крысы нами было показано, что мелатонин способен существенно увеличивать реакцию этой артерии на стимуляцию периваскулярных нервов электрическим полем. Причем оказалось, что величина потенцирующего действия мелатонина зависит от степени спонтанного, наблюдающегося в ходе опыта, постепенного снижения нейрогенной реактивности хвостовой артерии молодых (возрастом 4–5 недель) крыс. Получив эти данные, мы решили выяснить, не будет ли оказывать в таких же условиях сходное потенцирующее действие на нейрогенную реакцию этой артерии норадреналин— вещество, концентрация которого в крови может значительно увеличиваться при различных изменениях физиологического состояния организма, сопровождающихся возбуждением симпатической нервной системы. Проведенные нами эксперименты показали, что норадреналин в концентрации 0.1 мкМ способен потенцировать нейрогенную сократительную реакцию, причем величина потенцирования зависит от степени предшествующего спонтанного падения величины этой реакции. В частности, на 20-й и 70-й минутах от начала эксперимента падение величины ответа составляло 2.4 ± 4.5 и $23.7 \pm 10.0\%$, а его увеличение под действием норадреналина— 8.5 ± 6.9 и $32.3 \pm 7.4\%$, соответственно (Ярцев и др. 2004). То есть, оказалось, что норадреналин обладает способностью восстанавливать сниженную нейрогенную вазореактивность. Для подтверждения предположения о том, что степень потенцирующего действия норадреналина на нейрогенную констрикторную реакцию связана с величиной предварительного снижения этой реакции, мы провели серию опытов с использованием закисленного раствора, так как ранее нами было показано, что снижение рН перфузионного раствора приводит к уменьшению сократительной реакции хвостовой артерии крысы на стимуляцию электрическим полем (Караченцева и др. 2003). Снижение рН с 7.4 до 6.6 привело через 20 и 70 мин перфузии артерии закисленным раствором к уменьшению величины сократительной реакции на 27.6 ± 7.6 и $62.3 \pm 8.8\%$, под действием же норадреналина эта реакция возросла на 23.7 ± 9.6 и $148.0 \pm 29.1\%$ (по сравнению с величиной сниженного ответа), соответственно (Ярцев и др. 2004). Позднее мы попытались определить диапазон концентраций норадреналина, в котором он способен оказывать восстанавливающее действие на нейрогенное

сокращение сосудов, а также выяснить роль синтеза оксида азота в этом процессе (Караченцева и др. 2008). Оказалось, что при pH 7.4 максимальное потенцирующее действие норадреналина наблюдается при его концентрации 0.01–0.1 мкМ. Из литературных данных известно, что во время стресса концентрация норадреналина в крови крыс может увеличиваться в несколько раз, достигая значения 0.024 мкМ (Bühler et al. 1978) и, в частности, при холодовом стрессе—0.0083 мкМ (Pacak et al. 1998), а при инфаркте миокарда она может повышаться до значения 0.04 мкМ (Omerovic et al. 2000). Таким образом, использованные нами концентрации норадреналина, оказывающие четкое потенцирующее действие, были физиологически адекватными. Блокатор синтеза оксида азота—N^G-нитро-L-аргинин в наших опытах не вызывал никакого изменения потенцирующего действия норадреналина на нейрогенную реакцию сосудов, ни при спонтанном, ни при вызванном ацидозом снижении этой реакции. Т.е. описанный эффект норадреналина не связан с изменением синтеза оксида азота. В предыдущих исследованиях мы использовали частоту электростимуляции 10 Гц. Однако известно, что с повышением частоты стимуляции соотношение медиаторов, выделяющихся из нервных окончаний периваскулярных нервов, изменяется в пользу норадреналина (Yang & Chiba 1999, Vonend et al. 2007), поэтому можно было предположить, что влияние норадреналина на нейрогенную вазореактивность при разных частотах электростимуляции может быть разным. Для проверки этого предположения мы провели исследование по выяснению действия норадреналина на нейрогенную вазоконстрикцию при разных частотах электростимуляции периваскулярных нервов (Караченцева и др. 2012). Оказалось, что характер изменения нейрогенной реактивности хвостовой артерии крысы при электростимуляции данной артерии с высокой частотой является фактором, определяющим дальнейшее изменение реактивности под действием норадреналина.

Таким образом, полученные в последнее время, в том числе, нами, экспериментальные данные подтверждают справедливость основных положений теории Л. А. Орбели о адаптационно-трофической функции нервной системы.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Айдарова А. В. 40
 Александров Т. А. 64
 Алексеева О. С. 7, 46
 Анисимов В. Н. 14
 Аристакесян Е. А. 10, 103
 Афанасьев С. В. 148
 Багрова Д. И. 12
 Бажанова Е. Д. 14
 Басова Н. Е. 123
 Бекшаев С. С. 120
 Белостоцкая Г. Б. 16
 Беляева Е. А. 20
 Беляев Н. Д. 92
 Березин А. Б. 21
 Бигдай Е. В. 131
 Бондарева В. М. 79, 80, 141
 Буниatian М. А. 24
 Бурых Э. А. 120
 Васильев Д. С. 25
 Ватаев С. И. 54
 Веселкин Н. П. 27
 Ветош А. Н. 7
 Власов Т. Д. 34
 Гаврилова С. И. 12
 Гальперина Е. И. 68
 Гилерович Е. Г. 34
 Говардовский В. И. 29, 62
 Голобокова Е. Ю. 29
 Горелик А. Л. 31
 Григорьев И. П. 34
 Григорьян Н. А. 35
 Громова Д. С. 40
 Грязнов А. Ю. 41
 Гулин М. Б. 43
 Деркач К. В. 41, 44, 79, 80, 161,
 163
 Добрылко И. А. 136
 Доильницын А. М. 141
 Дубровская Н. М. 46
 Егоров А. Ю. 31, 76
 Жабко Е. П. 54
 Журавин И. А. 12, 25, 46, 92
 Забелинский С. А. 157
 Зайцев А. В. 54
 Зубарева О. Е. 47
 Иванова В. П. 48
 Иванова Е. А. 43
 Ивонин А. А. 151
 Кац Е. Э. 50
 Ким К. Х. 54
 Клименко В. М. 47
 Князев А. Н. 56
 Коваленко М. В. 43
 Козлова Ю. О. 14
 Козырин И. П. 58, 60, 90
 Кореняк Д. А. 62
 Коржевский Д. Э. 34
 Коркош В. С. 16
 Краснощекова Е. И. 64
 Кривченко А. И. 136, 157
 Круглякова Е. С. 68
 Кузик В. В. 103
 Кузнецова Л. А. 70
 Кутина А. В. 72
 Кучер Е. О. 76
 Лаврентьева В. В. 54
 Лукомская Н. Я. 54
 Магазирик Л. Г. 54
 Марина А. С. 72
 Меликян В. Г. 77
 Миндукшев И. В. 136
 Михрина А. Л. 103

- Мойсеюк И. В. 79, 80, 163
Москаленко Ю. Е. 82
Мулик А. Б. 84, 87
Назаров Н. О. 84, 87
Назарцев Б. И. 58, 60, 90
Наливаева Н. Н. 92
Нарышкин А. Г. 31
Наточин Ю. В. 96
Нерубацкая И. В. 16
Никитина Е. Р. 136
Ноздрачёв А. Д. 99
Оганесян Г. А. 103, 142
Олейник Т. Л. 105
Орбели А. Л. 21, 106
Орлов А. А. 148
Островский М. А. 108
Панасевич Е. А. 68, 110, 151
Паскаренко Н. М. 103
Пастухов В. А. 114
Перцева М. Н. 70
Плеснева С. А. 12, 70
Попович И. Г. 14
Пруцкова Н. П. 118
Рожков В. П. 120
Розенгарт Е. В. 123
Романова И. В. 103
Самойлов В. О. 125, 131
Свидерский В. Л. 134
Селивёрстова Е. В. 118
Скверчинская Е. А. 136
Следков А. Ю. 138
Смирнова А. И. 142
Сороко С. И. 120
Сурма С. В. 16
Сухов И. Б. 79, 141
Тарасенко М. А. 163
Тернер Э. Дж. 92
Титков Е. С. 142
Тихонов Д. Б. 143
Ткаченко Л. А. 64
Торонова Н. 64
Трифонов М. И. 145
Трост А. М. 141
Туманова Н. Л. 25
Успенская З. И. 44
Федорова Я. Б. 12
Филатова Е. В. 76, 148
Харченко Е. П. 149
Цирульников Е. М. 142
Цицерошин М. Н. 50, 110, 151
Цыган В. Н. 155
Чеботарева М. А. 157
Черникова Н. А. 76
Чистякова О. В. 79, 80, 141, 161
Шарова Т. С. 70
Шатыр Ю. А. 84, 87
Шеповальников А. Н. 158
Шипилов В. Н. 141
Шпакова Е. А. 161, 163
Шпаков А. О. 41, 44, 79, 80, 141,
161, 163
Шуколюкова Е. П. 157
Щеголев Б. Ф. 16
Ялфимов А. Н. 64
Ярцев В. Н. 165

Научное издание

**Всероссийская конференция
«БРАТЬЯ ОРБЕЛИ И РАЗВИТИЕ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ»,
посвященная 130-летию со дня рождения академика Л. А. Орбели
и 125-летию со дня рождения академика И. А. Орбели
Сборник материалов
Санкт-Петербург, 1–2 октября 2012 г**

Локальный Оргкомитет:

Ю. А. Карелин (Председатель), **С. А. Плеснева** (Зам. председателя),

Секретариат: **Т. М. Алексеева, Н. П. Андогская, Е. Г. Тимофеева.**

Группа подготовки программы и сборника тезисов: **И. А. Журавин,**

О. С. Алексеева, И. Н. Киселева, Е. И. Гальперина.

Организационные мероприятия: **М. Н. Белова, Т. В. Карелина,**

К. В. Лапина, Е. Р. Никитина.

Техническая группа: **В. Н. Шипилов, Д. С. Васильев**

Транспорт: **В. В. Киреев, А. В. Киреев**

Макет сборника подготовлен **И. А. Журавиным, И. Н. Киселевой, О. С. Алексеевой, Е. И. Гальпериной** в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской Академии наук

Подписано к печати 20.09.2012. Формат 60 x 84 1/16. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Объем 10,00 усл. п. л. Тираж 200 экз. Заказ.5510.

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии Химического факультета СПбГУ.
198504, Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Университетский пр., 26

