



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

XXII ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии

29 - 30 октября 2018 года

Москва 2018

29 октября 2018 года

10.⁰⁰ - 13.³⁰ - УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ

Председатель – член-корр. РАН П.М. Балабан

10.⁰⁰ - 11.⁰⁰ – ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ «ЭЭГ КОРРЕЛЯТЫ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ»
зав.лаб. дифференциальной психофизиологии, г.н.с, док.биол.наук., доц. **КНЯЗЕВ ГЕННАДИЙ
ГЕОРГИЕВИЧ** (НИИ физиологии и фундаментальной медицины РАН).

11.⁰⁰ - 11.¹⁵ - ОБСУЖДЕНИЕ ДОКЛАДА

11.¹⁵ - 13.³⁰ - УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Регламент:

Доклад – 10 мин.

Ответы на вопросы – 5 мин.

Тайное голосование

Джалогония И.З. (ИВНД и НФ)

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДВИГАТЕЛЬНОЙ, ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ, ПРОХОДЯЩИХ КУРС РЕАБИЛИТАЦИИ «ИМК +
ЭКЗОСКЕЛЕТ».

Груздева А.М. Ивашкина О.И., Торопова К.А., Рощина М.А., Анохин К.В. (ИВНД и НФ, НИЦ
Курчатовский Институт, МГУ им. М.В. Ломоносова)

УЧАСТИЕ НЕЙРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ИЗВЛЕЧЕНИИ
АССОЦИАТИВНОЙ ПАМЯТИ: АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ FOS ПО СЛОЯМ НЕОКОРТЕКСА.

Миронов А.Ю. Синин А.В., Трощенко А.Г. (ИВНД и НФ)

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ СОЗНАНИЯ ВО СНЕ НА ОСНОВЕ КОММУНИКАЦИИ СО СПЯЩИМ
ИСПЫТУЕМЫМ.

Симонова Н.А., Малышев А.Ю. (ИВНД и НФ)

ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ
ТЕТАНИЗАЦИЕЙ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА, ЗАВИСИТ ОТ РАСПОЛОЖЕНИЯ
СИНАПСОВ НА ДЕНДРИТНОМ ДРЕВЕ.

Трапезников И.П., Пучкова А.Н. (ИВНД и НФ)

ТЕСТИРОВАНИЕ АМБУЛАТОРНОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ АКУСТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ
"Dreem", СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ С ДЕЛЬТА АКТИВНОСТЬЮ СНА.

Иванова В.О., Кост Л.А., Никитин Е.С., Богданов А.М. (ИВНД и НФ, ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А.
Овчинникова)

ОПТИМИЗАЦИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЛИНКЕРОВ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛ-
ЗАВИСИМОГО СЕНСОРА НА ОСНОВЕ FUSIONRED.

Комольцев И.Г. Бутузов А.В., Волкова А.А., Ключникова Д.С., Кершнер И.А. (ИВНД и НФ, ИРЭ им. В.
А. Котельникова)

ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА У КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ: ЧИСЛО ВЫСОКОАМПЛИТУДНЫХ СПАЙКОВ КОРРЕЛИРУЕТ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЕ.

Погосбемян Э.Л. (ИВНД и НФ, ФГБУ НИИ НХ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ)

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ЛОБНО-ЗАТЫЛОЧНЫХ ТРАКТОВ И КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ.

Смирнов К.С., Ситникова Е.Ю. (ИВНД и НФ)

ВЛИЯНИЕ СОСТРИГАНИЯ ВИБРИСС И ХЭНДЛИНГА В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ КРИТИЧЕСКИХ ПЕРИОДОВ РАННЕГО ОНТГЕНЕЗА НА СОЗРЕВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ У КРЫСЯТ WAG/RIJ.

14.³⁰ -15.⁰⁰ – СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ с присутствием авторов.

15.⁰⁰ –16.³⁰ - ВЕЧЕРНЕЕ ЗАСЕДАНИЕ

Председатель – доктор биологических наук, профессор РАН Бондарь И.В.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Регламент:

Доклад – 10 мин.

Ответы на вопросы – 5 мин.

Бойко Л.А., Терещенко Л.В., Величковский Б.Б. (МГУ имени М.В. Ломоносова)

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПИАНИСТОВ ПРИ ЧТЕНИИ С ЛИСТА НОТНОГО ТЕКСТА.

Канцерова А. О. (ИВНД и НФ, МГУ им. М.В. Ломоносова)

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИЧИННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПО ГРЕЙНДЖЕРУ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ СОЗНАНИЯ.

Разенкова В.А., Суфиева Д.А. (ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, ФГБУН Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург)

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МИКРОГЛИОЦИТОВ В ОБЛАСТИ ДНА ТРЕТЬЕГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫС.

Плешакова И.М., Суфиева Д.А. (ФГБУН Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург)

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА ТАНИЦИТОВ.

Шурупова М. А. (МГУ имени М.В. Ломоносова, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

ПАРАМЕТРЫ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ У ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЯМИ МОЗЖЕЧКА.

30 октября 2018 г.

10.⁰⁰ - 13.³⁰ - УТРЕННЕЕ ЗАСЕДАНИЕ

Председатель – кандидат биологических наук Мартынова О.В.

10.⁰⁰ - 11.⁰⁰ – ПЛЕНАРНАЯ ЛЕКЦИЯ «РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ СНА ЗАСТАВЛЯЮТ ОТКАЗЫВАТЬСЯ ОТ ПРИВЫЧНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О СТРУКТУРНО – ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ» д. биол. наук, проф., гл.н.с. лаб. передачи информации в сенсорных системах **ПИГАРЕВ ИВАН НИКОЛАЕВИЧ** (*Институт проблем передачи информации РАН*).

11.⁰⁰ - 11.¹⁵ - ОБСУЖДЕНИЕ ДОКЛАДА

11.¹⁵ - 13.³⁰ - УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Регламент:

Доклад – 10 мин.

Ответы на вопросы – 5 мин.

Тайное голосование

Буркитбаев С.Е., Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д. (*ИБНД и НФ*)

АКТИВНОСТЬ ЗЕРКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ НАБЛЮДЕНИИ, ПРЕДСТАВЛЕНИИ И ВЫПОЛНЕНИИ МОТОРНЫХ ЗАДАЧ В НОРМЕ

Кузнецова В.Е., Почигаева К.И. (*ИБНД и НФ, НППЦ им. З.П. Соловьева ДЗМ*)

СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ - КОГНИТИВНЫЙ ТЕСТ.

Недогреева О.А. (*ИБНД и НФ*)

ВЛИЯНИЕ УДАЛЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ НА СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ В ГИППОКАМПЕ И МЕДИАЛЬНОМ СЕПТУМЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57Bl/6.

Новиков Д.А. (*ИБНД и НФ*)

ЭПИТРАНСКРИПТОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТИЛИРОВАННЫХ РНК В КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА И КОРЫ КРЫСЫ.

Алексеева В.С. (*ИБНД и НФ*)

РОЛЬ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ И МЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ АТИПИЧНЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ И ФОСФАТАЗ В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ КОРТИКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ КРЫСЫ.

Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И. (*ИБНД и НФ*)

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС.

Левкович К.М., Украинцева Ю.В., Мартынова О.В. (*ИБНД и НФ*)

НЕЙРОННЫЕ ИНДЕКСЫ ВОСПРИЯТИЯ СЛОЖНЫХ ЗВУКОВЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ СНА.

Третьякова Л.В. (*ИБНД и НФ*)

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ЭКСПРЕССИЮ АССОЦИИРОВАННЫХ СО СТРЕССОМ ГЕНОВ В МОЗГЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС.

14.³⁰ - 15.⁰⁰ – СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ с присутствием авторов.

30 октября 2018 г.

15.⁰⁰ – 16.³⁰ - ВЕЧЕРНЕЕ ЗАСЕДАНИЕ

Председатель – доктор биологических наук, профессор РАН Малышев А.Ю.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Регламент:

Доклад – 10 мин.

Ответы на вопросы – 5 мин.

ОБСУЖДЕНИЕ СТЕНДОВЫХ ДОКЛАДОВ

Ветровой О.В. (ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, ФГБУН Институт Физиологии имени И.П. Павлова РАН)

РОЛЬ NF1-ЗАВИСИМОГО ИНГИБИРОВАНИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В ФОРМИРОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ГИППОКАМПЕ КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ТЯЖЕЛУЮ ГИПОКСИЮ.

Горбачёва Е.Л., Куликов А.А., Нурғалиев Т.И., Никитина Л.С. (ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН)

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО АУДИОГЕННОГО СУДОРОЖНОГО ПРИПАДКА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ.

Гайдин С.Г., Косенков А.М., Сергеев А.И., Теплов И.Ю., Зинченко В.П. (Институт биофизики клетки РАН, Пущино)

НОРАДРЕНАЛИН ПОДАВЛЯЕТ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ПУТЁМ СТИМУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГАМК АСТРОЦИТАМИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АКТИВАЦИИ АЛЬФА-2 АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ.

Косенков А. М., Гайдин С. Г., Сергеев А. С., Теплов И. Ю., Зинченко В. П. (Институт биофизики клетки РАН, Пущино)

ДОМОЕВАЯ КИСЛОТА ПОДАВЛЯЕТ ГИПЕРВОЗБУЖДЕНИЕ НЕЙРОНОВ В СЕТИ ЗА СЧЁТ АКТИВАЦИИ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ.

ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ

ЗАКРЫТИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ:

Апанович В.В. (*Институт психологии РАН*)

РАЗЛИЧИЯ МЕЖИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВАРИАТИВНОСТИ МОЗГОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧИ У СУБЪЕКТОВ С АНАЛИТИЧЕСКИМ И ХОЛИСТИЧЕСКИМ МЫШЛЕНИЕМ.

Богданова С.А. (*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет»*)

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРАКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА У САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС С НАРУШЕНИЕМ АНДРОГЕНОВОГО СТАТУСА НА ПОКАЗАТЕЛИ ДЕПРЕССИВНОСТИ.

Васильева С.А., Никитина Е.А., Медведева А.В., Токмачева Е.В., Савватеева-Попова Е.В. (*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург*)

РОЛЬ РОДИТЕЛЬСКОГО ЭФФЕКТА В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У *DROSOPHILA MELANOGASTER* В УСЛОВИЯХ СЛАБОГО СТАТИЧЕСКОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ.

Волкова А.А., Комольцев И.Г. (*ИБНД и НФ*)

ТРЕВОЖНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ.

Заломаева Е.С.^{1,2}, Иванова П.А.^{1,2}, Никитина Е.А.^{1,2}, Чалисова Н.И.¹ (*¹ИФ им. И.П. Павлова РАН, ²РГПУ им. А.И. Герцена Санкт-Петербург*)

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ НА КЛЕТОЧНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ В КУЛЬТУРЕ ТКАНИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС.

Карпова В.Ю., Герасименко Н.Ю., Кушнир А.Б. (*ИБНД и НФ РАН*)

ВОСПРИЯТИЕ ЛИЦЕВЫХ ЭМОЦИЙ ДЕВУШКАМИ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ И С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ. АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ.

Куликов А.А., Нургалиев Т.И., Никитина Л.С., Горбачёва Е.Л. (*ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Университет, ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН*)

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ, С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ.

Нарбут А.М. (*МГМУ им. И.М. Сеченова, ИБНД и НФ*)

НОЧНАЯ ДИНАМИКА ТЕМПЕРАТУРЫ У ПОДРОСТКОВ 12-13 ЛЕТ В ТЕЧЕНИЕ СЕМИДНЕВНОГО ПОХОДА В ГОРЫ.

Огиенко Н.А. (*МГУ им. М.В. Ломоносова*),

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ МЕМАНТИНА НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ.

Сотсков В. П.^{1,2}, В. В. Плюснин^{2,3}, А. Б. Тяглик¹, Д. В. Константинов², О.А. Ивлева¹, К. В. Анохин^{1,3,4} (*¹МГУ им. М. В. Ломоносова, ²МФТИ, ³НИЦ «Курчатовский институт», ⁴НИИ НФ им. П. К. Анохина*)

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛЕЙ МЕСТА В НОВОЙ ОБСТАНОВКЕ: СОВМЕСТНЫЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНИЯ И НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ.

Федотова А.А., Чурикова М.А., Славущая М.В. (*МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «Центр психического здоровья»*)

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ ПАРАДИГМЫ “GO/NO GO DELAY” ДЛЯ ОЦЕНКИ
КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ.

Хорунжий Г.Д., Егорова М.А., Акимов А.Г. (*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова РАН*)

ВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НЕЙРОНОВ ПЕРВИЧНОЙ СЛУХОВОЙ КОРЫ МЫШИ
К ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ЗВУКОВЫХ ИМПУЛЬСОВ.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДВИГАТЕЛЬНОЙ, ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ, ПРОХОДЯЩИХ КУРС РЕАБИЛИТАЦИИ «ИМК + ЭКЗОСКЕЛЕТ»

Джалагония И.З.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

На базе ГКБ №31 реабилитацию с использованием экзоскелета кисти, управляемого интерфейсом мозг-компьютер (ИМК) прошли 31 пациент в основной группе и 10 пациентов в контрольной группе, для которых движение экзоскелета не было синхронизировано с активностью мозга. Каждый пациент проходил 10-дневный курс реабилитации по 40 минут ежедневно. Нашей целью являлось наиболее полно оценить процесс восстановления двигательной активности пациентов во время реабилитации с использованием ИМК (Frolov et al., 2017).

Оценка восстановления производилась с помощью стандартных клинических шкал оценки двигательной функции - Fugl-Meyer, ARAT, Ashworth, биомеханического анализа движений пациента, а также электрической и гемодинамической активности головного мозга.

Для регистрации движений использовались электромагнитные датчики, зафиксированные на кисти, предплечье, плече и акромионе лопатки. После обработки полученных данных, анализировались время, амплитуда, скорость, ускорение и плавность суставных движений, а также кинематический состав движений (Dzhalagoniya et al., 2018).

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) регистрировалась с помощью 40 ЭЭГ датчиков. Непосредственно во время реабилитации использовалась часть из них (18 из 40) для распознавания воображения движения (Bobrov et al., 2014). Анализ ЭЭГ позволял определить, какие участки мозга активировались в большей степени при различных командах (разгибание пальцев правой руки, левой руки, отдых), и какие ритмы преобладали при каждой команде. Гемодинамическая активность регистрировалась при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Во время записи фМРТ пациент следовал тем же командам на воображение движения, что и в ходе реабилитационных процедур. Регистрация фМРТ проводилась до начала и после окончания курса.

Каждый из вышеперечисленных методов исследования позволил рассмотреть специфические аспекты реабилитации (Frolov et al., 2018). Клинические шкалы указывали на достоверное большее улучшение двигательных функций у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. Кинематический анализ (КА) позволил выявить небольшие, но прогностически положительные изменения в движении дистальных отделов. Также КА показал улучшение межсуставной координации и общий прирост мышечной силы. КА позволил проанализировать изменения состава движения, т.е. определить за счет каких суставов и групп мышц происходило двигательное восстановление. Данные ЭЭГ и фМРТ, в большей степени, чем данные двигательной активности, носили индивидуальный характер, связанный с особенностями состояния больного, поражения и восстановления. Одновременно с этим данные ЭЭГ пациентов с разной локализацией и степенью поражения показывали схожие результаты. Данные фМРТ позволили не столько объединить данные всех пациентов, сколько понять ход восстановления и эффективность реабилитации для каждого конкретного пациента.

Проведенные исследования показали эффективность реабилитационной технологии на основе использования экзоскелета кистей, управляемого ИМК. Комплексный анализ двигательной активности на основе биомеханических, электрофизиологических и гемодинамических показателей позволил выявить индивидуальные особенности механизмов пластичности мозга, лежащих в основе нейрореабилитации.

Bobrov, P., Frolov, A., Husek, D., and Snasel, V. (2014). Clustering the Sources of EEG Activity During Motor Imagery by Attractor Neural Network with Increasing Activity (ANNIA). Proceedings of the Fifth International Conference Innovations in Bio-Inspired Computing and Applications (Ibica 2014) 303,183-191

Dzhalagoniya I, Biryukova E, Bushkova Y, Kurganskaya M, Bobrov P, Frolov A (2018). Biomechanical assessment of Fugl-Meyer score: the case of one post stroke patient who was undergone the rehabilitation using hand exoskeleton controlled by brain-computer interface. *Int J Phys Med Rehabil* 6: 468

Frolov A.A., Mokienko O.A., Lyukmanov R.Kh., Biryukova E.V., Kotov S.V., Turbina L.G., Nadareshvily G.G., Bushkova Yu. V. (2017). Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomize controlled multicenter trial. *Frontiers in neuroscience*, 11:400.face.*Int J Phys Med Rehabil* 6: 468

Frolov A.A., Bobrov P.D., Biryukova E.V., Sil'chenko A.V., Kondur A.A., Dzhalagoniya I.Z., Massion J. (2018). Electrical, hemodynamic and motor activities in post-stroke rehabilitation provided by the hand exoskeleton under control of brain-computer interface: clinical case study. *Frontiers in Neurology* (submitted).

УЧАСТИЕ НЕЙРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ В ФОРМИРОВАНИИ И ИЗВЛЕЧЕНИИ АССОЦИАТИВНОЙ ПАМЯТИ: АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ FOS ПО СЛОЯМ НЕОКОРТЕКСА

А.М. Груздева^{1,2,3}, О.И. Ивашкина^{1,3,4}, К.А. Торопова^{1,2,3,4}, М.А. Рощина², К.В. Анохин^{1,3,4}*

¹НИЦ «Курчатовский Институт», ²ИВНД и НФ РАН, ³МГУ им. Ломоносова, ⁴НИИНФ им. П.К. Анохина
*email: annadronova@mail.ru

Кора больших полушарий является высшим интегративным отделом мозга млекопитающих, в котором сосредоточено большинство когнитивных функций нервной системы. С эволюционным формированием коры и ее пластичности связано возникновение человеческого интеллекта, способности к приобретению новых абстрактных знаний, освоение языка и культуры (Krubitzer and Seelke 2012, Roth and Dicke 2012, Geschwind and Rakic 2013).

Одним из главных свойств коры является долговременная пластичность ее нейронов и их связей, обеспечивающая ее сложные когнитивные функции, в том числе ассоциативную память (Fuster, 2009). Однако то, каким образом функции памяти распределены по клеточным элементам коры, до сих пор остается неизвестным. В настоящее время существует большое количество отдельных исследований, описывающих клеточную и синаптическую пластичность тех или иных типов нейронов в разных слоях и регионах коры у нескольких видов млекопитающих при решении ими различных когнитивных задач (Bertini et al. 2002, Klejbor et al. 2005, Chapeton et al. 2012, Cao et al. 2015). Однако систематических исследований вовлечения нейронов различных типов и слоёв неокортекса в обеспечение когнитивных функций, в том числе, ассоциативной памяти, ранее проведено не было.

Целью настоящей работы было исследовать участие нейронов различных типов и слоёв неокортекса в формировании и извлечении ассоциативной памяти у мышей в задаче условно-рефлекторного замирания на звуковой сигнал. Для этого использовали метод окраски двойной иммуногистохимии на белок c-Fos, позволяющий выявлять популяции нейронов различных типов, активированные тем или иным когнитивным эпизодом (Svarnik et al. 2005). Кроме того, выявление c-Fos совмещали с окраской на молекулярные маркеры нейронов различных типов – возбуждающих пирамидных и тормозных интернейронов (Chan et al. 2001, Xu et al. 2010). Анализ проводили отдельно по слоям в ассоциативных и сенсорных (слуховой) зонах неокортекса.

Для формирования ассоциативной памяти мышей обучали в модели условно-рефлекторного замирания на условный сигнал (группа «Обучение»), трижды подавая новый звуковой сигнал сочетанно с электрокожным раздражением (ЭКР). В качестве контроля использовали мышей, которым подавали все те же стимулы, то есть звуковой сигнал и ЭКР, но не сочетали их друг с другом, в результате чего ассоциативная память у животных не формировалась (группа «Псевдообучение»). Животным группы «Активный контроль» предъявляли только звуковой сигнал. У половины животных всех групп мозг извлекали для анализа через 90 мин после обучения, а другую половину – тестировали на звуковой сигнал через 24 ч после обучения, и извлекали мозг для анализа через 90 мин после тестирования.

Было выявлено, что предъявление условного звукового сигнала и ЭКР во время обучения приводит к избирательной активации вентральной области вторичной слуховой коры. Извлечение памяти о звуковом условном сигнале вызывало активацию прелимбической, инфралимбической и париетальной ассоциативной зон неокортекса. Эта активация была специфической для воспроизведения ассоциативной памяти во всех слоях цингулярной коры и в слоях 5, 6 прелимбической коры (Рис. 1). Послойный анализ активации первичной слуховой коры показал, что формирование памяти вовлекает пропорционально больше нейронов слоя 2/3, тогда как презентация звукового условного сигнала при извлечении памяти вовлекает пропорционально больше нейронов слоя 5. Кроме того, нами было обнаружено наличие положительной корреляции между количеством Fos-положительных клеток в первичной слуховой коре, но не прелимбической коре, и степенью проявления ассоциативной памяти при тестировании. Также уровень экспрессии c-fos в различных слоях первичной слуховой коры был высоко скоррелирован, тогда как в прелимбической области такой корреляции не наблюдалось.

Нами также было обнаружено, что ассоциативное обучение может приводить к активации нейронов всех исследованных нами типов, а именно, СаМКII-положительных пирамидных нейронов и парвальбумин- и соматостатин-положительных субпопуляций тормозных интернейронов.

Таким образом, полученные нами результаты дают основание предположить, что условно-рефлекторное обучение на сигнал может приводить к сдвигу активации в первичной слуховой коре от супрагранулярных слоев неокортекса во время формирования памяти к инфрагранулярным слоям при воспроизведении памяти, а также к предпочтительной активации ассоциативных областей неокортекса при извлечении памяти против предпочтительной активации сенсорных областей во время формирования.

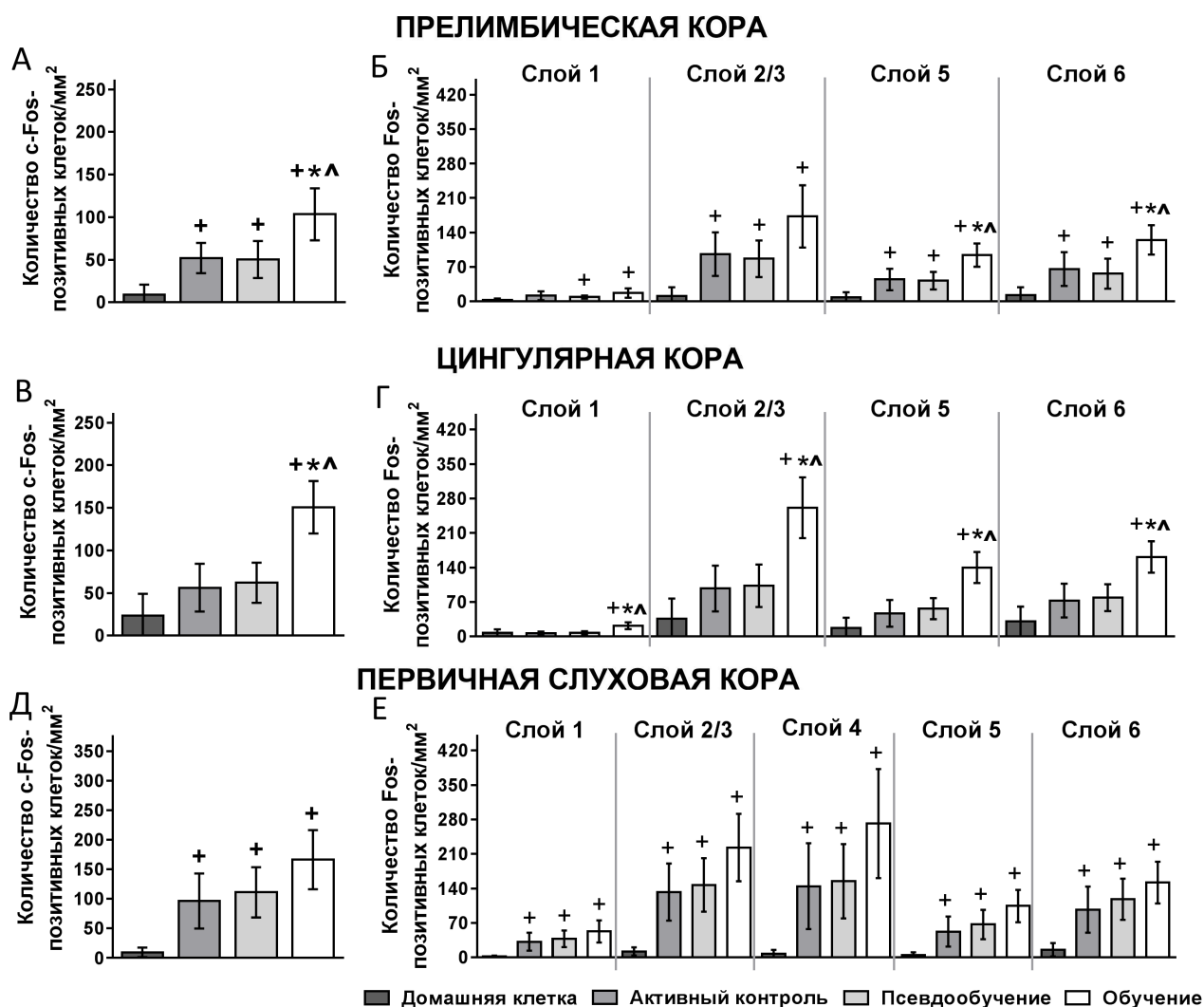


Рис. 1. Плотность Fos-позитивных нейронов в различных зонах неокортекса. А, В, Д – результаты по всей зоне неокортекса, Б, Г, Е – результаты по слоям неокортекса.

Работа поддержана грантами РНФ № 14-15-00685, КОМФИ 17-00-00215

1. Bertini G., Peng Z.C., Fabene P.F., Grassi-Zucconi G., Bentivoglio M. 2002. Fos induction in cortical interneurons during spontaneous wakefulness of rats in a familiar or enriched environment. *Brain Research Bulletin* 57, 631-638.
2. Cao V.Y., Ye Y., Mastwal S., Ren M., Coon M., Liu Q., Costa R.M., Wang K.H. 2015. Motor Learning Consolidates Arc-Expressing Neuronal Ensembles in Secondary Motor Cortex. *Neuron* 86, 6, 1385-1392.
3. Chan C.-H., Godinho L.N., Thomaidou D., Tan S.-S., Gulisano M., Parnavelas J.G. 2001. Emx1 is a marker for pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 11, 1191–1198.
4. Chapeton J., Fares T., LaSota D., Stepanyants A. 2012. Efficient associative memory storage in cortical circuits of inhibitory and excitatory neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 51, 3614-3622.
5. Fuster J.M. 2009. Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *Journal of Cognitive Neuroscience* 21, 11, 2047-2072.

6. Geschwind D.H., Rakic P. 2013. Cortical Evolution: Judge the Brain by Its Cover. *Neuron*, 80, 633-647.
7. Klejbor I., Ludkiewicz B., Domaradzka-Pytel B., Wojcik S., Morys J. 2005. Open field stress and neurons containing calcium-binding proteins in the piriform cortex of the rat. *Journal Physiology and Pharmacology* 56, 223-331.
8. Krubitzer L.A., Seelke A.M.H. 2012. Cortical evolution in mammals: The bane and beauty of phenotypic variability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 10647–10654.
9. Roth G., Dicke U. 2012. Evolution of the brain and intelligence in primates. *Progress in Brain Research* 195, 413-430.
10. Svarnik O.E., Alexandrov Yu. I., Gavrilov V.V., Grinchenko Yu.V., Anokhin K.V. 2005. Fos expression and task-related neuronal activity in rat cerebral cortex after instrumental learning. *Neuroscience* 136, 1, 33-42.
11. Xu X., Roby K.D., Callaway E.M. 2010. Immunochemical characterization of inhibitory mouse cortical neurons: three chemically distinct classes of inhibitory cells. *The Journal of Comparative Neurology* 518, 389-404.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ СОЗНАНИЯ ВО СНЕ НА ОСНОВЕ КОММУНИКАЦИИ СО СПЯЩИМ ИСПЫТУЕМЫМ

Миронов А.Ю.¹, Синин А.В., Трощенко А.Г.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
mironovichna@yandex.ru*

Сознательное состояние ассоциируется с активирующими системами мозга, которые неактивны во время сна; однако, бодрствование не является необходимым или достаточным условием наличия сознания [4]. В состоянии осознанного сновидения (ОС), возникающем во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ-сна), отмечаются признаки сознательного поведения, что делает ОС моделью для изучения нейронных коррелятов сознания[1]. В большинстве экспериментов критерием ОС являются выполняемые испытуемым во время БДГ-сна серии движений глаз, которые соответствуют полученным до сна инструкциям[2]. Такого рода сигнал, однако, может быть подан автоматически. Подтвердить уровень сознания, сравнимый с бодрствованием, возможно, показав факт переработки информации в реальном времени. В связи с этим нами была создана методика коммуникации, включающая передачу инструкций спящему испытуемому.

Первая серия экспериментов была выполнена в домашних (15 ночей) и лабораторных (5 ночей) условиях. Участвовал один испытуемый (мужчина, 38 лет) с большой частотой ОС. Перед опытом составлялись простые арифметические задачи с ответом в диапазоне от 2 до 10 секунд, условия которых испытуемый зачитывал для аудиозаписи; задачи сопровождалась указанием, в какой очередности передавать результат (начинать с сигналов выдохами или движениями глаз). БДГ-сон преобладает в конце ночи, а вероятность ОС возрастает после короткого пробуждения[3], поэтому в первых 3 циклах сна попытки коммуникации не проводились; затем испытуемого будили и повторяли инструкцию: обозначить момент осознания себя во сне двумя горизонтальными движениями глаз и выполнять поступающие команды. Через 30 минут после первого пробуждения испытуемому начинала через внутриканальные наушники предъявляться зацикленная аудиозапись с возрастающей громкостью. Она содержала подсказки для достижения осознанности (такие, как "Это сон") и напоминание выполнить движения глаз. Затем с интервалом в 30 секунд в случайном порядке следовали записанные задачи. После завершения записи испытуемый давал отчет о событиях во время сна и своих действиях.

Регистрация полисомнограммы начиналась перед засыпанием. Для записи применялся беспроводной 8-канальный биоусилитель, устанавливаемый на голове испытуемого (совместная разработка лаборатории сна и бодрствования с инженером Трощенко А.Г.). Регистрировались: 4-канальная ЭЭГ, ЭМГ, ЭОГ, дыхание (звук либо показания терморезистора). За испытуемым велось удаленное видеонаблюдение.

В 17 валидных записях отмечено 32 эпизода стабильного БДГ-сна. В 19 эпизодах испытуемый выполнил сигнал, сообщающий об осознанности. Было получено 10 ответов движениями и дыханием на математические задачи, из них 7 соответствуют верному решению. Таким образом подтверждается предварительная гипотеза, что при помощи данной методики возможно вести коммуникацию с испытуемым в состоянии осознанного БДГ-сна: передаваемая информация перерабатывается в реальном времени.

1. Hobson A. The Neurobiology of Consciousness : Lucid Dreaming Wakes Up / A. Hobson // Neurobiol. Conscious. – 2009. – Т. 2 – № 2 – 41–44с.
2. LaBerge S. Signal-Verified Lucid Dreaming Proves that REM Sleep Can Support Reflective Consciousness: Commentary on "The Neurobiology of Consciousness: Lucid Dreaming Wakes Up" by J. Allan Hobson / S. LaBerge // Int. J. Dream Res. – 2010. – Т. 3 – № 1 – 26–27с.
3. LaBerge S. An hour of wakefulness before morning naps makes lucidity more likely / S. LaBerge, L. Phillips, L. Levitan // NightLight – 1994. – Т. 6 – № 3 – 1–4с.
4. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state / S. Laureys // Trends Cogn. Sci. – 2005. – Т. 9 – № 12 – 556–559с.

ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ТЕТАНИЗАЦИЕЙ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ НЕОКОРТЕКСА, ЗАВИСИТ ОТ РАСПОЛОЖЕНИЯ СИНАПСОВ НА ДЕНДРИТНОМ ДРЕВЕ

Н.А. Симонова*, А.Ю. Малышев

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии Российской академии наук*

**e-mail: nsimonova.ihna@gmail.com*

Синаптическая пластичность является основным механизмом обучения и памяти у человека и животных. Помимо наиболее изученной ассоциативной (Хеббовской) пластичности существует еще ее малоизученный тип, называемый неассоциативной или гетеросинаптической пластичностью. Модельные исследования показывают, что сеть, построенная только на Хеббовских принципах, оказывается нестабильной. Гетеросинаптическая пластичность может помочь решить эту проблему, нормализуя изменения в синапсах. Предыдущие исследования показали, что правила, по которым возникает ассоциативная пластичность, зависят от локализации синаптического входа на дендритном древе нейрона. В то же время, роль местоположения синапса в проявлении гетеросинаптических изменений не известна. Мы использовали локальную стимуляцию синапсов проксимальных и дистальных дендритов пирамидных клеток 2/3 слоя срезов зрительной коры крысы с использованием стеклянного монополярного электрода. Для индукции гетеросинаптической пластичности применялась несочетанная внутриклеточная тетанизация постсинаптического нейрона. Ранее было найдено, что подобная тетанизация может вызывать в различных синаптических входах регистрируемого нейрона депрессию или потенциацию, причем направление изменений связано с исходной вероятностью выброса медиатора в данном синапсе. Мы показали, что доля депрессии и потенциации различалась для проксимальных и дистальных входов. После внутриклеточной тетанизации депрессия наблюдалась в большинстве дистальных входов и практически не возникала в проксимальных. В то же время потенциация чаще обнаруживалась при тестировании проксимальных синапсов (44% зарегистрированных входов) по сравнению с дистальными (20% входов). Наблюдаемые различия могут быть объяснены тем, что потенциалы действия, используемые для тетанизации, могут доходить до проксимальных синапсов со значительным затуханием, в результате чего вход кальция в клетку будет существенно меньше, чем в дистальные синапсы. В результате этого процент развития синаптической депрессии в удаленных входах оказывается большим. Возможно Полученные результаты свидетельствуют о том, что расположение синапса на дендритном древе нейрона является одним из определяющих факторов при индукции гетеросинаптической пластичности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-015-00397.

ТЕСТИРОВАНИЕ АМБУЛАТОРНОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ АКУСТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ "Dreem", СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ С ДЕЛЬТА АКТИВНОСТЬЮ СНА

Трапезников И.П., Пучкова А.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

Исследования в области фундаментальной и клинической сомнологии указывают на принципиальную важность сна для консолидации памяти, нормальной реализации процессов гомеостаза, энергетического обмена, регуляции функций иммунитета и синаптической пластичности. Хроническая инсомния и недостаток сна увеличивают риск развития соматических и психических заболеваний, вызывает нарушения когнитивных функций. Поэтому разработка и совершенствование методов коррекции расстройств сна весьма актуальна. Традиционно для решения этих проблем широко применяется фармакологическая терапия, однако ее применение не всегда оправдано и желательно. Нефармакологическая сенсорная стимуляция может оказаться новым решением этой проблемы. Исследования последних лет демонстрируют возможность влияния на качество сна, углубляя его и ускоряя засыпание с помощью неинвазивной стимуляции мозга.

В последние годы появилось много исследований посвященных ЭЭГ-синхронизированной акустической стимуляции для улучшения качества сна. В 2018 году появилось высокотехнологичное устройство акустической стимуляции мозга для массового пользователя Dreem, реализующее усовершенствованные алгоритмы такой стимуляции, предназначенное для улучшения качества глубокого сна путем индукции медленноволновой активности. По многочисленным отзывам он улучшает качество сна и эффективно реализует алгоритм акустической стимуляции синхронизированной с дельта-волнами ЭЭГ сна. Однако нейрофизиологический механизм воздействия такой стимуляции остается неясным. А это принципиальный вопрос для дальнейшего развития технологий нефармакологических воздействий на качество сна. Необходимы независимые проверки и валидизация эффективности этого устройства, становящегося стандартом нового класса устройств мониторинга и улучшения сна.

Среди всех видов сенсорных стимулов именно акустические вызывают во сне наиболее выраженное усиление амплитуды медленных волн (Tononi et al., 2010; Bellesi et al., 2014). Ряд исследований, уже выявил параметры стимуляции, приводящие к наибольшему усилению медленноволновой активности (МВА), для этого необходима синхронизация подаваемых стимулов с текущей дельта-активностью мозга и оптимальна стимуляция на восходящем фронте дельта-волны (Ngo et al., 2013).

Физиологический механизм, обуславливающий эффективность акустической стимуляции, по видимому связан с тем, что подпороговые акустические стимулы способны синхронизировать кортикальную активность больших нейронных популяций путем активации нелемнисковых восходящих путей в таламо-кортикальной системе волн (Tononi et al., 2010). Поэтому момент подачи звукового стимула очень важен и должен быть синхронизирован с определенной фазой таламо-кортикальных взаимодействий (Belleli et al., 2014)

На основе исследований по акустической стимуляции в 2018 году вышло в продажу первое устройство для потребительского рынка – Dreem (Франция), задающее стандарт в этой области. Разработчики создали алгоритмы эффективной детекции медленноволнового сна и подачи стимулов на восходящем фронте дельта-волн. Технические характеристики этого высокотехнологичного устройства показывают, что он может стать новым эффективным инструментом исследования в области фундаментальной сомнологии, для чего требуется расширенное тестирование точности его работы. Беспроводное устройство Dreem имеет встроенные алгоритмы детекции медленноволнового сна (3 стадии), обнаружения дельта-ритма и подачи акустических стимулов (розовый шум длительностью 50 мс). ЭЭГ регистрируется с помощью 4 расположенных на обруче "сухих" лобных электродов (референтные электроды расположены на затылке). Авторы алгоритмов заявляют о чувствительности алгоритма обнаружения 3 стадии сна 0,70 и специфичности 0,90 по сравнению с экспертной оценкой. Такая чувствительность соответствует межэкспертному согласию при определении 3 стадии сна (совпадение в среднем 70-80%).

Задачей исследования было тестирование эффективности алгоритма акустической стимуляции (реализованной в Dreem), синхронизированной с дельта волнами ЭЭГ во время сна по показателям вызванных потенциалов.

В устройстве Dreem используется оригинальный алгоритм парных стимулов, когда первый стимул подается в медленноволновом сне (МВС) на восходящем фронте дельта волны ЭЭГ, а второй стимул следует за ним через промежуток времени, определяемый текущей частотой дельта волны ЭЭГ. Мы провели сравнение изменения амплитуды ВП, в момент подачи реальной аудиостимуляции и во время контрольной серии (sham), когда стимуляции не было, но прибор определял момент подачи стимула. Слуховые ВП усреднялись относительно момента подачи первого аудиостимула и момента фиктивного стимула. Исследование проводилось в домашних условиях на здоровых добровольцах (3 женщины и 2 мужчин, возраст 30-40 лет). Было записано в 34 ночных сессий, из них пригодными для анализа было 28. Показано достоверное увеличение амплитуды ВП на первый стимул по сравнению с фиктивной подачей стимула (sham). После второго стимула также наблюдалось увеличение амплитуды ВП, но в меньшей степени. Для оценки влияния устройства Dreem на качества сна требуются дальнейшие исследования.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (грант № 16-06-01054/17-ОГОН)

Литература

Bellesi M, Riedner BA, Garcia-Molina GN, Cirelli C, Tononi G. Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences. (2014) Front Syst Neurosci. Oct 28;8:208.

Ngo H.V., Martinetz T., Born J., Mölle M. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. (2013) Neuron.V. 78(3). P. 545-553.

Tononi, G., Riedner, B. A., Hulse, B. K., Ferrarelli, F., and Sarasso, S. Enhancing sleep slow waves with natural stimuli. (2010). Medicamundi 54, 73–79.

ОПТИМИЗАЦИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЛИНКЕРОВ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМОГО СЕНСОРА НА ОСНОВЕ FUSIONRED

Иванова В.О.¹, Кост Л.А.², Никитин Е.С.¹, Богданов А.М.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук
e-mail: 4340434@gmail.com

Визуализация электрической активности в живых клетках представляет собой важную проблему в контексте нейрофизиологических исследований. Ранее мы описали новые потенциал-зависимые конструкции на основе мономерных красных флуоресцентных белков [1]. Мы изменили один из доменов вольтажного сенсора VSFP-Butterfly1.2 [2], чтобы улучшить детекцию сигнала и сместить ее в красную сторону спектра. Первоначально репортерная часть этого сенсора была построена двумя флуоресцентными белками (желтый mCitrine и красный mKate), образующими FRET-пару. Эти белки были присоединены к N- и C-концам потенциал-зависимого домена (VSD), который представляет собой химерупотенциал-зависимого калиевого канала Kv3.1 и фосфатазы Cionaintestinalis.

Для разработки новой конструкции мы использовали топологию insertion-in-cpFP в качестве основы для междоменной связи. Две нефлуоресцентные части красного флуоресцентного белка FusionRed были связаны с N- и C-концами чувствительного к потенциалу домена (VSD) таким образом, чтобы обеспечить свободное взаимодействие областей, которые образуют полипептидную цепь в исходном флуоресцентном белке. Наши эксперименты успешно продемонстрировали, что дизайн домена репортера на основе вставки VSD в циклически перестраиваемый красный флуоресцентный белок можно использовать для визуализации потенциала. Более того, мы продемонстрировали, что разработка белка путем изменения длины полипептидного линкера между VSD и флуоресцентным белком позволила изменить контраст и полярность ответа. Мы обнаружили, что уменьшение линкера более чем на 7 аминокислот изменило полярность ответа в противоположную сторону. Максимальный контраст наблюдался с длиной линкера в 20 и 2 аминокислотах и, что удивительно, они имели противоположные полярности ответов.

Литература:

1. Kost LA, Nikitin ES, Ivanova VO, Sung U, Putintseva EV, Chudakov DM, et al. (2017) Insertion of the voltage-sensitive domain into circularly permuted red fluorescent protein as a design for genetically encoded voltage sensor. PLoS ONE 12(9): e0184225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184225>
2. Akemann W, Mutoh H, Perron A, Park YK, Iwamoto Y, Knöpfel T. Imaging neural circuit dynamics with a voltage-sensitive fluorescent protein. JNeurophysiol. 2012;108: 2323–37. doi: 10.1152/jn.00452.2012

ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА У КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ: ЧИСЛО ВЫСОКОАМПЛИТУДНЫХ СПАЙКОВ КОРРЕЛИРУЕТ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЕ

Комольцев И.Г.¹, Бутузов А.В.¹, Волкова А.А.¹, Ключникова Д.С.¹, Кершнер И.А.²

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова Российской академии наук
e-mail: komoltsev.ilia@gmail.com*

Введение. До 20% пациентов после ЧМТ в позднем периоде страдают от неспровоцированных судорожных приступов (Christensen, 2015). Признаками посттравматической медиальной височной эпилепсии у пациентов являются интериктальные спайки на ЭЭГ и характерные гистологические изменения гиппокампа (склероз гиппокампа) на МРТ и при гистологическом анализе (Gupta et al., 2014). Механизмы этих изменений у человека изучены недостаточно. Нанесение травмы животным с помощью латерального гидродинамического удара позволяет воспроизвести многие элементы патологии у человека, встречающиеся после ЧМТ (Pitkänen et al., 2017). Данная модель, в частности, широко используется для изучения эпилептогенеза. Показано возникновение в позднем периоде у крыс судорожных приступов с началом в гиппокампе, а также наличие характерных морфологических изменений гиппокампа – гибели нейронов, глиоза (D'Ambrosio et al., 2005). Ранний период ЧМТ является ключевым в появлении дистантных повреждений в гиппокампе, которые обуславливают развитие поздних судорожных приступов, однако, подробного анализа ранних изменений в гиппокампе в остром периоде ЧМТ до сих пор проведено не было. Ранее нами было показано возникновение эпилептиформной активности в коре в раннем периоде ЧМТ (Комольцев и соавт., 2018), коррелирующей с площадью повреждения в коре. В данной работе изучаются ранние электрофизиологические и морфологические изменения в гиппокампе.

Цель исследования. Изучение ранних электрофизиологических изменений в гиппокампе и поиск его морфологических коррелятов в остром периоде ЧМТ; оценка поведенческих изменений в остром периоде ЧМТ.

Материалы и методы. Работа выполнена на 11 крысах линии Спрег-Дуули (возраст 0.5 лет, вес 350-400 г), разделённых на две группы: крысы, получившие черепно-мозговую травму (ЧМТ, n=7) и ложнооперированные крысы (ЛО, n=4). Всем крысам в фоне проводили тест Порсолта и приучали крыс к рукам и к экспериментальной камере. За 2 дня до операции крыс тестировали в тёмно-светлой камере (ТСК), а за сутки до операции проводили обучающую сессию теста условной реакции пассивного избегания (УРПИ).

После проведения поведенческих тестов всем животным под 1-3% изофлурановым наркозом проводили имплантацию электродов: эпидуральные электроды вживляли билатерально в область фронтальной и сенсомоторной коры для регистрации суммарной активности коры больших полушарий (ЭКоГ); погружные электроды при помощи стереотаксиса вживляли билатерально в область зубчатой фасции гиппокампа для регистрации локальных полевых потенциалов (ЛПП). Регистрацию фоновой ЭКоГ и ЛПП проводили в течение 7 дней после постановки электродов. Через 7 дней после краниотомии в правой теменной кости наносили ЧМТ при помощи латерального гидродинамического удара (2-3 атм) в область правой сенсомоторной коры после полного выхода крысы из наркоза. Регистрацию ЭКоГ и ЛПП продолжали непрерывно в течение всего острого периода после травмы (7 дней). В остром периоде ЧМТ крыс повторно тестировали в ТСК, а также проводили тестовую сессию УРПИ. Через неделю после ЧМТ проводили повторный тест Порсолта и выводили крыс из эксперимента посредством кардиоперфузии 4% раствором формальдегида.

Визуально оценивали число высокоамплитудных спайков в гиппокампе на 24-часовых записях в фоне и на 7-е сутки после ЧМТ. Для автоматического нахождения высокоамплитудных спайков в гиппокампе была разработана программа на языке программирования Matlab, в основе которой используется принцип неравенства Чебышёва. В ней отдельный высокоамплитудный спайк рассматривается как величина, отклоняющаяся от среднего значения амплитуды всего сигнала. Экспериментально было вычислено, что

обычно высокоамплитудные спайки отличаются от среднего значения амплитуды сигнала более чем на 6 среднеквадратических отклонений. Все участки сигнала, превышающие это значение распознаются как высокоамплитудный спайк. Для фрагментов сигнала, содержащих спайки, рассчитывались вейвлет-спектрограммы, чтобы проследить изменения частоты во время появления высокоамплитудного спайка. Фронтальные вибротомные срезы мозга крыс толщиной 50 мкм, взятые из области с координатами от -2 до -6 мм относительно брегмы, по 6 срезов для каждого животного с расстоянием не менее 600 мкм между срезами, окрашивали по методу Ниссля и иммуногистохимически на маркер микроглии (Iba). Проводили гистологический контроль постановки электродов. Подсчитывали число нейронов и число клеток микроглии на срезе в полиморфном слое зубчатой фации гиппокампа (DGro), в радиальных слоях полей CA1 и CA3 гиппокампа. Для каждой области число клеток оценивали в трёх случайно взятых полях зрения 150x150 мкм, полученные значения усредняли для каждой крысы.

Результаты. Не было найдено различий между группами ЧМТ и ЛО в тесте УРПИ – в обеих группах крысы во время тестовой сессии не заходили в отсек, в котором подвергались действию тока во время обучающей сессии. У крыс группы ЧМТ после травмы в сравнении с фоновыми показателями были обнаружены следующие изменения поведения: тесте ТСК уменьшилось число выглядываний ($p<0.05$), в тесте Порсолта – уменьшилось число нырков и суммарное время нырков ($p<0.05$). Подобные изменения отсутствовали у крыс группы ЛО.

Число высокоамплитудных спайков на 7-е сутки после ЧМТ в гиппокампе у крыс было выше по сравнению с фоном ($p<0.05$) и с показателями у крыс группы ЛО ($p<0.01$). Анализ динамики спайков показал постепенное увеличение их числа со 2-3-х до 7-х суток после ЧМТ. Спайки сопровождались высокочастотными осцилляциями в гиппокампе (частота до 30-40 Гц).

В зубчатой извилине гиппокампа ипсилатерального травме полушария было обнаружено уменьшение числа нейронов и увеличение числа клеток микроглии как в сравнении с крысами группы ЛО, так и с контралатеральным полушарием ($p<0.05$). В областях CA1 и CA3 гиппокампа подобные изменения отсутствовали. Наблюдалась обратная корреляция между числом нейронов и числом клеток микроглии в DGro – у крыс с более выраженной активацией микроглии число нейронов было ниже ($p<0.05$). Кроме того, выраженность гистологических изменений достоверно коррелировала с числом спайков на 7-е сутки после ЧМТ – у крыс с большим числом спайков в гиппокампе число нейронов в DGro было ниже ($p=0.01$), а число клеток микроглии – выше ($p=0.001$).

Выводы. В раннем периоде ЧМТ постепенное увеличение числа спайков в гиппокампе коррелирует с активацией микроглии и уменьшением числа нейронов в зубчатой извилине ипсилатерального гиппокампа; ЧМТ сопровождается поведенческими нарушениями. Выявленные нами ранние структурные и электрофизиологические изменения в гиппокампе могут быть вовлечены в процессы посттравматического эпилептогенеза, а также иметь важное значение для развивающихся после ЧМТ поведенческих отклонений. Важно отметить, что наблюдаемые электрофизиологические изменения у животных – высокоамплитудные спайки и сопровождающая их высокочастотная активность – являются сопоставимыми с изменениями, обнаруживаемыми у пациентов в раннем периоде ЧМТ.

Поддержано грантом РФФИ 16-04-00855

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ЛОБНО-ЗАТЫЛОЧНЫХ ТРАКТОВ И КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Погосбемян Э.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

e-mail: epogosbekyan@nsi.ru

Литературные данные предшествующих ЭЭГ-исследований [Шеповальников с соавт., 1997-1999; Leon-Carrion et al., 2012] и МРТ – трактографии [Захарова с соавт., 2010] указывают на вероятную важную роль трактов мозолистого тела (МТ), а также ассоциативных нижних лобно-затылочных трактов (НЛЗ) в обеспечении функционирования глобальных нейронных сетей головного мозга. Это подтверждается, в частности, высокой и значимой корреляцией показателей целостности МТ и межполушарной когерентности ЭЭГ с клиническими характеристиками состояния пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) [Potapov et al., 2014, Sharova et al., 2018], а также трактографии МТ и межполушарной когерентности ЭЭГ между собой [Pogosbekyan et al., 2015].

В число задач настоящей работы входили 1) сравнительная оценка показателей диффузионно-тензорной трактографии (ДТ МРТ) нижних лобно-затылочных трактов у здоровых людей и у пациентов с ТЧМТ, сопровождавшейся нарушениями сознания и двигательной сферы; 2) оценка корреляции между характеристиками целостности НЛЗ и клинико-неврологическими показателями состояния и уровня сознания пациентов с ТЧМТ.

Диффузионно-тензорная 3Т трактография выполнена однократно у 14 здоровых добровольцев и в динамике у 23 пациента с ТЧМТ (с общим числом исследований при патологии 50). Для оценки состояния трактов НЛЗ справа и слева ставили по 3 зоны измерений фракционной анизотропии (ФА) на фронтальных срезах: в области виска, лба и затылка. В двух последних регионах, где эти тракты сильно расходятся, выбирали крупные зоны, захватывающие не только белое вещество, а при статистических расчетах исключали из них воксели с ФА ниже 0,25. Затем вычисляли корреляции по Спирмену между ФА в областях измерений и клиническими показателями сознания по шкале комы Глазго (ШКГ), двигательного дефекта (гемипарез), а также исходами травматической болезни по шкале исходов Глазго (ШИГ).

Сопоставление ФА у групп здоровых людей и пациентов с ТЧМТ выявило статистически значимые отличия во всех зонах измерений, а также более высокие значения медиан у группы здоровых добровольцев.

Вычисленные значения корреляций показателей клинического состояния и ФА представлены в таблице 1. Видно, что во многих областях измерения НЛЗ есть повышенная и статистически значимая корреляция (0,40 – 0,56) с показателями сознания и двигательного дефекта.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что НЛЗ дает значимый вклад в формирование сознания.

Таблица 1. Корреляции по Спирмену между значениями ФА и клиническими показателями пациентов, все результаты статистически значимы ($p < 0,05$). Обозначение зон измерений ФА: *Tem_L*, *Tem_R* - НЛЗ слева и справа в области виска; *Ant_L*, *Ant_R* - НЛЗ слева и справа в области лба; *Pos_L*, *Pos_R* - НЛЗ слева и справа в области затылка.

	<i>Tem_L</i>	<i>Tem_R</i>	<i>Ant_L</i>	<i>Ant_R</i>	<i>Pos_L</i>	<i>Pos_R</i>
ШКГ	0,42	0,44	0,46	0,55	0,51	0,41
ШИГ	0,54	0,53	0,38	0,50	0,56	0,53
гемипарез S	0,40	0,30	0,48	0,51	0,53	0,44
гемипарез D	0,48	0,36	0,47	0,46	0,53	0,46

ВЛИЯНИЕ СОСТРИГАНИЯ ВИБРИСС И ХЭНДЛИНГА В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ КРИТИЧЕСКИХ ПЕРИОДОВ РАННЕГО ОНТОГЕНЕЗА НА СОЗРЕВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ У КРЫСЯТ WAG/RIJ

Смирнов К.С., Ситникова Е.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
e-mail: smirnov.kirill.sc@gmail.com

Введение

Сенсорная информация, поступающая от вибрисс, способствует созреванию нервной системы и формированию поведенческих реакций [Shishelova&Raevskii, 2009], однако критические периоды развития вибриссной системы не установлены. Ранее нами было проанализировано влияние состригания вибрисс с 1 по 8 день, когда вибриссы еще активно не участвуют в поведении [Smirnovetal., 2018]. В данной работе мы сравниваем влияние состригания в следующий период развития, в течение которого крысята начинают совершать целенаправленные движения вибриссами, с влиянием состригания в первый период, а также с хэндлингом. Целью работы является выявить, как ограничение сенсорного притока от вибрисс в разные периоды постнатального онтогенеза влияет на развитие ранних форм поведения.

Методы

Крысята WAG/Rij были подвергнуты состриганию вибрисс либо хэндлингу в течение двух периодов (1-8/9-16 постнатальные дни). С 12 по 20 дни проводилась оценка созревания различных форм поведения (ходьба, открытие глаз, груминг, манипуляционная активность, вертикальная активность) в открытом поле в течение 3-минутных сессий.

Результаты

Состригание вибрисс вызвало задержку созревания всех исследованных форм раннего поведения по сравнению с хэндлингом, кроме открывания глаз у самцов после состригания в течение второго периода, приведшего в данной группе к ускорению прозревания. Манипуляции в течение второго периода вызвали задержку созревания всех исследованных форм раннего поведения по сравнению с манипуляциями в первый период, кроме груминга у самок после хэндлинга и у открытия глаз у обоих полов после состригания. Были обнаружены половые отличия: более раннее открытие глаз у самок после хэндлинга в течение второго периода, чем у самцов после аналогичного воздействия; более раннее созревание груминга у самок после хэндлинга в течение как первого, так и второго периода; более раннее созревание манипуляционной активности на горизонтальной перекладине у самцов как после состригания, так и после хэндлинга в течение первого периода.

Список литературы

1. Shishelova, A.Y., Raevskii, V.V., 2009. Influence of vibrissotomy in early postnatal ontogeny of rat pups on behavioral development. ZhVysshNervDeiatIm I P Pavlova 59 (3), 326–334.
2. Smirnov K, Tsvetaeva D, Sitnikova E. Neonatal whisker trimming in WAG/Rij rat pups causes developmental delay, encourages maternal care and affects exploratory activity in adulthood. BrainResBull. 2018;140:120-131.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПИАНИСТОВ ПРИ ЧТЕНИИ С ЛИСТА НОТНОГО ТЕКСТА

Бойко Л.А., Терещенко Л.В., Величковский Б.Б.

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
lulu.boyko@yandex.ru, lter@mail.ru*

В целом процесс чтения с листа фортепианных нот для одной руки (Sloboda, 1974) сходен с процессом чтения вслух вербального текста (Levine, Kaplan, 1970). Текст фортепианной строки (для двух рук) включает две строки для параллельного воспроизведения. Всего в нескольких работах (Weaver, 1943; Souter 2001) исследованы параметры движений глаз при чтении двустрочного нотного текста, который пианисты чаще всего воспроизводят в своей профессиональной практике. Сложность чтения двустрочных нот заключается в восприятии зрительной информации с двух строк одновременно и параллельном формировании моторной программы сложно координированных движений пальцев обеих рук. Данный процесс является примером сложно координированной зрительно-моторной деятельности при участии таких когнитивных процессов как зрительное внимание, восприятие зрительной информации, осуществление моторной программы воспроизведения музыки, а также рабочая память (РП).

В работе исследованы показатели зрительно-моторной деятельности пианистов при чтении с листа двустрочных нот трех классических музыкальных фрагментов разной сложности – относительно простого (С1), средней (С2) и высокой (С3) сложности. Также оценивали объем РП и эффективность обновления ее буфера у музыкантов по традиционной методике (Turner, Engle, 1989, Owen et. al., 2005) и связь этих показателей с показателями исполнения.

В исследовании приняли участие 30 студентов (18 мужчин и 12 женщин, возраст 18–25 лет) Московской государственной консерватории им. П.И. Чайковского и Российской академии музыки им. Гнесиных по классу фортепиано. В экспериментах пианисты читали с листа подборку музыкальных фрагментов без каких-либо ограничений их движений. При исполнении синхронно регистрировали движения глаз и воспроизводимые ноты.

Качество исполнения произведений при чтении с листа существенно зависит от темпа. В свою очередь темп определяется сложностью произведения, то есть чем сложнее музыкальный текст, тем медленнее его воспроизводят музыканты. Чтобы исключить влияние темпа исполнения на исследуемые показатели мы нормировали их на темп исполнения произведений. Показатели темпа, традиционно рассчитываемого как число долей (четвертей) в минуту (Мальтер, 1972), для трех произведений возрастающей сложности составляли 99.4 ± 2.4 , 54.0 ± 1.8 и 52.9 ± 1.7 долей/мин., соответственно. Темп при исполнении легкого произведения высоко достоверно ($p < 0.001$), отличался от темпа исполнения произведений средней и высокой сложности. Все исследованные показатели исполнения, рассчитанные для трех произведений, нормировали на темп их исполнения. Если показатели зрительно-моторной деятельности пианистов и объем их РП аддитивно связаны с темпом исполнения (и, соответственно, со сложностью произведения), логично ожидать уравнивания этих показателей при исполнении произведений разной сложности. Вопреки такой логике мы не выявили предполагаемого уравнивания исследуемых показателей исполнения.

Одним из ключевых параметров при чтении с листа является зрительно-моторная задержка (ЗМЗ), которая отражает число знаков нотации между текущей позицией взора на нотном тексте (т.е. читаемым знаком) и воспроизводимым знаком. С повышением сложности музыкальных фрагментов (С1–С3) средняя величина нормированной ЗМЗ достоверно увеличивалась, составляла 7.93 ± 0.53 , 12.16 ± 0.68 и 11.01 ± 0.72 знаков/(доли/мин.), соответственно. ЗМЗ при чтении С1 высоко достоверно ($p < 0.001$) отличалась при чтении С2 и С3. Нормированная средняя доля ошибок при чтении С1 составляла 12.39 ± 0.77 ошибок/(доли/мин.) и оказалась достоверно меньше, чем при чтении С2 (16.44 ± 1.30 , $p = 0.011$) и С3 (19.03 ± 1.03 , $p < 0.001$). При этом ошибки при исполнении С2 и С3 также достоверно различались ($p = 0.047$). Таким образом, число ошибок монотонно возрастало со сложностью произведений. Средняя нормированная доля возвратных саккад (регрессий) от общего числа саккад при чтении С1 составляла 4.95 ± 0.59 регрессий/(доли/мин.) и оказалась достоверно меньше, чем при чтении С2 (9.43 ± 0.90 , $p < 0.001$) и С3 (19.03 ± 1.03 , $p = 0.043$). При этом число регрессий при исполнении С2 и С3 также достоверно

различались ($p=0.012$). Это показатель не продемонстрировал монотонности от сложности произведения. Регрессии совершаются в случае «сбоя» при распознавании нотных знаков или при извлечении их из РП, что приводит к неверному исполнению. При чтении СЗ выявлена достоверная линейная корреляция между долями ошибок и регрессий ($r=0.544, p<0.005$). Каких-либо других корреляций между параметрами исполнения всех произведений выявлено не было.

Для исследования взаимодействия зрительной и двигательной систем у пианистов испытуемых без навыков игры на фортепиано (контрольная группа) было измерено время сложной зрительно-моторной реакции (сЗМР). Эта реакция состояла в нажатии каждого из 10 пальцев на одну из 10 клавиш клавиатуры компьютера в ответ на подсвечивание одного из 10 кругов на экране (имитация игры на инструменте). Время сЗМР у пианистов составляло в среднем для всех пальцев 705 ± 2 мс ($N=2879$) и оказалось высоко достоверно меньше этого показателя ($p<0.0001$) в контрольной группе 1004 ± 6 мс ($N=2249$). Мы выявили достоверную корреляцию между сЗМР и ЗМЗ при чтении С1 ($r=0.452, p<0.05$). При этом также выявлена корреляция между стабильностью зрительно-моторной деятельности при чтении (измеренная как обратная величина стандартного отклонения ЗМЗ) и сЗМР для С1 ($r=-0.582, p<0.01$) и СЗ ($r=-0.443, p<0.05$). Таким образом, стабильность исполнения отчасти обратно зависит от времени сЗМР, отражающего уровень моторных навыков. Объем РП у пианистов составил в среднем 4.5 ± 0.9 элементов ($N=30$) при эффективности обновления буфера РП $94 \pm 1\%$. Мы выявили обратную корреляцию между ошибками и объемом РП при исполнении СЗ ($r=-0.386, p<0.05$), при исполнении С1 – между ошибками и объемом РП ($r=-0.508, p<0.01$) и между ошибками и обновлением буфера РП ($r=-0.404, p<0.05$).

Полученные результаты свидетельствуют о сложной зависимости между качеством исполнения музыки при чтении с листа и объективно регистрируемыми зрительно-моторными параметрами и характеристиками когнитивных процессов. Полученные нами результаты могут быть применены для объективной оценки исполнительского мастерства у пианистов в профессиональной деятельности и в музыкальной педагогике.

Выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №16-06-01082-ОГН

Список цитируемой литературы:

1. Мальтер Л.И. Таблицы по инструментоведению. М.: Советский композитор, 1972. 134 с.
2. Levin H., Kaplan E.A. Grammatical structure and reading. In Basic studies on reading. Eds. Levin H. and Williams J.P. N.Y. Basic Books. 1970. 283 p.
3. Sloboda J.A. 1974. The eye-hand span: an approach to the study of sight-reading. Psychology of Music, 2(2): 4–10.
4. Souter T. 2001. Eye movement and memory in the sight reading of keyboard music. Doctoral dissertation. University of Sydney. Australia. 255 p.
5. Owen A. M., McMillan K. M., Laird A. R., Bullmore E. N-Back working memory paradigm: meta-analysis of normative functional neuroimaging studies // Human Brain Mapping. 2005. V. 25. P. 46-59.
6. Turner M., Engle R. Is working memory capacity task dependent? // Journal of Memory and Language. 1989. V. 28. P. 127-154.
7. Weaver H.E. Studies of ocular behavior in music reading. I. A survey of visual processes in reading differently constructed musical selections. Psychology Monographs. 1943. 55(1): 1-30.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИЧИННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПО ГРЕЙНДЖЕРУ У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ СОЗНАНИЯ

Канцерова А. О.^{1,2}

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук*

² *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова*

e-mail: anna.kantserova@gmail.com

Участие коры больших полушарий в восприятии информации, восстановлении и поддержании сознания не ставится под сомнение, однако в научной литературе широко обсуждается вопрос о роли в этих процессах низлежащих структур мозга (Merker, 2007). В Институте нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко была разработана методика, позволяющая регистрировать потенциалы ближнего поля (англ.: local field potential, LFP) от неповрежденной структуры среднего мозга - периаквадуктального серого вещества (англ.: periaqueductal gray, PAG) в постоперационном периоде у пациентов с опухолями мозга (Pitskhelauri, 2009).

Целью работы было выявление и анализ функциональных связей между средним мозгом и корой при восприятии слуховой информации по мере восстановления сознания. Для этого были проанализированы длинноталентные компоненты слухового вызванного потенциала (СВП) у 5 пациентов, проходивших оперативное лечение опухоли пинеальной области. Анализируемые СВП были зарегистрированы с помощью глубинного электрода, совмещенного с дренажом. На завершающей стадии операции пациентам оперирующим нейрохирургом был имплантирован дренаж-электрод для профилактики постоперационной гидроцефалии и регистрации биопотенциалов. Биопотенциалы мозга регистрировались одновременно от двух глубинных электродов, расположенных в непосредственной близости от PAG, и скальповых электродов в течение первых суток после операции. СВП регистрировали при выходе из наркоза непосредственно перед пробуждением (у одного пациента), в обнуляции, когда в клинической картине можно выявить первично-стволовые и первично-корковые нарушения, (у двух пациентов) и в ясном сознании (у четырех пациентов).

Слуховые вызванные потенциалы регистрировали с использованием двухстимульной методики необычности стимула - oddball paradigm. Звуковая последовательность состояла из 100 стимулов и включала стандартный (75% 800 Гц и 80 мс) и целевой (25%, 400 Гц и 80 мс) тоны.

Для вычисления направленных взаимосвязей сигналов, зарегистрированных от разных отведений, использовали метод причинности по Грейнджеру (Granger, 1969). Первоначально выявили амплитуду и латентность пиков N100, N200 и P300. Для всех пиков в программе «Brainstorm» (MATLAB) вычисляли направленные взаимосвязи во временных окнах, включающих пиковую латентность ± 65 мс, затем рассчитывали направление связей и проводили количественную оценку их силы. Вычислялись весовые коэффициенты (вероятность встречаемости) корково-стволовых связей. Соответствующий весовой коэффициент приписывался с положительным знаком, если выявлялось влияние среднего мозга на кору, и с отрицательным знаком, если отмечалось влияние коры на средний мозг. Ноль ставился, если на диаграмме не присутствовало ни одной связи. Анализировались влияние правых отделов коры на левые, влияние лобных отделов коры на теменные и височные и влияние височных отделов коры на теменные.

У пациентов на выходе из наркоза все выявленные направленные связи отражали влияние коры на средний мозг, причём наиболее сильно было влияние левых височных и лобных отделов, на которые, в свою очередь, было отмечено влияние правой височной области. В обнулении также отмечено влияние левых височных и лобных отделов на ствол, выраженное в меньшей степени при усилении влияния среднего мозга на правые височные отделы. Отмечено доминирующее влияние лобных отделов на другие области коры. При ясном сознании доминирующими как по отношению к коре, так и по отношению к стволу остались левые височные и лобные отделы. Было выявлено влияние среднего мозга на правую теменную область.

Таким образом, в работе было показано уменьшение влияния левых височных и лобных отделов коры на ствол и увеличение влияния среднего мозга на правые отделы коры по мере восстановления сознания.

Список цитируемой литературы:

- 1) Granger CWJ. 1969. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*. Vol. 37, No. 4. pp. 424-438.
- 2) Merker B. 2007. Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine. *Behav Brain Sci*. 30(1):63-81; discussion 81-134.
- 3) Pitskhelauri D.I., Konovalov A.N., Kornienko V.N., Serova N.K., Arutiunov N.V., Kopachev D.N. Intraoperative direct third ventriculostomy and aqueductal stenting in deep-seated midline brain tumors surgery. *Neurosurgery* 64: 256-267, 2009.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МИКРОГЛИОЦИТОВ В ОБЛАСТИ ДНА ТРЕТЬЕГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫС

Разенкова В.А.^{1,2}, Суфиева Д.А.²

¹*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

²*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*
valeriya.raz@yandex.ru

Работа направлена на сравнительное исследование функциональной морфологии микроглии. Как специализированные макрофаги ЦНС, микроглиоциты непосредственно вовлечены в защитную систему головного мозга, обеспечивая своевременную реакцию нервной ткани на стресс и повреждения [1, 2]. Изучение активности этих клеток на уровне аркуатного и вентромедиального ядер гипоталамуса и срединного возвышения может способствовать установлению возможной роли микроглии в физиологических и патофизиологических процессах, находящихся под контролем нейросекреторных нейронов этих ядер.

В качестве модельного объекта использовали крыс-самцов линии Вистар на разных этапах онтогенеза. Для работы использовали 7-дневных крысят ($n=2$), половозрелых (4-6 месяцев, $n=5$) и стареющих (20 месяцев, $n=3$) животных. Идентификацию микроглиоцитов на фронтальных срезах головного мозга проводили с помощью иммуногистохимического метода окрашивания с использованием поликлональных кроличьих антител к антигену Iba-1 (Biocare medical, США), который является специфическим маркером этих клеток [3]. В качестве вторичных антител использовали конъюгированные с пероксидазой хрена MACH 2 Universal HRP Polymer Kit for mouse or rabbit (Biocare medical, США). Для выявления продукта реакции применяли хромоген 3'3'-диаминобензидин из набора DAB+ (Dako, Дания). Полученные препараты исследовали при помощи светового микроскопа Leica DM 750. Морфометрический анализ производили с использованием программы ImageJ. Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, Россия)

Выявлено, что количество микроглиоцитов в области аркуатного и вентромедиального ядер и срединного возвышения крыс с возрастом изменяется неравномерно: у взрослых животных число этих клеток в 0,6 раза меньше такового у 7-дневных крысят и в 2,5 раза меньше, чем у старых животных. Микроглия в изучаемых областях мозга, по-видимому, более активна у молодых и старых животных: клетки увеличиваются в размерах, начинают приобретать амебоидную форму, отростки утолщаются, в то время как клетки взрослых животных характеризуются рамнифицированной формой (небольшим телом и тонкими ветвящимися отростками). Достоверность различия размеров клеток в области аркуатного и вентромедиального ядер у всех трёх групп доказана статистически (медианный тест, $p=0,0001$). Микроглиоциты постнатальных и старых животных часто занимают субэпендимное положение. Субэпендимные микроглиоциты имеют веретеновидную форму, а их отростки вытянуты вдоль базальной поверхности эпендимного пласта. В то же время у половозрелых животных взаимодействия Iba-1 положительных клеток с эпендимоцитами и таницитами довольно редки. В области срединного

возвышения, где располагаются фенестрированные капилляры, микроглиоциты располагаются в тесном контакте с сосудистым руслом, их сома вытянута вдоль сосуда, а отростки на световом уровне малоразличимы. Интересно, что площади клеток микроглии взрослых животных в области срединного возвышения достоверно отличаются от площадей клеток, расположенных в аркуатном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса ($p=0,03$).

Полученные данные характеризуют возрастные изменения активности микроглии. Повышенная активность микроглиоцитов у постнатальных и старых животных говорит о гиперфункции защитной системы головного мозга на данных этапах развития организма. Субэпендимное расположение микроглиоцитов свидетельствуют о взаимодействии этих клеток с таницитами и эпендимоцитами. Это говорит о контакте микроглиоцитов с цереброспинальной жидкостью. Локализация микроглии в области срединного возвышения у всех возрастных групп не только в активированной форме, но и в тесном контакте с сосудистым руслом может указывать на возможное её участие в липидном и энергетическом обмене.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-315-00134.

Список литературы:

1. Kofler J., Wiley C.A. Microglia: key innate immune cells of the brain. Toxicologic Pathology. 2011, v. 39, № 1. p. 103–114.
2. Tian L., Ma L., Kaarela T., Li Z. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases. Journal of Neuroinflammation. 2012. v. 9, № 1. p. 594.
3. Imai Y., Ibata I., Ito D., Ohsawa K., Kohsaka S. A Novel Gene *iba1* in the Major Histocompatibility Complex Class III Region Encoding an EF Hand Protein Expressed in a Monocytic Lineage. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1996. v. 224, № 3. p. 855–862.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА ТАНИЦИТОВ

Плешакова И.М., Суфиева Д.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Отдел общей и частной морфологии

Ключевые слова: танициты, нуклеолин, нуклеофозмин, H4K20me3, конфокальная лазерная микроскопия.

Key words: tanycytes, nucleolin, nucleophosmin, H4K20me3, confocal laser microscopy.

Танициты – высокоспециализированные глиальные клетки, выстилающие дно третьего желудочка. Они являются удлинёнными биполярными клетками с длинным базальным отростком. Танициты взаимодействуют с различными структурами медиабазального гипоталамуса, что опосредует полифункциональность данных клеток. Выделяют четыре субпопуляции таницитов, различные по локализации, функциям и направлению отростков: α 1-, α 2-, β 1-, β 2-танициты [1, 2]. Несмотря на многочисленные исследования структурной и цитохимической организации таницитов, такая важная цитологическая характеристика как структурно-функциональная организация клеточного ядра, ранее не изучалась. При исследовании организации клеточного ядра, особое внимание исследователи уделяют распределению гетерохроматиновых доменов и морфологии ядрышка, поскольку эти субядерные структуры отражают метаболический статус клетки и чувствительны к её дегенеративным изменениям.

Таким образом, целью данного исследования стало изучение структурно-функциональной организации ядра и ядрышка четырёх субпопуляций таницитов. В качестве материала использовались парафиновые срезы головного мозга крыс-самцов линии Вистар (n=3). Срезы были окрашены с использованием иммунофлуоресцентных методов и поликлональных антител к гистону H4 триметилированному по лизину-20 –H4K20me3 (Abcam), который является маркером гетерохроматина, а также моноклональных антител к нуклеофозмину (клон FC82291, Sigma-Aldrich) и поликлональных антител к нуклеолину (Abcam) – маркерам ядрышек. Продукт реакции выявляли при проведении конфокальной лазерной микроскопии.

В ходе данной работы нами была проанализирована структурно-функциональная организация ядер и ядрышек четырёх субпопуляций таницитов. Было показано, что α -танициты характеризуются наличием 2-3 ядрышек кольцевидного типа с диаметрами 1.7 мкм и 2.2 мкм для α 1- и α 2-таницитов соответственно. Данные танициты содержали умеренное количество гетерохроматина, локализованного преимущественно на периферии ядра в виде крупных ярко-флуоресцирующих глобул. В α 2-таницитах обнаружены плоские вытянутые скопления нуклеофозмина, выдвинуты предположения о том, что данные скопления входят в состав ядрышек. Вероятно, α -танициты не отличаются высокой синтетической активностью и выполняют преимущественно барьерную и транспортную функции. Для β -таницитов было также характерно умеренное содержание гетерохроматина, однако глобулы, расположенные на периферии ядра имели меньший диаметр, чем таковые у α -таницитов. Ядрышки субпопуляции β -таницитов отличались большими размерами (2.2 мкм и 2.3 мкм для β 1- и β 2-таницитов соответственно), эллипсоидной формой и наличием фибриллярного центра в виде поверхностных борозд, а в ряде случаев и внутриядрышкового канала. Мы предполагаем, что такая морфология ядрышек может свидетельствовать о высокой синтетической активности этих клеток.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-315-00134.

Список литературы:

1. Goodman T. Hypothalamic tanycytes-masters and servants of metabolic, neuroendocrine, and neurogenic functions / Goodman T., Hajihosseini M.K // *Frontiers in Neuroscience*. – 2015. – 9. – 1-9.
2. Rodríguez E.M. Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction. / Rodríguez E.M., Blázquez J.L., Pastor F.E., Peláez B., Peña P., Peruzzo B., Amat P. // *Int Rev Cytol*. – 2005. – 247. – 89-164.

ПАРАМЕТРЫ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ У ДЕТЕЙ С ОПУХОЛЯМИ МОЗЖЕЧКА

Шурупова М. А.

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
e-mail: shurupova.marina.msu@gmail.com*

Как известно, мозжечок участвует во всех видах движений глаз и фиксации взора. По литературным данным, в реализации саккадических движений глаз задействованы такие структуры мозжечка, как ядра шатра и червь мозжечка (флокулло-нодулярные области) [1]. Поражения мозжечка приводят к спектру глазодвигательных нарушений, в том числе, к нистагму и дисметрии саккад [2]. При поражении флокуллонодулярной области нарушается фиксация взора, что выражается в спонтанном нистагме и интрузивных короткоамплитудных саккадах [3].

Одними из самых распространенных опухолей мозжечка являются субтенториальные опухоли, локализующиеся в области задней черепной ямки (ЗЧЯ), ниже мозжечкового намета. К ним относятся как доброкачественные опухоли (астроцитомы, эпендимомы), так и злокачественные (медуллобластомы). Их лечение помимо хирургического вмешательства может включать в себя лучевую, так и химиотерапию. В результате развития опухоли и последующего лечения могут поражаться области мозжечка, которые функционально связаны с работой глазодвигательного аппарата у ребенка. Кроме того, было показано, что помимо моторных нарушений у таких пациентов нарушаются процессы внимания, восприятия, памяти и других нейрокогнитивных функций [4].

Таким образом, показатели глазодвигательной активности могут служить маркером нейрокогнитивных и психофизиологических нарушений у детей с опухолями мозжечка.

В данном исследовании принимали участие 63 ребенка в возрасте 9-17 лет ($M=12,81$, $SD=2,64$) с опухолями ЗЧЯ (астроцитомы, медуллобластомы или эпендимомы), находящиеся в стадии ремиссии от 2х лет и проходящие реабилитацию в ЛРНЦ «Русское Поле». В качестве контрольной группы участвовали 50 детей, уравненные по возрасту ($M=13,19$, $SD=2,37$). Для факторного дисперсионного анализа ANOVA дети были разбиты на 3 возрастных группы (9-11 лет группа 1, 12-14 лет группа 2, 15-17 лет группа 3).

В качестве стимульного материала использовали исследования следующие тестовые парадигмы: 1) тест «удержание взора на точке» и 2) тест «10 точек». В тесте «удержание взора на точке» ребенку необходимо удерживать взор на точке (диаметром $\approx 1^\circ$), находящейся последовательно на $\pm 15^\circ$ (лево/право) и $\pm 8^\circ$ (верх/вниз) в течение 20 с. В тесте измеряется разброс положений взора на каждой из четырех точек. В тесте «10 точек» пациенту необходимо зрительно посчитать предъявляемые на мониторе черные точки (диаметром $\approx 1^\circ$) и сказать ответ вслух. На мониторе предъявляются 10 точек, располагающиеся в псевдослучайном порядке и занимающие весь обхват экрана. В тесте измеряются: время выполнения задания, количество фиксаций, длина траектории сканирования изображения (сумма амплитуд всех саккад), средняя длительность фиксаций и средняя амплитуда саккад. Движения глаз регистрировали айтрекером Arrington 60 Hz, голову ребенка при этом нежестко фиксировали в лобно-подбородной подставке.

В тесте «удержание взора на точке» было выявлено значимое увеличение разброса положений взора на точке у пациентов с ЗЧЯ по сравнению со здоровыми детьми ($2,32$ зрительных градусов² против $1,15$ зрительных градусов², $p < 0,00001$, критерий Манна-Уитни). Данная нестабильность удержания взора на статическом стимуле связана, с одной стороны, как с нарушениями механизмов фиксации взора – наличием произвольных малоамплитудных интрузивных саккад, нистагма, мелких осцилляторных движений, а с другой – с нарушениями внимания, выражающееся в наличии произвольных крупноамплитудных саккад. Кроме того, однофакторный ANOVA показал значимое влияние фактора «возраст» на выполнение теста у детей с ЗЧЯ ($p=0,016$) и отсутствие влияния этого фактора на выполнение теста у здоровых детей ($p=0,178$).

В тесте «10 точек» было выявлено значимое увеличение таких параметров, как время выполнения задания ($6,95$ с против $4,95$ с, $p < 0,00001$, критерий Манна-Уитни), числа фиксаций (18 против 15 , $p < 0,0001$, критерий Манна-Уитни), длины траектории сканирования ($155,55$ зрительных градусов против $119,52$ зрительных градусов, $p < 0,00001$, критерий Манна-Уитни). При этом значимых различий в средних длительностях

фиксаций и амплитудах саккад не обнаружено ($p=0,8646$ и $p=0,4966$, соответственно). Увеличенные параметры выполнения теста у пациентов ЗЧЯ свидетельствуют о менее оптимизированной стратегии зрительного сканирования изображения и наличии повторных саккадических паттернов, когда пациент возвращается к ранее уже посчитанным точкам, которые характеризуют сложность удержания информации в зрительно-пространственной памяти пациента. Однофакторный ANOVA не показал значимого влияния фактора «возраст» на параметры выполнения задания как у пациентов ЗЧЯ, так и у здоровых детей (все $p>0,05$).

Таким образом, данное исследование характеризует нарушения глазодвигательной активности при наличии опухоли мозжечка. Метод видеорегистрации движений глаз может объективно оценить данные нарушения у маломобильных групп пациентов.

Список цитируемой литературы:

1. Manto M., Bower J., Conforto A., Delgado-García J., Gerwig M., Habas C., et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control – the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement // *The Cerebellum*. – 2012. – Vol. 11. – P. 457–487.
2. Beh S. C. et al. Cerebellar control of eye movements // *Journal of Neuro-ophthalmology*. – 2017. – T. 37. – №. 1. – С. 87-98.
3. Shaikh A, Marti S, Tarnutzer A. Gaze fixation deficits and their implication in ataxia-telangiectasia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009; 80: 858-864.
4. Butler R.W., Haser J.K. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(3):184–91.

АКТИВНОСТЬ ЗЕРКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА ПРИ НАБЛЮДЕНИИ, ПРЕДСТАВЛЕНИИ И ВЫПОЛНЕНИИ МОТОРНЫХ ЗАДАЧ В НОРМЕ

Буркитбаев С.Е., Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
e-mail: wannx@mail.ru*

Введение

Впервые зеркальная система мозга (ЗСМ) была обнаружена в середине 90-х годов группой итальянских ученых во главе с Джакомо Ризоллатти [Rizzolatti G et al. Premotor cortex and the recognition of motor actions // Cogn. Brain Res. V. 1996;3:131–41]. В настоящее время, под ЗСМ понимают функциональную систему нейронов, которая вовлечена в обеспечение таких важных процессов как подражание, научение через подражание, понимание намерений и эмоций других людей, формирование социальной коммуникации.

Гипотеза исследования

Сtimульный материал вызывает активацию зеркальной системы мозга.

Цель исследования

Определить степень и области активации зеркальной системы мозга у людей в норме при помощи регистрации ЭЭГ.

Методика исследования

В исследовании принимали участие 20 практически здоровых человек (14 мужчин, 6 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет. Нами была разработана методика, включающая предъявление блоков моторных заданий, которые должны активировать ЗСМ.

В качестве стимульного материала испытуемым было предложено посмотреть видеоролики с запечатленными на них движениями: простое нецеленаправленное моторное движение (сжатие руки), целенаправленное моторное движение (захват ручки), действие в эмоциональном контексте (перебирание пальцами по столу).

Записи ЭЭГ затем были разбиты на 4 блока (ФОН, СЖИМАНИЕ, ЦЕЛЬ, ЭМОЦИИ). Каждый блок состоял из трех фрагментов: наблюдение, представление и выполнение действия. Для каждого фрагмента был получен спектр мощности в полосе частот альфа-активности (8-12 Гц).

Для статистической обработки данных использовалась программа STATISTICA. Для получения пространственного распределения интенсивности активированных областей использовалась программа LORETA.

Результаты и обсуждения

Сравнение абсолютных значений амплитуд спектра мощности альфа-диапазона частот между фрагментами записей ЭЭГ блока ФОН и фрагментами записей ЭЭГ остальных трех блоков показало, что практически во всех сравнениях (кроме фрагмента “выполнение” в блоке “эмоциональный контекст”) есть достоверные различия на уровне статистической значимости ($p < 0.05$, критерий Уилкоксона). Известно, что в состоянии покоя с открытыми глазами в альфа-диапазоне в теменных и центральных областях кроме зрительного альфа-ритма можно также наблюдать сенсомоторный мю-ритм. Он, в свою очередь, подавляется при двигательной активности человека, поэтому различия абсолютных значений амплитуд спектра мощности между фрагментами блока ФОН и фрагментами других трех блоков должны быть связаны по большей части с десинхронизацией мю-ритма в паттерне ЭЭГ. Десинхронизация мю-ритма по данным литературы связана с активацией ЗСМ при наблюдении, представлении и выполнении моторных действий, поэтому результаты ЭЭГ исследования можно рассмотреть с точки зрения вовлечения системы в данные процессы [Fox K., Dixon M., Nijeboer S., Girn M., Floman J., Lifshitz M., Ellamil M., Sedlmeier P., Christoff K. 2016. Functional neuroanatomy of meditation: A review and meta-analysis of 78 functional neuroimaging investigations. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 65: 208-228.].

Также были получены достоверные различия для сравнений относительных значений амплитуд спектральной мощности (отношение абсолютных значений амплитуд в блоках к абсолютным значениям амплитуд в блоке ФОН) между блоками (СЖИМАНИЕ, ЦЕЛЬ, ЭМОЦИИ) для фрагментов: “наблюдение

за действием” и “выполнение действия” ($p < 0.05$, критерий Фридмана). Для фрагментов “представление выполнения действия” отличий найдено не было. Кроме того, сравнения внутри каждого блока различных заданий (наблюдение за действием, представление выполнения и выполнение действия) достоверных различий не дало ($p > 0.01$, критерий Фридмана).

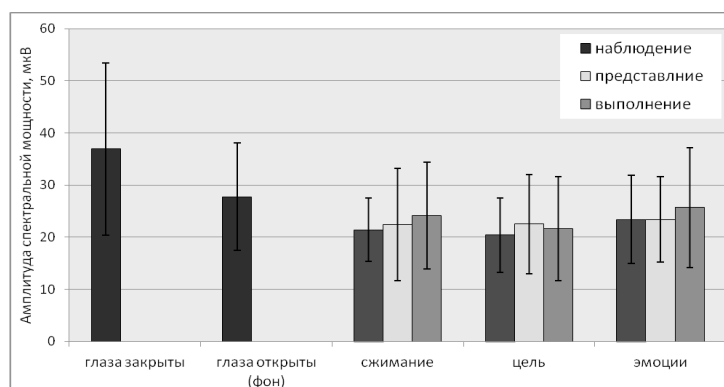


Рис. 1- Значения амплитуды мощности спектра в полосе частот альфа-активности.

Стоит отметить, что в задаче «выполнение» наблюдается наибольший разброс значений и наименьшая десинхронизация в альфа-диапазоне. Это может быть связано с тем, что в задачах «наблюдение» и «представление» необходимо запоминать и воспроизводить зрительные образы, при этом в большей степени задействуются ассоциативные области коры, что приводит к большей десинхронизации зрительного альфа-ритма. Кроме того, из всех блоков наименьшая степень десинхронизации в альфа-диапазоне происходит в блоке ЭМОЦИИ.

С помощью программы LORETA были получены картины пространственного трехмерного распределения интенсивности активированных систем нейронов. Для этого анализировались разницы распределений интенсивностей вокселей между блоками СЖИМАНИЕ, ЦЕЛЬ, ЭМОЦИИ и блоком ФОН.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что ряд задач, таких, как наблюдение, представление и выполнение различных двигательных актов действительно сопровождаются снижением мощности ЭЭГ в альфа-диапазоне и активацией ЗСМ, причем моторная задача «сжимание» сама по себе меньше всего активирует ЗСМ. Были выявлены поля Бродмана, соответствующие зонам максимальной интенсивности и активации ЗСМ – это поля 2, 40, 37, 20-22. При этом между разными блоками эксперимента, соответствующими простому двигательному акту, целеполаганию и эмоциональному контексту, практически не было различий в результатах.

СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ КОГНИТИВНЫЙ ТЕСТ

Кузнецова В.Е.^{1,2}, Почигаева К.И.²

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук*

² *Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ*

Депрессия – одно из самых распространенных психических расстройств, связанных со снижением работоспособности и ухудшением качества жизни. По данным ВОЗ около 350 млн людей в мире страдают от депрессивных расстройств. Несмотря на то, что в исследование биомаркеров депрессии вовлечены десятки лабораторий по всему миру, до сих пор не удалось найти специфических биохимических маркеров для клиники или валидизировать эффективную комбинацию неспецифических биомаркеров депрессии. Поскольку для больных депрессией характерны нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), основной системы стрессорного ответа организма, а также системы воспаления и метаболизма, задачей нашей работы было выявление отличий в стресс-реактивности больных депрессией для установления потенциальных реактивных маркеров заболевания.

В исследование было набрано 33 пациента с депрессивным расстройством, соответствующих критериям включения: возраст от 18 до 45 лет; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие в анамнезе психотических расстройств, злоупотребление алкоголем или наркотиками, неврологические расстройства (инсульт, деменция, тяжелая черепно-мозговая травма, эпилепсия т. д.); эндокринные расстройства (диабет, гипер- или гипофункция щитовидной железы); болезни сердца; значимое снижение слуха или слепота; использование антидепрессантов в течение года до включения в исследование. В контрольную группу было включено 43 здоровых добровольцев соответствующего возраста, без депрессивных или других нейropsychических расстройств с использованием тех же критериев исключения. Диагноз депрессивного расстройства подтверждался лечащим врачом психиатром. В обследование входила оценка по 17-балльной шкале депрессии Гамильтона (HAM-D-17; Hamilton, 1960), в исследование были включены только пациенты с депрессивным расстройством средней и тяжелой степени тяжести. Все пациенты и участники контрольной группы также заполнили шкалу депрессии Бека (BDI; Tarabrina, 2001) и шкалу тревоги Спилбергера (STAI; Hanin and Spielberger, 1983). Демографическая информация включала возраст, пол, уровень образования, экономический статус и индекс массы тела (ИМТ).

Все испытуемые проходили процедуру «стресс теста», заключающуюся в умеренной когнитивной нагрузке, с забором образцов крови непосредственно перед «тестированием» и через 60 мин после начала нагрузки. Стрессогенная задача заключалась в тестировании по цифровым таблицам Шульте. В первой части давалось пять попыток разными таблицами Шульте, с требованием выполнять каждую последующую попытку быстрее, чем предыдущую. Во второй части таблицы сменялись во время попытки (каждые 15 сек, всего 8 таблиц), и испытуемым было дано указание начинать тест сначала после каждого замещения. Процедура длилась от 8 до 12 мин. В сыворотке крови измеряли показатели ГГНО (кортизол, АКТГ), воспалительные цитокины (IL1 бета, IL6, CNTF, TNF) и метаболические показатели (глюкоза и триглицериды).

У пациентов с депрессией были выявлены повышенные базовые уровни ГГНО (повышенные уровни кортизола и АКТГ в сравнении с контрольной группой), а также более высокие уровни провоспалительных цитокинов IL6 и CNTF в крови. Основным результатом исследования является отличие реакции биохимических показателей на психическое напряжение у пациентов с умеренной и тяжелой депрессией по сравнению со здоровыми людьми. У пациентов с депрессией стресс-тест вызывал изменения в крови уровня фактора некроза опухоли альфа и глюкозы, отсутствующие в контрольной группе. Также были выявлены различия в реактивности ГГНО.

Предварительные данные на грызунах показывают, что стресс-реактивность животных с депрессивно-подобным поведением зависит от пола. В настоящее время в рамках проекта «Стресс-реактивность при депрессивных расстройствах: молекулярные механизмы и гендерные различия» проводится исследование, которое позволит более подробно изучить реакцию пациентов с депрессией на умеренный стресс (по показателям ГГНО, цитокиновой системы и др.) в зависимости от пола. В данном исследовании применяются неинвазивные методы

оценки стрессорных гормонов в слюне, что позволяет более подробно проследить динамику изменения показателей. Мы полагаем, что ожидаемые результаты позволят детализировать концепцию о роли изменений стресс-реактивности в патогенезе депрессивных расстройств и найти потенциальные реактивные маркеры депрессии.

Список литературы:

1. Ковпак, Д.В., Третьяк, Л.Л. Депрессия. Современные подходы к диагностике и лечению., СПб: Наука и Техника, 2013. 384с
2. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 30(9): 846-856. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.010
3. Dahl J, Ormstad H, Aass HC, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, Brundin L, Andreassen OA. (2014). The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal level after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 45: 77-86. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.019
4. Geer EB, Islam J, Buettner C. (2014). Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 43(1): 75-102. doi:10.1016/j.ecl.2013.10.005
5. Grassi-Oliveira R, Brietzke E, Pezzi JC, Lopes RP, Teixeira AL, Bauer ME. (2009). Increased soluble tumor necrosis factor- α receptor in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 63(2): 202-208. doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01918.x
6. Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
7. Hanin Y, Spielberger CD. (1983). The development and validation of the Russian Form of the State-Trait Anxiety Inventory. *Trait Anxiety Inventory. Series in Clinical & Community Psychology: Stress & Anxiety* 2: 15-26.
8. Jones BJ, Tan T, Bloom SR. (2012). Minireview: Glucagonin stress and energy homeostasis. *Endocrinology* 153(3): 1049-1054. doi:10.1210/en.2011-1979
9. Moan A, Høiegggen A, Nordby G, Os I, Eide I, Kjeldsen SE (1995). Mental stress increases glucose uptake during hyperinsulinemia: associations with sympathetic and cardiovascular responsiveness. *Metabolism* 44(10): 1303-1307.
10. Peeters F, Nicholson NA, Berkhof J (2003). Cortisol responses to daily events in major depressive disorder. *Psychosom Med* 65(5): 836-841.
11. Sim YB, Park SH, Kang YJ, Kim SM, Lee JK, Jung JS, Suh HW (2010). The regulation of blood glucose level in physical and emotional stress models: possible involvement of adrenergic and glucocorticoid systems. *Arch Pharm Res* 33(10): 1679-1683. doi:10.1007/s12272-010-1018-3
12. Steiner JL, Bardgett ME, Wolfgang L, Lang CH, Stocker SD (2014). Glucocorticoids attenuate the central sympathoexcitatory actions of insulin. *J Neurophysiol* 112(10): 2597-2604. doi:10.1152/jn.00514.2014
13. Slavish DC, Graham-Engeland JE, Smyth JM, Engeland CG (2015). Salivary markers of inflammation in response to acute stress. *Brain Behav Immun* 44: 253-269. doi:10.1016/j.bbi.2014.08.008
14. Tarabrina NV (2001). *Практикум по психологии посттравматического стресса*. Saint Petersburg, Piter. doi:10.1196/annals.1366.014

ВЛИЯНИЕ УДАЛЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦ НА СОДЕРЖАНИЕ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ В ГИППОКАМПЕ И МЕДИАЛЬНОМ СЕПТУМЕ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57Bl/6

О.А. Недогреева

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
nedogreewaolga@gmail.com*

Удаление обонятельных луковиц у грызунов (ольфакторнаябульбэктомия, ОБ) вызывает многочисленные когнитивные и эмоциональные дисфункции, а также широкий спектр морфофункциональных нарушений, в том числе, в холинергической системе переднего мозга. Данные свойства позволяют использовать эту экспериментальную патологию в качестве модели некоторых симптомов нейродегенеративных заболеваний и депрессии (Song, Leonard, 2005, Borreetal., 2012). Холинергические нейроны в зрелом состоянии чувствительны к фактору роста нервов (nervegrowthfactor, NGF). Данныйнейротрофинэкспрессируется в гиппокампе и доставляется к холинергическим клеткам путем ретроградного транспорта. Зрелая форма NGF запускает внутриклеточные каскады, поддерживающие выживание клетки. Незрелая форма, взаимодействуя с рецептором нейротрофинов p75, оказывает на нейроны проапоптотическое действие(Niewiadomskaetal., 2011, Isaev, 2017). В данной работе рассмотрено влияние ОБ на содержание зрелой и незрелой форм NGF в гиппокампеи медиальном септумесамцов мышей линии C57Bl/6 на фоне сопряженного с экспериментальной патологией нарушения пространственного обучения.

Бульбэктомия осуществляли путем аспирации под хлоралгидратным наркозом (ОБ, n=12). В качестве контрольной группы использовали ложнооперированных животных (ЛО, n=7).

Через 21 день после ОБ мышей обучали поиску скрытой платформы в водном лабиринте Морриса. В течение 5 дней животным давали по 4 тренировочные попытки в день, на 6 день были проведены тестовая и сигнальная попытки. Во время обучения мыши сОБ демонстрировали более длительный латентный период нахождения скрытой платформы по сравнению с контрольной группой (RMANOVAdf=4, F=2,722, p=0,035). Во время тестовой попытки значимых различий по времени нахождения в целевом квадранте и числу его посещений не обнаружено. Во время сигнальной попытки ОБ животные не отличались от контрольных по скорости обнаружения видимой платформы.

Через 30 дней после ОБ мышей декапитировали, ткани мозга изымали для биохимического исследования. Содержание NGFв образцах определяли методом Вестерн-блот. В гиппокампе мышей после ОБ наблюдалось статистически значимое (p<0.05) повышение содержания проформы NGFпо сравнению с контрольной группой. Различий в содержании зрелой формы не выявлено. В образцах ткани медиальной септальной области содержание форм NGF не различалось между группами.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что удаление обонятельных луковиц приводит к повышению содержания незрелой формы NGFв гиппокампе мышей, и этот эффект наблюдается на 30 день после операции.

Работа поддержана РФФИ, проект № 16-04-01054а.

Список цитируемой литературы:

1. Borre Y., Bosman E., Lemstra S., Westphal K.G., Olivier B., Oosting R.S. Memantine partly rescues behavioral and cognitive deficits in an animal model of neurodegeneration // *Neuropharmacology*. 2012a. V. 62. P. 2010–2017.
2. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Role of Nerve Growth Factor in Plasticity of Forebrain Cholinergic Neurons // *Biochemistry (Mosc)*. 2017. V. 82(3).
3. Niewiadomska G., Mielenska-Porowska A., Mazurkiewicz M. The cholinergic system, nerve growth factor and the cytoskeleton // *Behav. BrainRes*. 2011. V. 221. P. 515-526.
4. Song C., Leonard B.E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression // *Neurosci. Behav. Rev*. 2005. V. 29. P 627-647.

ЭПИТРАНСКРИПТОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТИЛИРОВАННЫХ РНК В КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА И КОРЫ КРЫСЫ

Новиков Д.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
novikov@ihna.ru

Синаптогенез и синаптическая пластичность обусловлены пространственно-временным изменением протеома клетки. Важный уровень регуляции этого изменения представляют собой пост-транскрипционные модификации РНК. Впервые модификации РНК обнаружили в 1957 году, а с 1961 года открывают различные модификации аденозина. На сегодняшний день известна 171 модификация классических нуклеозидов. Метилирование аденозина по 6 позиции (m6A) было открыто в 1974 году, эта модификация РНК представляет особый интерес, так как является самой распространенной у эукариот: например, у млекопитающих m6A метилированию подвергаются до половины мРНК и практически все другие типы РНК. Подобно другим модификациям РНК, эта модификация вносится, удаляется и считывается специализированными ферментами и выполняет разнообразные биологические функции. Основная часть m6A модификаций вносится комплексом METTL3-METTL14-WTAP, удаление этих меток – ферментами FTO и ALKBH5, среди десятков белков, считывающих их, называют некоторых представителей семейств YTHDF/C, фактор инициации трансляции eIF3, FMRP и др. [1]. Наличие и позиция m6A метки оказывает влияние практически на все этапы жизненного цикла молекулы РНК. До последнего десятилетия исследование модификаций РНК представляло сложность ввиду отсутствия широкого распространения РНК-секвенирования (RNA-seq). На данный момент разработаны различные методы детектирования модификаций РНК, преимущественно, в транскриптомных данных и с использованием специфичных антител. С каждым годом растет количество публикаций, демонстрирующих роль модификаций РНК, особенно m6A, в норме и патологии [2]. Наибольшее количество m6A среди клеток разных органов млекопитающих встречается в мозге.

Недавно опубликованные исследования позволяют полагать, что метилирование аденозина в РНК важно для регуляции экспрессии генов в процессах нейрональной пластичности, формирования долговременной памяти [3]. Выдвинута гипотеза, что метилирование РНК в активированных нейронах позволяет ускорить трансляцию определенных транскриптов, важных для формирования памятного следа в сети нейронов [4, 5].

Для исследования роли m6A метилирования РНК при активации нейронов мы решили провести измерение профиля метилирования РНК в культурах нейронов из гиппокампа и коры мозга крысы после их обработки пикротоксином (стимулятор, антагонист ГАМК_A рецепторов) в течение часа, а также без обработки (культуры – Баль Н.В.). Для этого выделенную РНК мы фрагментировали инкубированием с ацетатом магния, далее фрагменты РНК (100-200bp), содержащие m6A, выделялись с помощью m6A-специфичных антител Epimark N6-Methyladenosine Enrichment Kit. Из выделенных фрагментов готовились кДНК-библиотеки, которые потом секвенировались на платформе IonProton (Колосов П.М., Чеснокова Е.А., Кислицин В.Ю.). Для удаления ошибок секвенирования использовался AlienTrimmer, контроля качества – FastQC. Выравнивание производилось с помощью STAR и bowtie2, либо BWA-MEM. Определение дифференциальной экспрессии – посредством Picard, либо Cufflinks (после SAMtools), ручное аннотирование – UCSC Genome Browser. Для построения диаграмм Венна – FunRich, других диаграмм, работы с таблицами – MS Office Excel. Графика – Paint, Photos, построение сетей белковых взаимодействий – string-db.org (анализ данных – Новиков Д.А., Урошлев Л.А.).

Анализ результатов секвенирования выявил метилирование РНК множества генов (около 15 тысяч в гиппокампе и 18 тысяч в коре, причем большинство их совпадает; см. рис. 1), что хорошо согласуется с литературными данными [3, 6]. Среди них гены, важные для пластичности (немедленные ранние гены, *pras4*, *prkcz*...), гены субъединиц ГАМК_A рецепторов, гены ферментов убиквитинной системы (при хроническом подъеме активности в культуре нейронов происходит даунскейлинг рецепторов), m6A системы, белков цитоскелета, рибосомальных белков и РНК, тРНК, гистонов, длинных нкРНК и мн. другие.

Анализ РНК-секвенирования из предыдущих экспериментов, проведенных в нашей лаборатории, на культуре нейронов гиппокампа крысы (аналогичные условия) подтвердил данные о том, что воздействие пикротоксина в течение часа приводит к активации немедленных ранних генов. Теперь мы выяснили, что все 100 транскриптов генов (по крайней мере в одном из опытов) с наиболее возросшим уровнем транскрипции (в число которых входит кластер немедленных ранних генов) подвергаются метилированию. Причем воздействие пикротоксином, по-видимому, меняет профиль метилирования, так как, во-первых, сравнение контрольных и опытных групп показало метилирование различных транскриптов, а во-вторых, 31 из упомянутых выше 100 транскриптов уменьшили свое присутствие в пуле метилированных РНК, несмотря на то, что их уровень транскрипции должен расти. К сожалению, технические ограничения проведенного пилотного исследования не позволяют с уверенностью утверждать, что уровень их метилирования достоверно снизился, а также правильно оценить уровень и динамику метилирования отдельных локусов, так как метилированные транскрипты секвенировались без общего транскриптома. На данный момент в лаборатории проводятся эксперименты, где это ограничение отсутствует.

Анализ локализации m6A меток показал, что около 47% последовательностей пришлось на межгенную область генома, 23% - интроны и 22% - UTR (см. рис. 2). Эти данные на первый взгляд расходятся с литературными, по которым наиболее метилированными являются экзоны (особенно последние) и UTR области (особенно 3') [6]. Мы полагаем, что это расхождение вызвано упомянутым выше ограничением, которое не позволило оценить количество т.н. пиков m6A для каждого транскрипта.

Список цитируемой литературы:

- [1] Widagdo J., Anggono V. The m6A epitranscriptomic signature in neurobiology: from neurodevelopment to brain plasticity // *Journal of neurochemistry*. – 2018.
- [2] Kadumuri R. V., Janga S. C. Epitranscriptomic Code and Its Alterations in Human Disease // *Trends in molecular medicine*. – 2018.
- [3] Widagdo J. et al. Experience-dependent accumulation of N6-methyladenosine in the prefrontal cortex is associated with memory processes in mice // *Journal of Neuroscience*. – 2016. – Т. 36. – №. 25. – С. 6771-6777.
- [4] Wang X. et al. N 6-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency // *Cell*. – 2015. – Т. 161. – №. 6. – С. 1388-1399.
- [5] Merkurjev D. et al. Synaptic N 6-methyladenosine (m 6 A) epitranscriptome reveals functional partitioning of localized transcripts // *Nature neuroscience*. – 2018. – С. 1.
- [6] Meyer K. D. et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons // *Cell*. – 2012. – Т. 149. – №. 7. – С. 1635-1646.

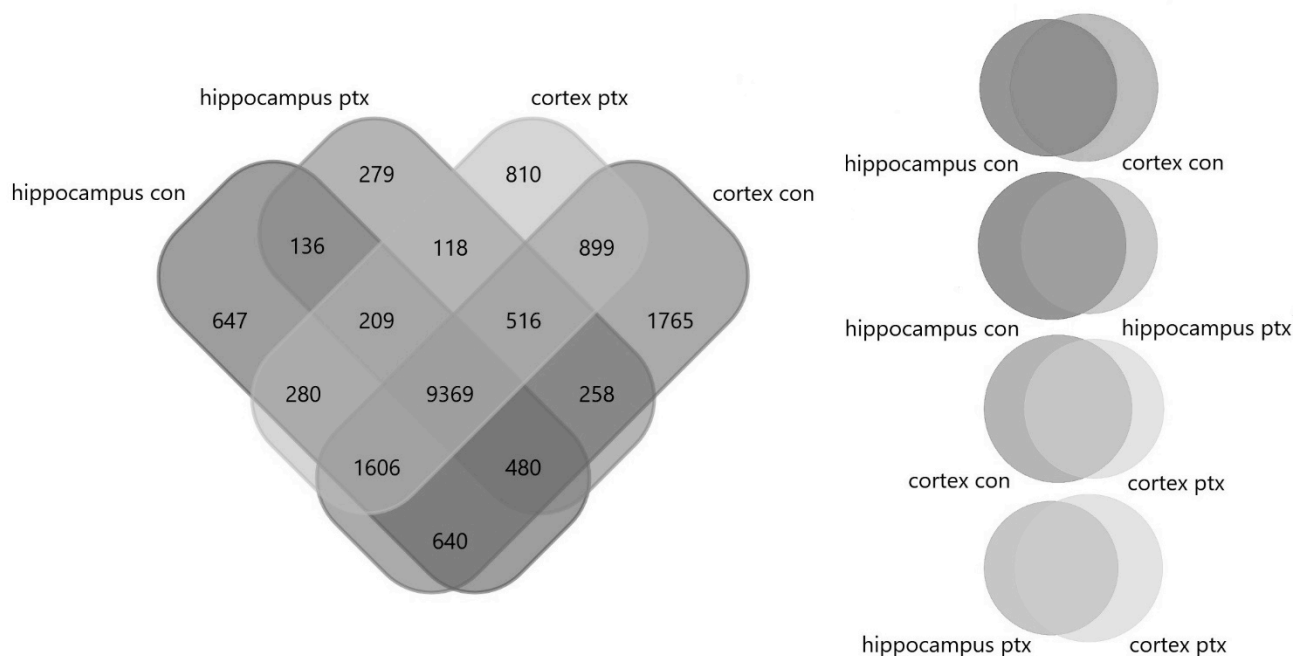


Рис. 1. Количество генов, транскрипты которых подвергаются метилированию. CON – (контроль) без стимуляции. PTX – после обработки пикротоксином (1 час).

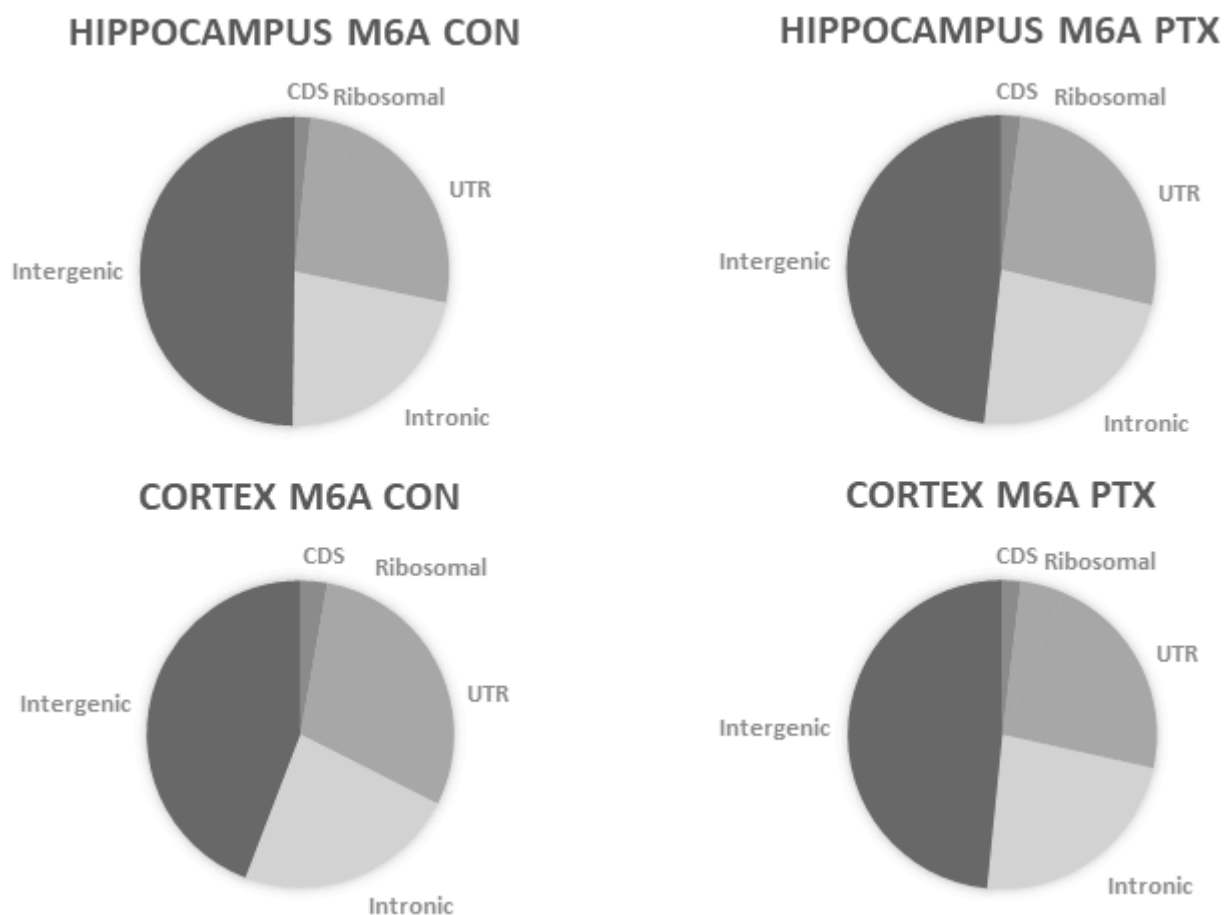


Рис. 2. Распределение ридов, содержащих метилированный аденозин. CON – (контроль) без стимуляции. PTX – после обработки пикротоксином (1 час).

РОЛЬ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ И МЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ АТИПИЧНЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ И ФОСФАТАЗ В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ КОРТИКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ КРЫСЫ

Алексеева В. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии Российской академии наук
e-mail: veromax3@gmail.com

На протяжении многих лет считалось, что в основе механизмов формирования и хранения памятного следа лежат долговременные изменения синаптических связей. В рамках современной парадигмы предполагается, что не менее значительную роль в данных процессах играет транскрипция генов *de-novo*. Характер экспрессии генов может зависеть от представленности в хроматине меток модифицированных гистонов, в частности, меток ацетилирования и метилирования. Ацетилирование гистонов, как правило, коррелирует с повышением экспрессии генов и задействовано при формировании и поддержании памятного следа, в то время как метилирование гистонов, ввиду разнообразных вариантов присоединения метильных групп, связывают как с транскрипционной активностью генов, так и с репрессией. Однако молекулярные мишени, затронутые в ходе формирования эпигенетических энграмм, на сегодняшний день недостаточно охарактеризованы.

В данной работе мы исследовали возможность эпигенетической регуляции транскрипции генов атипичных протеинкиназ (*Prkci*, *Prkcz*) и некоторых фосфатаз (*Ppp1ca*, *Ppp3ca*), продукты которых являются одними из ключевых регуляторов пластичности и памяти. Эксперименты проводили на первичных культурах кортикальных нейронов, которые инкубировали в течение 1, 4 и 16 часов с неселективным ингибитором гистондеацетилаз, трихостатином А (TSA, 100 нМ), или блокатором гистонметилтрансферазы G9a, BIX 01294 (BIX, 4 мМ). Результаты, полученные с помощью ChIP-PCR метода, демонстрируют, что уровень ацетилирования гистонов H3K9 в промоторных областях всех исследуемых генов возрастал после 19-часовой инкубации с TSA. Ацетилирование гистонов в промоторной области гена *Prkci* сопровождалось увеличением количества соответствующих транскриптов (РКСi). После применения TSA также были обнаружены изменения транскрипции мультипромоторного гена *Prkcz*: снижение активности 3'-промотора и уменьшение количества соответствующего нейрон-специфичного продукта РКСζ, а также увеличение активности 5'-промотора и наработка транскрипта РКСζ, в норме продуцируемого в мозге в следовых количествах. Экспрессия генов фосфатаз *Ppp1ca* и *Ppp3ca* в наших условиях не изменялась. Из этого следует, что вызванное ацетилированием гистонов ремоделирование хроматина способно облегчать транскрипцию генов, но не является достаточным фактором для ее запуска.

Также мы определили, что активность гистонметилтрансферазы G9a, стимулирующей образование репрессорной метки H3K9me2, не является критичной для регуляции транскрипции исследуемых атипичных протеинкиназ и фосфатаз, поскольку присутствие в культуральной среде BIX (1, 4, 16 часов) не сопровождалось ожидаемыми изменениями уровня мРНК всех исследуемых генов.

Таким образом, от уровня ацетилирования гистонов может зависеть экспрессия атипичных протеинкиназ, но не фосфатаз. С другой стороны, метилирование гистонов, опосредованное G9a, не является ключевым регулятором транскрипции для всех исследуемых генов.

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

Брошевицкая Н.Д., Павлова И.В., Зайченко М.И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук

multibroshka@mail.ru

В настоящее время актуально изучение механизмов возникновения индивидуально-групповых особенностей поведения животных, например, таких как повышенная или пониженная тревожность, высокий или низкий уровень импульсивности, доминирование активной или пассивной оборонительной стратегии поведения. Известно, что провоспалительный стресс, перенесенный в раннем постнатальном периоде, вызывает нарушения устойчивости к стрессу и приводит к усилению тревожности и появлению депрессивно-подобного поведения [Tishkina et al., 2016]. В литературе также описаны воздействия, способствующие сопротивляемости организма влиянию средовых факторов: таковыми является усиленный хэндлинг и наличие обогащенной среды [Григорьян, Гуляева, 2015]. Остается неясным, насколько длительным оказывается влияние провоспалительного стресса, отличаются ли самцы и самки по чувствительности, способны ли усиленный хэндлинг и обогащенная среда нейтрализовать негативные последствия.

Целью нашей работы было изучение влияния раннего провоспалительного стресса, а также последующего усиленного хендлинга и обогащения среды на тревожно-депрессивное поведение крыс разного возраста и разного пола. В задачи работы входил анализ поведения крыс в возрасте 1, 3 и 6 мес в тестах на тревожность и депрессивно-подобное поведение. Опыты проводились на 51 крысе Вистар (23 самца и 28 самок). Провоспалительный стресс вызывали путем подкожного введения бактериального липополисахарида (ЛПС) крысятам на третий и пятый постнатальные дни в дозе 50 мкг/кг. ЛПС вводили 16-ти животным (группа ЛПС), 17-ти – физиологический раствор (группа Ф, контроль 1), 18-ть крыс оставались интактными (группа И, контроль 2). Изучали поведение крыс в «открытом поле» (ОП) и «приподнятом крестообразном лабиринте» (ПКЛ), в тесте «вынужденного плавания» (Порсолта) в возрасте 1, 3 и 6 мес, а в тесте на агедонию (на сахарозу) - в возрасте 1 мес. В период с 1,5 до 3 месяцев крысята подвергались усиленному хендлингу и выработке пищедобывательных рефлексов с правом выбора подкрепления разной ценности и задержкой в получении (методика delay discount).

В возрасте **1 мес.** при тестировании в ПКЛ у крыс группы ЛПС число и длительность выходов в открытые рукава лабиринта были меньше, а латентность первого выхода больше, чем у контрольных групп (рис. 1). Дистанция, время движения и число переходов через центр у крыс группы ЛПС были меньше, чем у контроля. В тесте ОП было обнаружено уменьшение пройденной дистанции, скорости и времени движения у крыс группы ЛПС по сравнению с одной или двумя контрольными группами. Тест на агедонию показал, что животные всех групп предпочитали пить раствор сахарозы, а не обычную воду. Однако, самцы группы ЛПС меньше потребляли сахарозу, чем животные групп Ф и И (Рис. 2), а самки группы ЛПС - только при сравнении с группой И. Тест Порсолта не выявил увеличения времени зависания у крыс группы ЛПС. Таким образом, в возрасте 1 мес. у крыс группы ЛПС наблюдалось увеличение тревожности и снижение двигательной активности по сравнению с контрольными группами. Судя по тесту на сахарозу можно говорить о депрессивно-подобном поведении у крыс группы ЛПС.

В возрасте **3 мес.** после усиленного хендлинга и выработки пищедобывательных рефлексов признаки повышенной тревожности у крыс группы ЛПС практически исчезли. При тестировании в ПКЛ не было обнаружено различий в показателях поведения у всех групп крыс (рис. 1). В ОП самцы группы ЛПС демонстрировали меньше выходов в центр поля и большее время груминга, чем контрольные группы. Таким образом, усиленный хендлинг и обогащенная среда нивелировали отрицательные последствия провоспалительного стресса, наблюдаемые в возрасте 1 мес.

В возрасте **6 мес.** в тесте ПКЛ у крыс группы ЛПС число и длительность выходов в открытые рукава были больше, чем у контрольных групп, чьи показатели снизились по сравнению с 3-х мес. возрастом (рис. 1). В тесте Порсолта крысы группы ЛПС зависали на меньшее время, чем контрольные животные. Таким образом, в 6 мес крысы, пережившие ранний провоспалительный стресс, были менее тревожные и менее депрессивные.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что тревожно–депрессивное поведение крыс после провоспалительного стресса, наблюдаемое в возрасте 1 мес, может уменьшиться в возрасте 3 мес под влиянием усиленного хендлинга и обогащения среды.

Список цитируемой литературы:

1. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Стресс-реактивность и стресс-устойчивость в патогенезе депрессивных расстройств: роль эпигенетических механизмов. Журн. высш. нервн. деят. 2015. 65(1): 19-32.

2. Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I., Freiman S., Onufriev M., Lazareva N., Gulyaeva N. Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response. Behav. brain res. 2016. 304: 1-10.

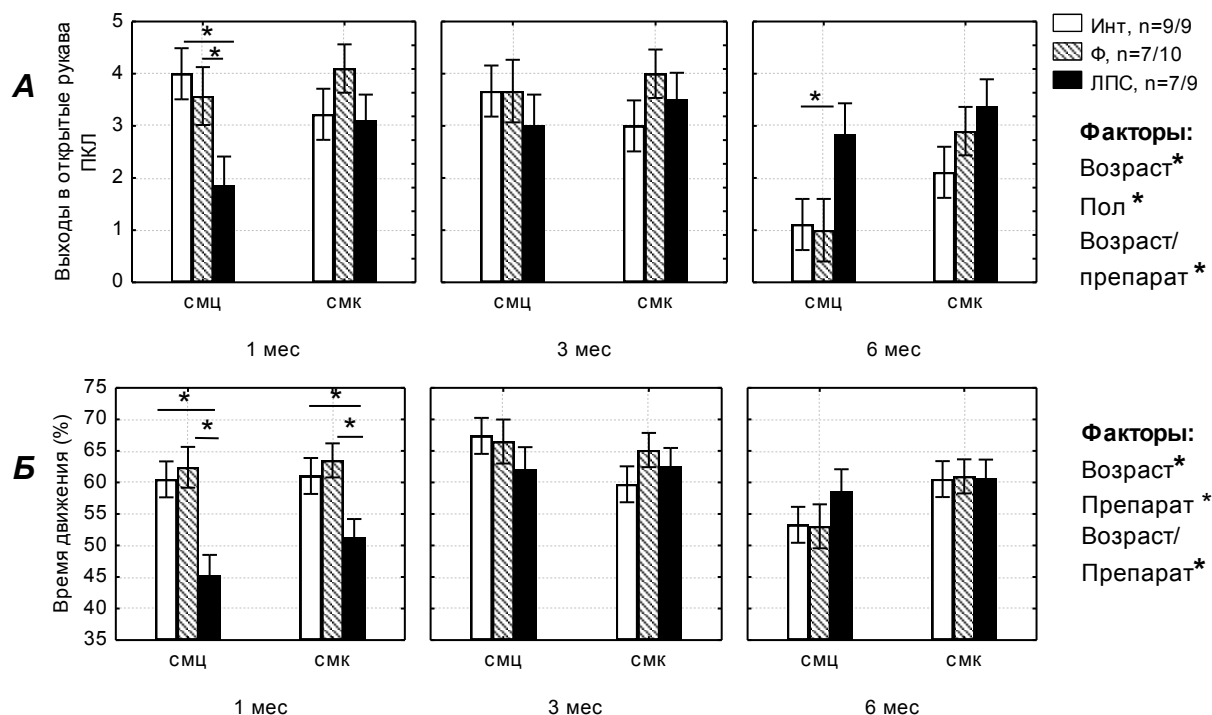


Рис. 1. Показатели поведения крыс в ПКЛ в возрасте 1, 3 и 6 мес. А – число выходов в открытые рукава лабиринта, Б – время движения. Инт – группа интактных крыс, Ф – с инъекцией физиологического раствора, ЛПС – с инъекцией липополисахарида. n – число крыс в группе (самцы/самки). Смц – самцы, смк – самки. * - статистически значимые различия ($p < 0.05$, Factorial ANOVA).

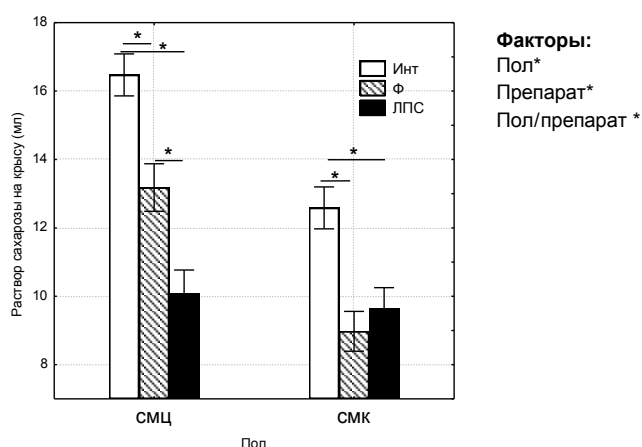


Рис. 2. Потребление раствора сахарозы (в мл) крысами в возрасте 1 мес. Обозначения как на рис. 1.

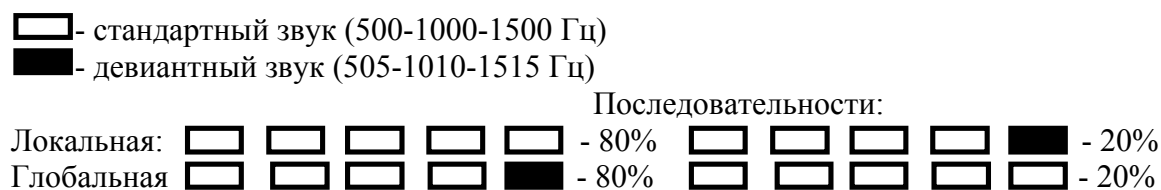
НЕЙРОННЫЕ ИНДЕКСЫ ВОСПРИЯТИЯ СЛОЖНЫХ ЗВУКОВЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТРЕТИЕЙ СТАДИИ СНА

Левкович К.М., Украинцева Ю.В., Мартынова О.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
e-mail: krystsina.liaukovich@gmail.com*

Вопрос восприятия и обработки информации во время разных стадий сна остаётся по-прежнему актуальным. Особенно, неизученными остаются границы внимания во время сна. Для решения этой задачи можно применить регистрацию вызванных потенциалов (ВП) в ответ на звуковые последовательности локальной-глобальной парадигмы (Рис. 1), основная цель которой разграничить уровни внимания: низкий, или неосознанный, и высокий, осознанный и направленный (Bekinschtein et al., 2009).

Рис. 1. Локальная-глобальная парадигма в нашем исследовании



Данная парадигма состоит из последовательностей, содержащих два типа нерегулярностей: локальной и глобальной. Так локальная нерегулярность соответствует появлению девиантного звука в конце каждой пачки одинаковых стандартных звуков и отражает низкий уровень внимания, а глобальная нерегулярность соответствует изменению последовательности стимулов во времени среди всех пачек и отражает высокий уровень внимания. В первом случае участники исследования обрабатывают информацию бессознательно, в то время как во втором случае участники исследования должны быть в сознании и направлять своё внимание на нерегулярности в звуковой последовательности (Bekinschtein et al., 2009; Escera et al., 1998). Каждой нерегулярности соответствуют свои компоненты ВП: негативность рассогласования (НР), P3a и P3b.

В локальной нерегулярности появляется НР (~120-250 мс), когда из усреднённых ВП девианта вычитаются усреднённые ВП стандарта. НР отражает механизмы распознавания разницы между текущим стимулом и предыдущим, не требующие направленного внимания (Näätänen et al., 1972). В локальной нерегулярности НР регистрируется у людей даже в вегетативном состоянии (Bekinschtein et al., 2009), в 1 и 2 стадиях сна, парадоксальном сне, но с редуцированной формой пиков ВП (Straus et al., 2015).

Компонент P3a (~120-250 мс) связан с процессом произвольного переключения внимания при неосознанном определении разницы между предъявляемыми стимулами (Alho et al., 1998). НР и P3a отражают бессознательную оценку статистической нерегулярности, присущая как локальной, так и глобальной нерегулярностям (Naccache et al., 2015). В то время как компонент P3b (~300-700 мс) отражает осознанное направленное внимание. Он отсутствует у людей, которые в сознании, но рассеяны (Bekinschtein et al., 2009), в 1 (после засыпания), 2 стадиях сна и в парадоксальном сне (Straus et al., 2015), а также у тех, кто наугад различает стимулы (Picton, 1992). P3b отражает сознательную оценку статистической нерегулярности, присущая только глобальной нерегулярности (Naccache et al., 2015).

В работе Straus et al. (2015) при помощи локальной-глобальной парадигмы были исследованы все стадии сна – кроме 3 стадии – и сопоставлены с активным состоянием бодрствования. В нашем исследовании мы предъявляли локальные и глобальные нерегулярности только во время 3 стадии сна и в пассивном бодрствовании после сна. Мы предполагали, что НР и P3a останутся во время 3 стадии сна, но они будут иметь редуцированную форму в отличие от бодрствования. Компонент P3b должен отсутствовать и в 3 стадии и в пассивном бодрствовании, но мы хотели сравнить два состояния, чтобы проверить есть ли между ними разница.

В нашем исследовании приняли участие 14 здоровых добровольцев (22.5 ± 2.5 , 9 женщин). Во время сна и в пассивном бодрствовании им предъявлялись локальные и глобальные нерегулярности (см. Рис. 1). Характеристики звуков и интервалов: громкость – 40 дБ; длительность одного звука – 50 мс (включая 5 мс время подъёма и спада), интервал между стимулами – 100 мс; интервал между пачками звуков – 1400 ± 50 мс. Длительность каждой последовательности с нерегулярностью была 4 минуты. Обе последовательности состояли из 120 стандартов и 30 девиантов, но первые 10 звуков всегда были стандартными. Запись ЭЭГ (по международной системе 10-20) и четырёх каналов окулограммы для отслеживания вертикальных и горизонтальных движений глаз производилась с помощью 19-канального энцефалографа Энцефалан-EEGR-19/26 (фирма «Медиком», Таганрог, Россия) с частотой дискретизации 250 Гц. После обработки данных ЭЭГ, мы усреднили ВП по эпохам -100 мс – 600 мс от начала последнего стимула в пачке. Далее мы получили значения амплитуды пика и латентности в окнах ВП для следующих компонентов: НР(160-260 мс); Р3а(240-340 мс); Р3б(280-500 мс).

Мы обнаружили, что НР присутствовала во время 3 стадии сна (как и во время пассивного бодрствования), но с увеличенной амплитудой и латентностью на центральных электродах (Fz, F3, F4) (Т-критерий Вилкоксона: $p=.29$ и $p=.049$ соответственно). Также во время 3 стадии сна, по сравнению с бодрствованием, увеличилась амплитуда Р3а компонента в глобальной нерегулярности на центральных электродах (Т-критерий Вилкоксона: $p=.041$). Никаких различий в Р3б компоненте в двух состояниях мы не обнаружили.

Полученные нами данные увеличения амплитуды и латентности во время 3 стадии сна показывают, что бессознательный процесс обработки информации остаётся во время глубокого сна. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований, так как этот эффект может быть связан с маленькой выборкой и высокой изменчивостью между данными добровольцев. Отсутствие Р3б компонента в обоих состояниях соответствует предыдущим результатам и подтверждает отсутствие направленного внимания, как во время любых стадий сна (Strauss et al., 2015), так и во время пассивного бодрствования (Bekinschtein et al., 2009).

Исследование проводилось при поддержке фонда РФФИ, проект № 16-04-01403.

Список цитируемой литературы:

- Alho, K., Winkler, I., Escera, C., ... & Ilmoniemi, R. J. (1998). Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology*, 35(2), 211-224.
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1672-1677.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I., & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(5), 590-604.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica*, 42(4), 313-329.
- Naccache, L., King, J. R., Sitt, J., ... & Dehaene, S. (2015). Neural detection of complex sound sequences or of statistical regularities in the absence of consciousness?. *Brain*, 138(12), e395-e395.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of clinical neurophysiology*, 9(4), 456-479.
- Strauss, M., Sitt, J. D., King, J. R., ... & Dehaene, S. (2015). Disruption of hierarchical predictive coding during sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), E1353-E1362.

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ЭКСПРЕССИЮ АССОЦИИРОВАННЫХ СО СТРЕССОМ ГЕНОВ В МОЗГЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС

Третьякова Л.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
e-mail: kind.dr.lee@gmail.com*

Согласно исследованиям последних 20 лет, в патогенезе депрессивного расстройства важную роль играют нейроны и нейроглия, специфически чувствительные к кортикостероидам и кортикотропин-рилизинг гормону, а также иммунная система головного мозга, стресс-реактивные системы головного мозга. Принято считать, что стрессорные события раннего периода жизни, когда система реакции на стресс только созревает, приводят к формированию предрасположенности к развитию депрессии у взрослых. Предполагают, что повторные умеренные стрессорные воздействия, сами по себе не вызывающие развития депрессивного состояния в норме, приводят к развитию депрессии (гипотеза "двойного удара" - "twohits").

В данной работе для изучения механизмов, лежащих в основе депрессивного состояния, была использована модель неонатального провоспалительного стресса (НПС). Крысам линии Wistar обоего пола подкожно вводили раствор липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий на 3-й и 5-й постнатальные дни. Взрослые животные (на 90-й и 91-й постнатальные дни) были подвергнуты поведенческому стрессу (ПС) в тесте неизбежного плавания. Группа самцов, подвергнутых НПС, в данном тесте показала наличие депрессивно-подобного поведения. Однако, механизмы развития данного нарушения остаются неясными.

Мы изучали влияние неонатального провоспалительного стресса и поведенческого стресса (тест неизбежного плавания) на экспрессию генов, ассоциированных с нейровоспалением (Il1b, Tnf, Il6, Cx3cl1 (фракталкин), Cx3cr1 (рецептор фракталкина)) и стрессорным ответом (глюкокортикоидный (Nr3c1) и минералокортикоидный (Nr3c2) рецепторы, кортикотропин-рилизинг гормон (Crh) и его рецепторы (Crhr1 и Crhr2)) во фронтальной коре и гиппокампе взрослых крыс. Изменения уровня экспрессии генов интереса оценивали при помощи ПЦР «в реальном времени».

Изменения указанных выше показателей зависели от пола животных. Было выявлено увеличение экспрессии мРНК ИЛ-6 в гиппокампе самцов как после введения инъекции ЛПС в неонатальном возрасте, так и после ПС во взрослом возрасте. Также было обнаружено снижение экспрессии TNF α , вызванное ПС в гиппокампе самцов, подвергнутых НПС. Было выявлено снижение экспрессии мРНК CRHR1 и увеличение экспрессии мРНК CRHR2 у самок под действием НПС.

Согласно данным литературы, ИЛ-6 является маркером хронического воспаления, поскольку уровень экспрессии его мРНК и концентрация ИЛ-6 в плазме крови повышены в таких состояниях. В некоторых исследованиях было показано, что определенные когорты больных с депрессивными расстройствами демонстрируют стабильно повышенный уровень ИЛ-6 в крови. Таким образом, полученные в нашей работе данные подтверждают предположение об участии этого цитокина в патогенезе депрессивных расстройств. Данные о влиянии НПС на экспрессию мРНК CRHR1 и CRHR2 представляют интерес с точки зрения изучения функций CRH в коре и гиппокампе, однако их интерпретация в данной ситуации затруднена отсутствием выявленных эффектов НПС на поведение самок.

РОЛЬ HIF1-ЗАВИСИМОГО ИНГИБИРОВАНИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В ФОРМИРОВАНИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ГИППОКАМПЕ КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ТЯЖЕЛУЮ ГИПОКСИЮ

Ветровой О.В.^{1,2}

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

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

В основе патогенеза множества неврологических заболеваний, таких как ишемический инсульт, лежит нарушение кислородного снабжения мозга. Целью настоящего исследования было изучение роли индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора-1 (HIF1) в реализации эффектов тяжелой повреждающей гипоксии и последующей реоксигенации. В фокусе внимания роль HIF1 в регуляции пентозофосфатного пути (ПФП) метаболизма глюкозы. В работах на крысах показано, что индуцируемое тяжелой гипоксией нарушение функционирования ПФП в мозге вносит существенный вклад в развитие окислительного стресса и интенсификации процессов свободнорадикального окисления, что сопровождается нейрональной гибелью и, как следствие когнитивным дефицитом. Получены свидетельства противоапоптотического эффекта ингибирования HIF1, способствующего нормализации содержания и активности ключевого фермента ПФП – глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФДГ) в гиппокампе крыс, переживших тяжелую гипоксию, что сопровождается увеличением уровня НАДФН, нормализацией окислительно-восстановительного статуса и снижением свободнорадикального окисления. Кроме того, выявлена негативная регуляция транскрипции мРНК Г6ФДГ транскрипционным фактором HIF1. Полученные данные расширяют современные представления о механизмах постгипоксических патологий. Результаты исследования способствуют теоретическому обоснованию возможности использования ингибиторов HIF1 либо стимуляторов пентозофосфатного пути в ранний постинсультный период в качестве эффективной нейропротективной стратегии.

Работа проведена с использованием оборудования научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «обсерватория экологической безопасности» и РЦ «развитие молекулярных и клеточных технологий»). Исследования поддержаны грантами РФФИ № 16-34-00027 и № 16-04-00987.

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО АУДИОГЕННОГО СУДОРОЖНОГО ПРИПАДКА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ

Горбачёва Е.Л.¹, Куликов А.А.^{1,2}, Нургалиев Т.И.^{1,2}, Никитина Л.С.¹

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

2 Санкт-Петербургский государственный университет

адрес электронной почты: jengorbacheva@gmail.com

Известно, что гормоны гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС) могут принимать участие в патогенезе многих неврологических заболеваний, в том числе и эпилепсии (De Kloet et al., 2005). Так избыток кортиколиберина и кортикостерона способствуют увеличению нейрональной возбудимости, эпилептиформной активности, а также восприимчивости к судорогам (Wulsin et al., 2016). Особенно уязвимыми становятся структуры лимбической системы (Joëls, 2009). При этом показано, что эпилепсия сопровождается дисрегуляцией ГГАКС. Однако, механизмы, лежащие в основе нарушения функциональной активности ГГАКС при эпилепсии до сих пор остаются не выясненными.

Одной из экспериментальных моделей для исследования рефлекторной эпилепсии является линия крыс Крушинского-Молодкиной (КМ). Данная линия была выведена путем отбора животных из аутбредной линии крыс Вистар, чувствительных к звуку. В настоящее время в 99% случаев у крыс линии КМ в ответ на звуковую стимуляцию развивается генерализованный судорожный припадок, который характеризуется стадией дикого бега, клонико-тоническими судорогами и постиктальной депрессией (Семиохина и др., 2006).

Целью данной работы являлось оценить влияние однократного судорожного припадка, вызванного звуковой стимуляцией, на функциональное состояние ГГАКС у крыс линии КМ. В эксперименте были проанализированы 4 группы крыс линии КМ: контрольные животные, крысы на стадии клонико-тонических судорог, а также через 1 и 24 часа после окончания припадка. Содержание кортиколиберина, вазопрессина, c-Fos, GAD67 в гипоталамо-гипофизарной системе определяли с помощью иммуногистохимического метода. Содержание гормонов в сыворотке крови было оценено с помощью коммерческих наборов для иммуноферментного определения концентраций АКТГ и кортикостерона согласно инструкциям производителей.

Мы показали, что через 1 час после завершения судорожного припадка количество c-Fos-иммунопозитивных ядер в нейронах мелкоклеточной части ПВЯ гипоталамуса крыс линии КМ значительно превышало значения в контроле и на клонико-тонической стадии припадка, что свидетельствует об активации этих нейронов вследствие аудиогенного припадка. При этом нами была отмечена транслокация кортиколиберин-иммунопозитивного вещества в периваскулярную область наружной зоны срединного возвышения и увеличение размера сосудов у крыс линии КМ на клонико-тонической стадии припадка. Кроме того у крыс линии КМ непосредственно на клонико-тонической стадии судорожного припадка было показано снижение содержания вазопрессина в нейронах мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра и повышение его содержания в волокнах наружной зоны срединного возвышения. Через 1 час после завершения судорожного припадка содержание вазопрессина у крыс линии КМ оставалось пониженным по сравнению с контролем, в то время как в наружной зоне срединного возвышения содержание нейrogормона вернулось к контрольным значениям. Через 24 часа у крыс линии КМ содержание вазопрессина в нейронах мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра не отличалось от контрольных значений, при этом в наружной зоне срединного возвышения уровень нейrogормона был повышен по сравнению с контролем. Таким образом совокупность полученных данных указывает на интенсификацию секреции кортиколиберина и вазопрессина в портальный кровоток уже на ранних стадиях судорожного припадка. Из литературных данных известно, что ГАМК оказывает возбуждающее влияние на отростки кортиколиберинергических нейронов (Kakizawa et al., 2016). Мы проанализировали содержание GAD67 в волокнах наружной зоны срединного возвышения у крыс линии КМ и показали повышение его содержания в ходе и после завершения припадка, что является еще одним свидетельством интенсификации секреции нейrogормонов в портальный кровоток. Затем нами было показано, что судорожный припадок вызывал повышение уровня АКТГ в сыворотке крови у крыс линии КМ уже на клонико-тонической стадии, по сравнению с контролем. Через 1 час после судорожного

припадка уровень АКТГ у крыс линии КМ возвращался к контрольным значениям оставался на том же уровне в течение 24 часов. Уровень кортикостерона в сыворотке крови у крыс линии КМ повышался через 1 час после судорожного припадка и оставался на повышенном уровне в течение 24 часов.

Известно, что для грызунов интенсивный звук является одним из стрессорных факторов, способствующих активации ГГАС (Burow et al., 2005). Поэтому на следующем этапе исследования для того чтобы определить является ли активация ГГАС у крыс линии КМ следствием распространения возбуждения в мозге или следствием реакции на звуковой стресс, был проведен эксперимент в ходе которого крысы линии Вистар подвергались однократной звуковой стимуляции с теми же параметрами в течение 1 минуты. Звуковая стимуляция не привела к достоверным изменениям в концентрации АКТГ и кортикостерона в крови у крыс линии Вистар ни через 1 минуту, ни через 1 и 24 часа.

Таким образом полученные данные свидетельствуют о том, что аудиогенный судорожный припадок вызывает специфическую активацию ГГАС у крыс линии КМ. При этом активация центральных звеньев ГГАС: гипоталамуса и гипофиза происходит уже на клонико-тонической стадии, которая развивается спустя 6-10 секунд с момента предъявления звукового сигнала, после чего следует длительная повышенная активность периферического звена, которая сохраняется в течение 24 часов. В целом, совокупность полученных данных указывает на то, что ГГАС вовлечена в реализацию эпилептиформной судорожной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-34-00882). Спектрофотометрические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

Список цитируемой литературы:

1. Burow A., Day H.E., Campeau S. A detailed characterization of loud noise stress: Intensity analysis of hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis and brain activation // Brain Res. 2005. Vol. 1062 (1-2). P. 63-73.
2. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature Reviews Neuroscience. 2005. Vol. 6 (6). P. 463.
3. Joëls M. Stress, the hippocampus, and epilepsy // Epilepsia. 2009. Vol. 50 (4). P. 586-597.
4. Kakizawa K., Watanabe M., Mutoh H., Okawa Y., Yamashita M., Yanagawa Y., Itoi K., Suda T., Oki Y., Fukuda A. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence // Science advances. 2016. Vol. 2 (8). P. e1501723.
5. Wulsin A.C., Solomon M.B., Privitera M.D., Danzer S.C., Herman J.P. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysfunction in epilepsy // Physiology & behavior. 2016. Vol. 166. P. 22-31.
6. Семиохина А., Федотова И., Полетаева И. Крысы линии Крушинского-Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения // Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. 2006. Vol. 56 (3). P. 298-316.

НОРАДРЕНАЛИН ПОДАВЛЯЕТ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ПУТЁМ СТИМУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ ГАМК АСТРОЦИТАМИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АКТИВАЦИИ АЛЬФА-2 АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Гайдин С.Г.,¹ Косенков А.М.,¹ Сергеев А.И.,¹ Теплов И.Ю.,¹ Зинченко В.П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, Пущино

E-mail: ser-gajdin@yandex.ru

На настоящий момент показано, что норадренергическая система вовлечена в формирование эмоциональной памяти и чувства страха[1], сопряжена с состояниями бодрствования, стресса, концентрацией внимания, мотивацией [2]. Кроме того, показано, что дисфункция норадренергической системы тесно связана с развитием таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия [3–5], поэтому наличие глубоких фундаментальных знаний о роли норадреналина в нервной системе может быть критичным для разработки эффективных стратегий лечения.

Настоящая работа посвящена исследованию действия норадреналина на спонтанную синхронную активность нейронных сетей в условиях гипервозбуждения, а также изучению роли активации адренорецепторов астроцитов в рамках реализации нейроглиальных взаимодействий.

В качестве объекта исследования в работе были использованы смешанные нейроглиальные культуры гиппокампа, которые были приготовлены из новорождённых крысят (P1-3) Sprague-Dawley. Возраст культур, используемых в экспериментах, составлял 12-14 DIV. Регистрацию изменений концентрации цитозольного кальция $[Ca^{2+}]_i$ в клетках культуры осуществляли с использованием метода флуоресцентной микроскопии. Клетки предварительно загружались ратиометрическим кальций-чувствительным флуоресцентным зондом Fura-2 AM в течение 40 мин. Для идентификации астроцитов использовался метод иммуноцитохимического окрашивания с использованием специфических антител к глиальному фибриллярному белку (GFAP). Детекцию секреции ГАМК астроцитами осуществляли путём регистрации выходящих хлорных токов в нейронах. Запись токов производилась в присутствии ингибитора потенциал-зависимых натриевых каналов тетродотоксина, что позволяет подавить нейротрансмиссию и исключить вклад нейронов. При этом, потенциал на нейроне в процессе регистрации токов удерживался на значении -30 мВ, в результате чего происходила инверсия градиента ионов хлора[6]. В наших экспериментах было обнаружено, что при добавлении норадреналина к смешанной нейроглиальной культуре гиппокампа наблюдается быстрое и значительное увеличение концентрации кальция в определенной популяции глиальных клеток, которые при помощи иммуноцитохимического окрашивания были идентифицированы как астроциты (Рис. 1А, кривая 1).

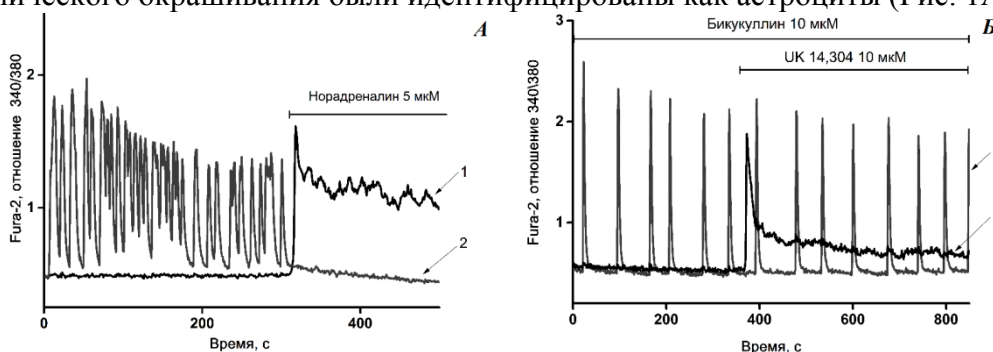


Рис. 1. А - норадреналин подавляет кальциевые импульсы в нейронах (кривая 2, репрезентативный сигнал одного нейрона), при этом в популяции астроцитов (кривая 1, репрезентативный сигнал одного астроцита) наблюдается бифазный кальциевый подъём; Б - эффект подавления кальциевых импульсов в нейронах отменяется в присутствии антагониста ГАМК(А)-рецепторов, бикукуллина.

При этом, наряду с повышением цитозольного кальция в популяции астроцитов, мы можем наблюдать подавление синхронной спонтанной активности во всей популяции нейронов (Рис. 1А, кривая 2).

Используя ингибиторный анализ было установлено, что подобный эффект подавления кальциевых импульсов норадреналином опосредован активацией альфа-2 адренорецепторов. В случае использования

селективного агониста альфа-2 адренорецепторов, UK 14,304 (10 мкМ), также наблюдалось бифазное увеличение концентрации цитозольного кальция в астроцитах и подавление импульсной активности в нейронах. Было установлено, что бифазный ответ астроцитов при активации альфа-2 адренорецепторов происходит при участии $\beta\gamma$ -субъединицы рецептора. Первая фаза ответа (пик) обусловлена мобилизацией кальция из внутриклеточных депо, которая наблюдалась даже в безкальциевой среде и отменялась при использовании ингибитора фосфолипазы C. Вторая фаза (плато) обусловлена притоком кальция из экстраклеточного пространства частично через SOCE-каналы TRPC-каналы. При отмене кальциевого подъема в астроцитах (ингибиторами $\beta\gamma$ -сигналинга или фосфолипазы C) кальциевые импульсы в нейронах сохранялись, что свидетельствует о важном вкладе активации альфа-2 адренорецепторов астроцитов в процесс подавления импульсной активности нейронов.

Исходя из представленных экспериментальных данных, нами было выдвинуто предположение о том, что причиной подавления спонтанной активности нейронов при добавлении норадреналина может служить выброс тормозных трансммиттеров астроцитами, в частности ГАМК. Данный выброс может быть стимулирован резким и продолжительным повышением концентрации цитозольного кальция в клетках астроцитов, вызванного аппликацией агонистов альфа-2 адренорецепторов. В пользу этого предположения говорит тот факт, что подобного подавления не наблюдалось в присутствии ингибитора ГАМК(A)-рецепторов, бикикуллина (Рис. 1Б). В данном случае мы можем видеть аналогичный кальциевый подъем в клетках астроцитов (кривая 1) при аппликации UK 14,304, но в то же время, кальциевые осцилляции в нейронах сохраняются (кривая 2). Причем, добавление UK 14,304 не привело к значительному изменению формы и частоты колебаний.

Было показано, что частота и амплитуда хлорных токов в присутствии UK 14,304 значительно увеличивались, что говорит об усилении секреции ГАМК. Данные токи отменялись в присутствии бикикуллина, следовательно, опосредованы ГАМК(A)-рецепторами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00548.

Список цитируемой литературы:

1. Tully K., Bolshakov V.Y. 2010. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity. *Mol Brain*. 3, 15.
2. Weinshenker D., Holmes P.V. 2016. Regulation of neurological and neuropsychiatric phenotypes by locus coeruleus-derived galanin. *Brain Res*. 1641 (Pt B), 320–337.
3. Giorgi F.S., Pizzanelli C., Biagioni F., Murri L., Fornai F. 2004. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev*. 28 (5), 507–524.
4. Ross J.A., McGonigle P., van Bockstaele E.J. 2015. Locus Coeruleus, norepinephrine and A β peptides in Alzheimer's disease. *Neurobiol Stress*. 2, 73–84.
5. Buddhala C., Loftin S.K., Kuley B.M., Cairns N.J., Campbell M.C., Perlmutter J.S., Kotzbauer P.T. 2015. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2 (10), 949–959.
6. Le Meur K., Mendizabal-Zubiaga J., Grandes P., Audinat E. 2012. GABA release by hippocampal astrocytes. *Front Comput Neurosci*. 6, 59.

ДОМОЕВАЯ КИСЛОТА ПОДАВЛЯЕТ ГИПЕРВОЗБУЖДЕНИЕ НЕЙРОНОВ В СЕТИ ЗА СЧЁТ АКТИВАЦИИ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

Косенков А. М.¹, Гайдин С. Г.¹, Сергеев А. С.¹, Теплов И. Ю.¹, Зинченко В. П.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, Пущино
Email: kosenkov406@yandex.ru

Домоевая кислота (ДК) - нейротоксин, образующийся в некоторых видах водорослей и накапливающийся в моллюсках и других морских организмах, питающихся фитопланктоном. Нейротоксичность домоевой кислоты обусловлена тем, что данное соединение является агонистом каинатных рецепторов (КАР), более селективным чем каиновая кислота¹. КАР относятся к типу ионотропных глутаматных рецепторов. Исследование роли пресинаптических КАР в последнее время привлекает особый интерес, т. к. они способны регулировать секрецию нейротрансмиттеров^{2, 3}. Кроме того, было показано, что субъединичный состав КАР может зависеть от типа нейрона. Установлено, что GluR5-содержащие КАР преимущественно экспрессируются в ГАМКергических, в то время как GluR6-содержащие КАР экспрессируются в основном в глутаматергических нейронах⁴.

В нашей работе мы изучали действие ДК на нейроны гиппокампа. В качестве экспериментальной модели была использована первичная нейроглиальная культура клеток гиппокампа возрастом 12-14 DIV. В ходе экспериментов мы установили, что ДК при концентрациях выше 200 нМ способна селективно активировать особую популяцию нейронов. Данные клетки отвечают подъёмом цитозольного кальция на ДК даже в присутствии ингибиторов NMDA- и AMPA-рецепторов (10 мкМ D-AP5 и 2 мкМ NBQX соответственно), что говорит о том, что подъём кальция в данных нейронах обусловлен активацией именно КА-рецепторов (Рис. 1А). Иммуноцитохимическое окрашивание показало, что данные нейроны содержат глутаматдекарбоксилазу 65/67 (GAD65/67) т. е. являются ГАМКергическими. Далее мы охарактеризовали электрофизиологические свойства данных нейронов. Для этого в начале мы производили добавку ДК на фоне ингибиторов NMDA- и AMPA-рецепторов. После с помощью метода patch-clamp мы измеряли электрофизиологические параметры нейронов, ответивших кальциевым подъёмом. Эксперименты показали, что такие параметры как мембранный потенциал покоя, амплитуда Na^+ -токов и порог активации Na^+ -каналов практически не отличаются от основной популяции. В свою очередь порог возникновения потенциала действия (ПД) у данных нейронов ниже по сравнению с остальными клетками. Это может говорить о том, что в сети данным нейронам нужна меньшая деполяризация для возникновения ПД, т. е. данные нейроны можно охарактеризовать, как легковозбудимые. Кроме того, данные нейроны имеют особую структуру пачек ПД (burst). Как видно из Рис. 1Б вслед за первым ПД следует период сильной деполяризации во время которого отсутствуют ПД. ПД возникают по мере уменьшения деполяризации. В остальной популяции нейронов такая форма пачек ПД возникает только после добавления бикикуллина. Из этих экспериментов можно сделать вывод, что

ГАМКергические нейроны, селективно активируемые ДК, не подвержены ГАМК(А)-торможению, что объясняет легкую возбудимость данной популяции.

Далее, основываясь на полученных данных, мы предположили, что активация ГАМКергических нейронов домоевой кислотой может оказывать положительный эффект на другие нейроны в сети при гипервозбуждении и, в частности, при гипервозбуждении, индуцированном аммонием. Из Рис. 1В видно, что добавление аммония приводит к возникновению высокочастотных кальциевых колебаний с подъёмом базального уровня кальция. В свою очередь, аппликация ДК приводит к подъёму кальция в ГАМКергических нейронах и подавлению колебаний в основной популяции клеток. Данный эффект может рассматриваться как нейропротекторный, т. к. кальциевая перегрузка вследствие высокочастотной активности может приводить к гибели нейронов.

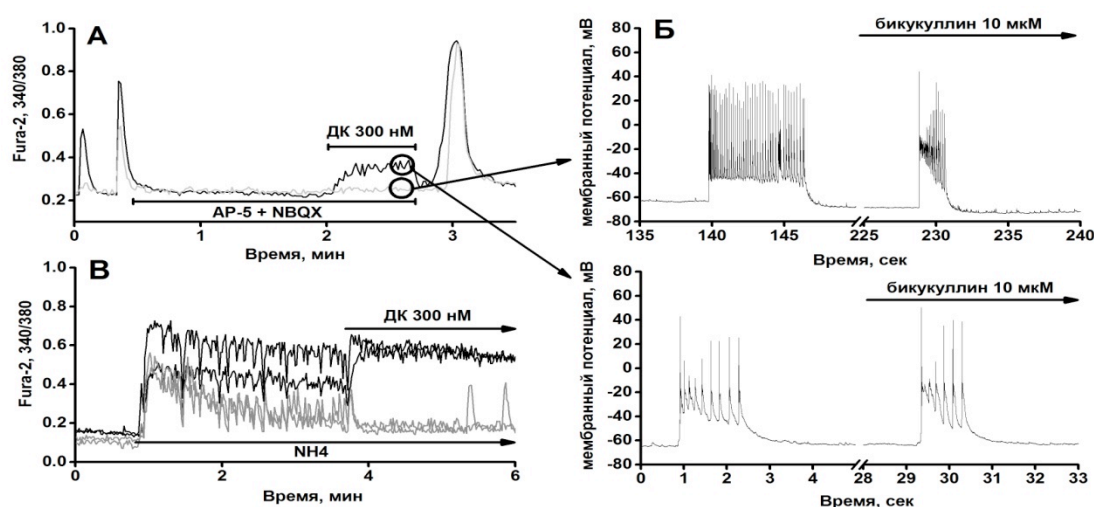


Рис. 1. А - кальциевые ответы нейронов на добавку ДК в присутствии ингибиторов NMDA- (D-AP5) и AMPA- (NBQX) рецепторов. Изменение концентрации кальция измерялось с помощью ратиометрического кальциевого зонда Fura-2. На рисунке представлено по одному репрезентативному нейрону из каждой группы; Б - сравнение структуры пачек ПД нейронов выделенных кружком на Рис 1А до и после добавления бикукуллина; В - ответ нейронов на ДК на фоне гипервозбуждения, вызванного аммонием.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00548.

Список цитируемой литературы:

1. Hampson, D. R., & Manalo, J. L. (1998). The activation of glutamate receptors by kainic acid and domoic acid. *Natural Toxins*, 6(3-4), 153–158;
2. Andrade-Talavera, Y., Duque-Feria, P., Negrete-Díaz, J. V., Sihra, T. S., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2012). Presynaptic kainate receptor-mediated facilitation of glutamate release involves Ca^{2+} -calmodulin at mossy fiber-CA3 synapses. *Journal of Neurochemistry*, 122(5), 891–899;
3. Xu, H., & Smith, B. N. (2015). Presynaptic ionotropic glutamate receptors modulate GABA release in the mouse dorsal motor nucleus of the vagus. *Neuroscience*, 308, 95–105;

4. Paternain, Ana V.; Herrera, María T.; Nieto, M. Angela; Lerma, Juan (2000): GluR5 and GluR6 Kainate Receptor Subunits Coexist in Hippocampal Neurons and Coassemble to Form Functional Receptors. In *J. Neurosci.* 20 (1), pp. 196–205.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВАРИАТИВНОСТИ МОЗГОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ РЕШЕНИИ ЗАДАЧИ У СУБЪЕКТОВ С АНАЛИТИЧЕСКИМ И ХОЛИСТИЧЕСКИМ МЫШЛЕНИЕМ¹

Апанович В.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт психологии Российской академии наук

e-mail: apanovitschvv@yandex.ru

Хотя многими приводились аргументы в пользу того, что поведение невозможно полностью раскрыть, рассматривая его как исключительно индивидуальную деятельность (Дюркгейм, 1991/1893; Ломов, 1984; Журавлев, 2005), при нейрофизиологических исследованиях принято исследовать субъектов индивидуально, несмотря на существование работ, в которых утверждается, что “дефолтным” режимом функционирования мозга и психики является режим коллективного поведения (di Paolo et al., 2012; de Jaegher et al., 2016; Hari et al., 2016). Обосновано, что поведение индивида, даже осуществляемое наедине с самим собой, направлено на достижение «коллективного» результата и что, «строго говоря, любая индивидуальная деятельность является составной частью деятельности совместной» (Ломов, 1984, с. 232; Александров, Александрова, 2009).

Мы понимаем работу мозга индивида как вовлечение в обеспечение актуализации функциональных систем, реализующих его опыт взаимодействий со средой (Александров, 2006). Социокультурная среда различается для разных культур, и эти различия ёмко описываются через понятие аналитичности–холистичности (см. в Alexandrov, Kirdina, 2013; Apanovich et al., 2018) как типов ментальности, присущих преимущественно (но не исключительно) западным и не-западным странам соответственно (Henrich et al., 2010), а также разным социо-культурным группам внутри одной культуры (см., напр. Kitayama, 2003). На основании представлений о специфичности разных форм социального взаимодействия для холистических и аналитических сообществ (см. в Alexandrov, Kirdina, 2013), нами было предположено, что субъекты с аналитическим и холистическим мышлением будут по-разному вовлекаться в кооперативные и конкурентные формы взаимодействия.

Для проверки этого предположения нами было проведено исследование с регистрацией ЭЭГ, в котором субъекты с аналитическим и холистическим мышлением вовлекались в решение простой задачи в ситуациях конкуренции и кооперации. В исследовании приняло участие 90 испытуемых, разделённых на аналитиков и холистов с помощью апробированной нами ранее шкалы аналитичности–холистичности (Апанович и др., 2017). Участники исследования решали задачу в парах; во время решения задачи у них регистрировалась ЭЭГ. Каждый испытуемый решал задачу простого выбора в трёх ситуациях: при конкуренции, кооперации и индивидуальном решении (контрольная серия). Подробное описание методики см. в (Apanovich et al., 2018).

В соответствии с нашим предположением было обнаружено, что латентный период пика P300 (отражающий, как предполагается, сложность процесса принятия решения) в кооперации значимо выше у аналитичных субъектов ($p=0.011$), а в конкуренции – у холистичных (на уровне тенденции: $p=0.08$). Также было показано, что амплитудные, временные характеристики развертывания P300 и время ответа в группе холистов при решении задачи сенсомоторного выбора достоверно более вариативны, нежели в группе аналитиков.

При этом в других (совместных с нами) исследованиях аналитичности–холистичности были получены противоположные результаты: Jaaskelainen et al. (2016) показали, что по критерию ряда показателей активности мозга, выявляемых при картировании, гомогенность группы холистов значимо выше, чем у аналитиков, при просмотре видеофильма. Одним из возможных объяснений феномена противоречащих результатов являются различия между организацией поведения индивидов, принадлежащих к финской и русской (более холистичной) культурам (см. в Созинов и др., 2015). Другим объяснением могут выступать методические различия в экспериментальных процедурах. Существенным фактором, объясняющим данные различия, может выступать тип задачи, решаемой участниками экспериментов. В нашем исследовании они решали задачу, имеющую все характеристики аналитической (об аналитических и холистических задачах и различиях их решения аналитиками и холистами см. в

¹ *Исследование поддержано РФФИ (проект № 18-013-01098)*

Kitayama, 2003). В то же время в исследовании Jaaskelainen et al. испытуемые находились в условиях более экологически валидной "естественной стимуляции" (natural stimulation), при которой актуализировался моральный домен опыта, связанный с холистическим мышлением (Знаков, 2014). Для решения возникших противоречий планируется проведение fMRI-исследования, методически повторяющее эксперимент, описанный в Jaaskelainen et al., но на русскоязычной выборке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров И.О. Формирование структуры индивидуального знания. М.: Институт психологии РАН, 2006.
2. Александров Ю.И., Александрова Н.Л. Субъективный опыт, культура и социальные представления. М.: Институт психологии РАН, 2009.
3. Апанович В.В., Знаков В.В., Александров Ю.И. Апробация шкалы аналитичности–холистичности на российской выборке // Психологический журн. 2017. Т. 38. № 5. С. 80-96.
4. Дюркгейм Э. О разделении общественного труда. Метод социологии. М.: Наука, 1991.
5. Журавлев А.Л. Психология совместной деятельности. М.: Институт психологии РАН, 2005.
6. Знаков В.В. Теоретические основания психологии понимания многомерного мира человека // Вопр. психол. 2014. № 4. С. 16-29.
7. Ломов Б.Ф. Методологические и теоретические проблемы психологии. М.: Наука, 1984.
8. Созинов А.А., Ширинкина А.И., Сиипо А., Нопанен М., Туоминен Т., Лаукка С, Александров Ю.И. Формирование поведения достижения поощрения или избегания потери у финских и российских школьников // Вопр. психол. 2015. № 4. С. 26–37.
9. Alexandrov Y.I., Kirdina S.G. Toward integration of social mental and institutional models: systemic approach // Montenegrin Journ. of Economics. 2013. Т. 9. №. 1. С. 7.
10. Apanovich V.V., Bezdenezhnykh B.N., Sams M., Jääskeläinen I.P., Alexandrov Yu.I. Event-related potentials during individual, cooperative, and competitive task performance differ in subjects with analytic vs. holistic thinking // International Journ. of Psychophysiology. 2018. Т. 123. С. 136-142.
11. Jääskeläinen I.P., Kauppila M., Apanovich V.V., Bacha-Trams M., Glerean E., Ryyppö E., Sams M., Alexandrov Yu.I. Differences in inter-subject correlations of hemodynamic activity during viewing of a drama movie between subjects with holistic vs. analytic cognitive styles // 10th FENS Forum of Neuroscience. July 2-6, 2016. Copenhagen, Denmark.
12. De Jaegher H., Di Paolo E., Adolphs R. What does the interactive brain hypothesis mean for social neuroscience? A dialogue. 2016. The Royal Society Publishing, 371, 1-10.
13. Di Paolo E.A., De Jaegher H.. The interactive brain hypothesis. Front. Hum. Neurosci. 2012. V. 6. P. 1-16.
14. Hari R., Sams M., Nummenmaa L., 2016. Attending and neglecting people: bridging neuroscience, psychology and sociology. Philosophical transactions royal society publishing, 371, 20150365.
15. Henrich J., Heine S.J., Norenzayan A., 2010. The weirdest people in the world. Behavioral and Brain Sciences, 33, 61-135.
16. Kitayama S. et al. Perceiving an object and its context in different cultures: A cultural look at new look // Psychological science. 2003. 14. 3. 201-206.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРАКТИВНОСТИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА У САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС С НАРУШЕНИЕМ АНДРОГЕНОВОГО СТАТУСА НА ПОКАЗАТЕЛИ ДЕПРЕССИВНОСТИ

Богданова С.А.

*ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», г. Донецк
bogdsvetlana@mail.ru*

Актуальными как теоретической, так и с практической стороны являются исследования, направленные на выявление взаимосвязи между аномальным функционированием гипофизарно-гонадной системы и склонностью к развитию когнитивно-аффективных патологий с учетом индивидуально-типологических особенностей организма. Доказано, что функциональная активность гипофизарно-гонадной системы тесно связана с активностью дофаминергической системы головного мозга [1, 2]. С другой стороны, известно, что андрогены и дофамин участвуют в развитии одних и тех же нервно-психических заболеваний [3]. Таким образом, особый интерес представляет изучение механизмов взаимного влияния андрогенов и дофаминергической системы на развитие ряда психоэмоциональных расстройств.

В связи с этим, целью данной работы являлось установление поведенческих коррелят влияния гиперактивности дофаминергической системы мозга у самцов белых крыс с нарушением андрогенового статуса на показатели поведения в тесте Порсолта с учетом индивидуально-типологических особенностей.

Эксперимент был выполнен с помощью стандартной методики – тест Порсолта на 60 белых половозрелых лабораторных крысах-самцах массой 180-210 г, содержащихся в виварии в стандартных условиях. С помощью теста Порсолта устанавливали уровень депрессивности (УД) по суммарному времени полной неподвижности (ВрИм) животных в течение 6 минут плавания. Кроме того, фиксировали суммарное время пассивного и активного плавания, суммарное количество актов замирания и их частоту во временных диапазонах: $t < 6$, $6 < t < 18$, $18 < t < 36$ и $t > 36$ секунд; по количеству фекальных болюсов судили об эмоциональности животных.

Дефицит андрогенов моделировали путем двусторонней гонадэктомии под эфирным наркозом по методике Я.Д. Киршенблат с соблюдением всех биоэтических норм.

Стимуляцию дофаминергической системы мозга крысы осуществляли путем введения мадопара (L-ДОФА) в течение 14 дней в/бр в дозе 50,0 мг/кг.

Статистический анализ результатов был выполнен в программе MS Excel и Statistika 6.0 с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

На основании тестирования животных в исходных условиях, они были разделены на три подгруппы с разным УД: 50% особей показала средний УД и по 25% высокий и низкий УД. У самцов с разным УД значения суммарного времени пассивного плавания и эмоциональности отличались незначительно, а по значениям суммарного количества актов замирания и частоте коротких замираний обнаружены достоверные отличия ($p < 0,05$). Учитывая, что экспериментальные животные с момента рождения содержались в одинаковых условиях и получали одинаковую пищу, проведенные эксперименты позволили сделать вывод, что такой психоэмоциональный показатель как уровень депрессивности является генетически детерминированным.

Установлено, что дефицит андрогенов оказал депрессогенный эффект на крыс с исходно низким и средним УД (повышение ВрИм в 4,39 и 1,62 раз соответственно, $p < 0,05$) и понизил депрессивность у самцов с высоким УД (снижение ВрИм в 1,49 раз, $p < 0,05$). Причем, обращает на себя внимание тот факт, что данные эффекты гонадэктомии произошли за счет изменения времени активного плавания, т.к. на пассивное плавание гипоандрогения влияния не оказала.

Последующее введение L-ДОФА скомпенсировало увеличение депрессивности у высоко- и среднедепрессивных крыс и углубило процесс снижения ВрИм у высокодепрессивных самцов. Подобный антидепрессантный эффект мадопара реализован за счет увеличения суммарного времени пассивного плавания. На активное плавание введение предшественника синтеза дофамина не повлияло.

Описанное выше увеличение депрессивности на фоне дисбаланса андрогенов у низкодепрессивных крыс и ее снижение у высокодепрессивных подтвердились и при анализе других

показателей поведения в тесте Порсолта – суммарного количества актов замирания Ним и частоты коротких (длительностью до 6 секунд) замираний. Направленность эффектов L-ДОФА на эти показатели у крыс данных подгрупп совпадала с описанными выше – численные их значения снижались ($p < 0,05$).

Установлено, что гонадэктомия привела к стимуляции эмоциональности самцов, независимо от исходного УД (в 2,13-3,70 раз, $p < 0,05$). Последующее введение мадопара привело к нормализации эмоциональности крыс. При чем, у средне- и высокодепрессивных самцов данный показатель достиг исходных значений.

Таким образом, можно говорить о том, что стимулирование дофаминергической системы с помощью введения предшественника синтеза дофамина мадопара компенсирует увеличение депрессивности, возникшее на фоне дисбаланса андрогенов у животных с исходно низким и высоким УД и нормализует показатели эмоциональности у всех животных, не зависимо от их индивидуально-типологических особенностей (т.е. исходного УД).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1) дефицит андрогенов оказывает депрессогенный эффект на исходно низко- и среднедепрессивных крыс и антидепрессивный – на высокодепрессивных самцов в тесте Порсолта;

2) гонадэктомия приводит к стимуляции эмоциональности самцов, независимо от исходного УД;

3) стимуляция дофаминергической системы мадопаром корректирует повышение депрессивности у низко- и среднедепрессивных крыс в тесте Порсолта, возникающее на фоне развития дефицита андрогенов. У высокодепрессивных в контроле крыс суммарное время неподвижности снижается еще в большей степени.

4) введение L-ДОФА нормализует эмоциональность животных не зависимо от их индивидуально-типологических особенностей.

Таким образом, при прогнозировании влияния L-ДОФА на психоэмоциональные показатели организма с дисбалансом андрогенов следует учитывать исходный уровень генетически обусловленной депрессивности и уровень половых гормонов.

Список цитируемой литературы

1. Богданова С.А. Изучение влияния блокирования D_2/D_3 -рецепторов дофаминергической системы на поведенческие характеристики самцов белых крыс с учетом индивидуально-типологических особенностей при дисбалансе андрогенов // Республиканский научный журнал «Вестник» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – Республика Казахстан. – 2015 – № 1(70). – С. 45-48.

2. Федотова Ю.О. Вовлечение D_2 -подтипа дофаминовых рецепторов и тревожное поведение овариоэктомизированных крыс // Пат. Физиол. Эксперимент. Терап. – 2008. – № 3. – С. 10-13.

3. Durdiakova J., Ostatnikova D., Celec P. Testosterone and its metabolites-modulators of brain functions // Acta Neurobiol. Exp. – 2011 – Vol. 71. – P. 434-454.

РОЛЬ РОДИТЕЛЬСКОГО ЭФФЕКТА В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У *DROSOPHILAMELANOGASTER* В УСЛОВИЯХ СЛАБОГО СТАТИЧЕСКОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Васильева С.А.¹, Никитина Е.А.^{1,2}, Медведева А.В.¹, Токмачева Е.В.¹, Савватеева-Попова Е.В.¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург

²Российский Государственный Педагогический Университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Swetlana.gorohowa@yandex.ru

Геномные болезни, или синдромы со множественными проявлениями, возникают спонтанно и непредсказуемо в результате протяженных делеций и дупликаций, генерируемых неравной рекомбинацией в хромосомных районах со специфической архитектурой. Одной из самых привлекательных моделей, позволяющих напрямую связать гены, головной мозг, поведение и когнитивные функции, считается синдром Уильямса. Этот синдром возникает в результате делеции протяженностью 1500 т.п.н. в районе 7q11.23. Эта делеция захватывает более 20 генов, а множественные проявления, обусловленные гемизиготностью этих генов, описываются триадой: 1) дефект зрительно-пространственного ориентирования; 2) вербально-лингвистический дефект; 3) гиперсоциализация. Делеция минимальной протяженности приводит к гемизиготности гена *limk1*, отвечающего за когнитивную патологию. Поскольку когнитивная патология сглаживается с возрастом, изначальная убежденность в исключительной роли генов, напрямую определяющих морфологию мозга и поведение, сменилась представлениями о пластичности мозга и необходимости поиска эпигенетических факторов, влияющих на его развитие и функции, преломляемые в меняющемся поведении [1]. Пластичность генома обеспечивается архитектурой конкретных локусов ядра и локализацией транскрипционного аппарата. При этом приоритетным является организация хроматина. Конформационная организация пространства ядра, хромосом, генов является фактором лабильности, определяющим процессы детерминации, дифференцировки и адаптации, в том числе высшей формы — обучения и памяти. Считается, что 3D архитектура хроматина имеет решающее значение в интеллектуальных и нейропсихиатрических заболеваниях. Таким образом, эпигенетическая составляющая является пока недооцененным источником психомоторных расстройств и нейронного разнообразия [2]. В связи с этим особое значение приобретает изучение роли генетических и эпигенетических факторов в формировании пространственной структуры ядра.

Удобной моделью для сопряжения организации генетического аппарата и физиологических последствий являются мутации с известным биохимическим проявлением, в частности, по гену *limk1* – *agnostic*. LIMK1 - ключевой фермент ремоделирования актина. Мутант *agn^{ts3}* дрозофилы является удобной моделью для изучения роли LIMK1 в связи с особенностями обучения и памяти. Мутация *agn^{ts3}* локализована в пределах района 11B X-хромосомы дрозофилы, который содержит ген CG1848 для LIM-киназы 1, ключевого фермента ремоделирования актина, нарушает оборонительное ольфакторное обучение, а также обучение и память при условно-рефлекторном подавлении ухаживания у самцов.

На развитие заболеваний, помимо индивидуальных особенностей генома, ключевое влияние оказывают стрессорные факторы внешней среды. В настоящее время социальную значимость обретает такая область знания, как магнитобиология. Магнитобиология рассматривает явления, которые сопровождают взаимодействие постоянных и переменных магнитных полей с биологическими системами на различных уровнях организации (молекулярном, клеточном, организменном). Нахождение в искаженном геомагнитном поле или в условиях ослабления естественного магнитного поля может приводить к вредным для здоровья эффектам. Магнитное поле (МП) Земли обладает огромной проникающей способностью во все биологические системы; именно в этом поле происходит генезис всех биологических объектов. Вот почему вопросы, связанные с обучением и памятью в слабом статическом магнитном поле (ССМП) особенно актуальны [3].

В последнее время особое значение придается родительскому происхождению геномов, которое необходимо учитывать для построения прогностических моделей в предиктивной медицине. Нами предпринято изучение роли гена *limk1* в родительском эффекте при обучении и формировании памяти. Оценку способности к обучению и формированию среднесрочной памяти проводили с использованием методики условно-рефлекторного подавления ухаживания. При исследовании влияния ССМП на

обучение и память у *Drosophila melanogaster* были использованы реципрокные гибриды Canton-S×agn^{ts3}; agn^{ts3}×Canton-S; Berlin×agn^{ts3}; agn^{ts3}×Berlin. Для получения реципрокных гибридов были использованы линии дикого типа Canton-S и Berlin, а также линия agn^{ts3}, несущая температуро-чувствительную (ts) мутацию по гену *limk1*. Выявлено нарушение формирования среднесрочной памяти в случае действия ССМП у линий дикого типа Canton-S и Berlin [4]. Напротив, у мутанта agn^{ts3} обучение и память восстанавливаются. При изучении обучения и памяти у реципрокных гибридов оказалось, что формирование памятного следа демонстрирует патерно-доминанное наследование.

Список цитируемой литературы:

- [1] Никитина Е.А., Медведева А.В., Захаров Г.А., Савватеева-Попова Е.В. Синдром Уильямса как модель изучения пути гены – мозг – когнитивные функции: генетика и эпигенетика // *Acta Naturae*. 2014. Т. 6. № 1 (20). С. 9 – 23.
- [2] Савватеева-Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике // *Генетика*. 2015. Т. 51. № 5. С. 613 – 624.
- [3] Бучаченко А.Л. Магнитно-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине // *Успехи химии*. 2014. Т. 83. С. 1 – 12.
- [4] Васильева С.А., Никитина Е.А., Медведева А.В., Токмачева Е.В., Савватеева-Попова Е.В. Когнитивные нарушения у *Drosophila melanogaster*: влияние гена *limk1* // Материалы Всероссийской молодежной конференции с международным участием "Современные аспекты интегративной физиологии", 9-11 октября 2018 г. Санкт-Петербург. – С. 29 – 30.

ТРЕВОЖНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Волкова А.А., Комольцев И.Г.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук
e-mail: kitemmman@gmail.com*

В отдалённом периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) более чем у половины пациентов развиваются эмоциональные и когнитивные нарушения, наблюдаются циклы сон-бодрствование, а у 10-20% - посттравматическая эпилепсия (ПТЭ). Их патогенез тесно связан: тревожные состояния являются фактором риска ПТЭ в клинике, и наоборот, у пациентов с эпилепсией чаще выявляются тревожно-депрессивные расстройства [1]. Кроме того, нарушения сна у пациентов с ЧМТ, и с эпилепсией, и с тревожным расстройством носят аналогичный характер. Однако, выявить взаимосвязь эпилептиформной активности (ЭА) и появления тревожно-депрессивного синдрома до развития развёрнутых судорожных приступов у людей крайне сложно – пациенты редко обращаются за помощью до первого приступа, а при лечении тревожности и депрессии редко учитывается факт ЧМТ в анамнезе. Попытки установить взаимосвязь ЭА и тревожности в эксперименте в позднем периоде ЧМТ привели к противоречивым результатам [2]. Целью данной работы является поиск признаков тревожного поведения у крыс в раннем посттравматическом периоде и их взаимосвязи с ЭА и изменениями цикла сон-бодрствование.

Работа выполнена на 15 взрослых самцах крыс линии Sprague-Dawley, разделенных на две группы: крысы с ЧМТ (n=10) и ложнооперированные крысы (ЛО, n=5). Круглосуточную регистрацию видео и электрокортикограммы (ЭКоГ) проводили в течение 7 суток до и 7 суток после ЧМТ. Анализ записей проводили в фоне, на 1 и 6 сутки после ЧМТ или ЛО. Травму моделировали при помощи латерального гидродинамического удара силой 3.4 атм в область сенсомоторной коры. Для выявления тревожного поведения [3] использовали тесты темно-светлая камера (ТСК) и приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ), проводимые до вживления электродов и в остром периоде ЧМТ, после чего крыс выводили из эксперимента. Сравнение между группами проводили по критерию Манна-Уитни, между временными точками - по критерию Вилкоксона. Все приведённые ниже различия групп достоверны ($p < 0.05$).

У крыс после ЧМТ наблюдали изменение архитектуры сна: на первые сутки после ЧМТ доля REM-сна снизилась, а NREM-сна – увеличилась в сравнении с группой ЛО и собственными характеристиками в фоне. На шестые сутки отмечали восстановление доли NREM-сна до фоновых показателей, в то время как доля REM-сна оставалась сниженной. Число бифронтальных эпилептиформных разрядов, частотой около 7 Гц, у 50% крыс после ЧМТ возрастает в 20 раз через неделю после ЧМТ по сравнению с фоновыми показателями. Подобные изменения отсутствовали у оставшихся крыс после ЧМТ и у крыс группы ЛО. Далее, по результатам электрофизиологической части работы крысы с ЧМТ были разделены на две группы: с ЭА (n=5) и без ЭА (n=5). В группе крыс с ЭА разряды сопровождалась замираниями. Кроме того, выявлены поведенческие различия у крыс с увеличением числа ЭА после ЧМТ и без увеличения ЭА: после ЧМТ число выглядываний из темной камеры и число сидений у отверстия ТСК, как и время выбора рукава в тесте ПКЛ, были значимо выше у крыс с ЭА в сравнении с таковыми у крыс без ЭА и крыс группы ЛО, а также в сравнении с показателями в фоне. У крыс группы ЧМТ без ЭА признаков тревожного поведения после ЧМТ не выявили.

Таким образом, ЧМТ приводит к появлению признаков тревожности у крыс, сопровождающихся возникновением ЭА, что показано нами впервые. Замирания во время ЭА могут соответствовать фокальным приступам с нарушением сознания у людей. Характер выявленных нарушений сна у крыс с ЧМТ соответствует таковым у пациентов с ЧМТ и тревожными расстройствами. Тревожное поведение может являться фактором риска развития ПТЭ в эксперименте и иметь с ней общие механизмы уже в остром периоде ЧМТ.

Поддержано грантом РФФИ № 16-04-00855

Список цитируемой литературы:

1. Hesdorffer DC et.al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association // Ann Neurol 2012; 72, p. 184–91

2. Pitkänen A et. al. Epilepsy After Traumatic Brain Injury // Model of Seizures Epilepsy, Elsevier; 2017, p. 661–81
3. Bailey KR et.al. Anxiety-Related Behaviors in Mice // CRC Press, Taylor & Francis; 2009

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ НА КЛЕТОЧНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ В КУЛЬТУРЕ ТКАНИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Заломаева Е.С.^{1,2}, Иванова П.А.^{1,2}, Никитина Е.А.^{1,2}, Чалисова Н.И.¹

¹*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург*

²*Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, СанктПетербург
адрес электронной почты: Zalomaeva.E@yandex.ru*

Одной из функций биорегуляторных пептидов является осуществление воздействия на репаративные процессы в тканях организма за счет стимуляции клеточной пролиферации или ее торможения при процессах апоптоза. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии разработаны методы получения препаратов на основе экстрактов из различных тканей телят. Для получения синтетических пептидов был применен новый методический подход. После аминокислотного анализа комплекса полипептидных фракций коры головного мозга половозрелых крыс отбирали аминокислоты, присутствующие в соответствующих препаратах в наибольшем количестве и синтезировали аналоги комплексных пептидов. Были синтезированы тетрапептид К-4 и трипептид К-3 [1]. Одним из наиболее адекватных скрининговых методов исследования биологически активных веществ является их тестирование в органотипической культуре ткани, в которой сохраняется иерархическая соподчиненность клеточных популяций на фоне отсутствия нервных и гуморальных влияний, действующих в целостном организме. Изменение количества клеток в зоне роста, по сравнению с контролем, может служить критерием первичной оценки биологической активности веществ [2]. Целью настоящей работы явилось скрининговое исследование действия синтезированных олигопептидов на развитие органотипической культуры коры головного мозга молодых половозрелых 3-4 месячных крыс с массой тела 200-250г и старых 18-ти месячных крыс с массой тела 350-400г. Работа проведена на крысах линии Вистар из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России. Фрагменты коры головного мозга величиной около 1 мм³ помещали в чашки Петри с полилизиновым покрытием дна. Работу проводили в стерильном ламинаре с потоком воздуха. Для обеспечения жизнедеятельности клеток в чашки Петри наливали питательную среду (состав: 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 5% фетальной сыворотки быка, 0,6% глюкозы, 100ед/мл гентамицина). Олигопептиды были добавлены в чашки Петри в концентрациях от 0,01нг/мл до 10 нг/мл. Трое суток чашки Петри с эксплантатами находились в термостате с подачей 5%CO₂ при температуре 37оС. Затем при помощи фазово-контрастного микроскопа рассчитывали индекс площади (ИП) эксплантатов как отношение площади всего эксплантата (вместе с зоной роста, представленной мигрирующими нейронами и пролиферирующими глиоцитами) к площади центральной зоны. ИП эксплантатов, в питательную среду которых были добавлены пептиды, сравнивали с ИП контрольных эксплантатов. Значения ИП выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100 % [3]. Всего было исследовано 700 эксплантатов. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica. v10.0. Сравнение независимых выборок осуществляли при помощи Критерия Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным вероятности не менее 95% ($p \leq 0,05$). При раститровке каждого из пептидов в концентрациях 0,01нг/мл, 0,05нг/мл, 0,1нг/мл, 0,5нг/мл, 1нг/мл, нг/мл, 5нг/мл и 10нг/мл было выявлено, что эффективные концентрации, дающие максимальный эффект стимуляции зоны роста эксплантатов, составляют 0,05-0,1 нг/мл, т.е. находятся в диапазоне пикограммовых концентраций, что согласуется с современными представлениями о действии ультрамалых доз на клеточном уровне. При добавлении эффективных концентраций тетрапептида К-4 в культуральную среду выявлено статистически достоверное стимулирующее влияние на развитие тканей коры головного мозга как молодых, так и старых крыс. При этом в эксплантатах коры головного мозга молодых крыс ИП увеличивался на $28 \pm 0,5\%$ ($n=22$, $p < 0,05$), по сравнению с контрольными эксплантатами ($n=23$), а в эксплантатах коры головного мозга старых крыс ИП увеличивался на $23 \pm 0,8\%$ ($n=22$, $p < 0,05$), по сравнению с контрольными эксплантатами ($n=21$). При добавлении трипептида К-3 ИП эксплантатов коры головного мозга молодых крыс увеличивался на $24 \pm 0,6\%$ ($n=21$, $p < 0,05$), по сравнению с контрольными эксплантатами ($n=25$), а ИП эксплантатов коры головного мозга старых крыс увеличивался на $20 \pm 0,3\%$ ($n=22$, $p < 0,05$), по сравнению с контрольными

эксплантатами (n=24). Таким образом, выявлено достоверное стимулирующее клеточную миграцию и пролиферацию действие олигопептидов в культуре ткани коры головного мозга, которое было несколько выше в эксплантатах молодых крыс. Можно полагать, что клеточно-молекулярные механизмы пластичности в нервной системе могут включать в себя стимулирующие пролиферацию влияния данных олигопептидов. Изменение клеточной пролиферации может быть связано с нарушениями работы сигнальных путей в клетке, которые регулируют экспрессию генов не только посредством активации эффекторных молекул, но и воздействуя на генетический аппарат. Возможно, этим объясняется согласованность биохимических каскадов в процессах адаптации в ответ на стрессорные воздействия [4], сопровождающие эти процессы. Полученные в экспериментах данные создают базу для целенаправленного использования исследованных олигопептидов при синтезе новых препаратов, применяющихся в качестве лекарственных средств при нейродегенеративных заболеваниях и другой, ассоциированной с возрастом, патологии центральной нервной системы.

Список цитируемой литературы:

1. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция старения: 35-летний опыт исследований // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – № 7. – С. 108-113.
2. Чалисова Н.И., Концевая Е.А., Линькова Н.С., Проняева В.Е., Червякова Н.А., Умнов Р.С., Бенберин В.В., Хавинсон В.Х. Биологическая активность аминокислот в органотипических культурах тканей // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2013. – № 2. – С. 116-120.
3. Смирнов А.В., Чалисова Н.И., Рыжак Г.А., Концевая Е.А. Влияние кодируемых аминокислот на развитие органотипической культуры тканей разного генеза молодых и старых крыс // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. № 3. – С. 447-452.
4. Никитина Е.А., Медведева А.В., Долгая Ю.Ф., Корочкин Л.И., Павлова Г.В., Савватеева-Попова Е.В. Участие GDNF, LIMK1 и белков теплового шока в формировании процессов обучения и памяти у дрозофилы // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2012. Т.48. № 6. – С. 588–596.

ВОСПРИЯТИЕ ЛИЦЕВЫХ ЭМОЦИЙ ДЕВУШКАМИ С ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ И С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ПАНИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ. АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Карпова В.Ю., Герасименко Н.Ю., Кушнир А.Б.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
karpovaleriya@gmail.com*

В современной жизни значительное увеличение информационной нагрузки и снижение доли физического труда приводят к резкому нарастанию у молодежи психогенных заболеваний, в том числе психовегетативных расстройств (ПВР). Ведущим проявлением ПВР может быть неврастения, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, сопровождающееся повторяющимися паническими атаками (ПА), которые не ограничиваются определенной ситуацией или обстоятельствами и поэтому непредсказуемы. ПА представляют собой необъяснимые, мучительные приступы страха и тревоги в сочетании с различными вегетативными симптомами, приводящие к выраженной социальной дезадаптации, снижению качества жизни. Согласно литературе, эти состояния характеризуются смещением внимания к внешним стимулам, сигнализирующим о потенциальной угрозе, что находит отражение в параметрах корковых потенциалов (Reutter et al., 2017), но такие сведения единичны.

В настоящей работе мы исследовали поведенческие характеристики и зрительные вызванные потенциалы (ВП) в задаче распознавания лиц с различными эмоциональными выражениями: сообщающими об опасности (гнев и страх), положительными (радость) и эмоционально нейтральными у молодых девушек с манифестными проявлениями ПА (студентки РНИМУ им. Н.И. Пирогова, $n=13$; $19,9 \pm 0,6$ лет). Контрольная группа - здоровые девушки ($n=14$; $21,5 \pm 0,5$ лет). С помощью опросника Спилбергера оценивали уровень ситуативной и личностной тревожности.

Стимулами являлись лица из базы "Radboud Faces Database" Университета Неймегена (Langner et al., 2010). Длительность стимула 100 мс, размер 8 угловых градусов по горизонтали на 13 угловых градусов по вертикали. Предъявление стимулов, регистрацию точности и времени реакции (ВР) проводили с помощью программы E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., USA). ЭЭГ регистрировали на 128-канальном электроэнцефалографе (Electrical Geodesics Inc., USA). В индивидуальных усредненных ВП при правильных ответах в кластерах затылочных, теменных, височных отведений измеряли амплитуду компонентов P100, N150 и P200, а во фронтальных отведениях - среднюю амплитуду поздней негативности (LN) во временном окне 350-600 мс после стимула с шагом 50 мс. При статистической обработке использовали дисперсионный анализ ANOVA с факторами Группа, Эмоция и Полушарие а также Т-критерий Стьюдента. Post-hoc анализ проведен по критерию Neuman-Keuls с учетом поправки на множественные сравнения.

Группа с ПА отличалась от здоровых испытуемых более высокой личностной тревожностью ($41,9 \pm 2,6$ vs $53,8 \pm 3,9$; $p=0,016$, Т-критерий), ситуативная тревожность не различалась ($37,3 \pm 2,4$ vs $35,1 \pm 3,9$). Для ВР выявлен значимый эффект Группы ($F_{1,24}=7,13$; $p=0,01$) и взаимодействие Группа $\times$ Эмоция ($F_{3,72}=3,08$; $p=0,03$). Группа ПА отличалась от контроля более высокими значениями ВР. Внутригрупповые сопоставления показали, что при ПА ВР на отрицательные эмоции больше, чем на положительные и эмоционально-нейтральные состояния ($0,0001 < p < 0,02$) что не наблюдали в группе контроля.

В затылочном кластере анализ амплитуды компонентов ВП показал для ранней позитивности P100 значимый эффект Группы ($F_{1,25}=8,017$; $p=0,01$), что проявлялось в более высокой амплитуде P100 в группе ПА по сравнению с контролем (Рис.1). В левом полушарии негативные эмоции (гнев и страх) вызывали большие межгрупповые различия по сравнению с различиями для радости и эмоционально-нейтрального выражения ($0,003 < p < 0,01$). Для амплитуды компонента N150 межгрупповые различия не обнаружены. Для P300 выявлен значимый эффект Группы ($F_{1,24}=5,87$; $p=0,02$), что проявлялось в его большей амплитуде в группе ПА (рис. 1). В группе ПА выявлен эффект Эмоций ($F_{3,36}=3,54$; $p=0,02$) и взаимодействие Эмоция $\times$ Полушарие ($F_{3,36}=4,84$; $p=0,006$). По результатам post-hoc сопоставлений в

правом полушарии амплитуда P300 для гнева больше, чем для остальных эмоций ($0.02 < p < 0.05$), а в левом полушарии - для гнева по сравнению с нейтральной мимикой ($p = 0.01$).

В височном кластере для амплитуды P200 показаны эффект Группы ($F_{1,24} = 6.43$; $p = 0.02$) и взаимодействие Эмоция $\times$ Полушарие $\times$ Группа ($F_{3,72} = 3.89$; $p = 0.02$). Амплитуда P200 выше в группе ПА (Рис.1). У девушек с ПА выявлено взаимодействие Эмоция $\times$ Полушарие ($F_{3,36} = 5.78$; $p = 0.01$); в правом полушарии испуганные и нейтральные лицевые выражения вызывали большую амплитуду P200 по сравнению с гневными и радостными ($0.01 < p < 0.05$).

В лобном кластере значимый эффект Группы показан для N200 ($F_{1,25} = 4.35$; $p = 0.05$) и P300 ($F_{1,25} = 6.43$; $p = 0.018$), что проявлялось в большей амплитуде N200 и негативации P300 в группе ПА по сравнению с контролем (рис. 1). Показаны межгрупповые различия для поздней негативности LN. Средняя амплитуда в интервале 350-450 мс выше в группе ПА по сравнению со здоровым контролем, эффект Группы значим ($F_{1,23} = 5.29$; $p = 0.03$). В обеих группах амплитуда LN в этом интервале зависела от эмоции. В группе ПА в правом полушарии она выше для гнева по сравнению с радостью и нейтральной мимикой ($p = 0.06$), в группе здоровых испытуемых амплитуда LN для гнева выше, чем для нейтральной мимики ($p = 0.023$).

Таким образом, в работе показано, что девушки, проявляющие признаки панических расстройств, отличаются от своих здоровых сверстниц по ряду показателей психоэмоциональной реактивности. Они имеют более высокий уровень личностной тревоги, демонстрируют увеличение времени реакции при опознании лицевой экспрессии, сигнализирующей об опасности. Электроэнцефалографические показатели указывают на смещение внимания к лицевым стимулам, сигнализирующим о потенциальной угрозе, что находит отражение в усилении переработки этой информации как на стадии ее первичного анализа в затылочных областях коры, так и на более поздних когнитивных этапах в переднеассоциативных отделах коры. Полученные данные соответствуют гипотезе ранней гиперчувствительности к социальным стимулам и представлениям о повышенной бдительности высокотревожных личностей к социально значимым сигналам (Cao et al., 2017).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №16-06-00945-ОГН.

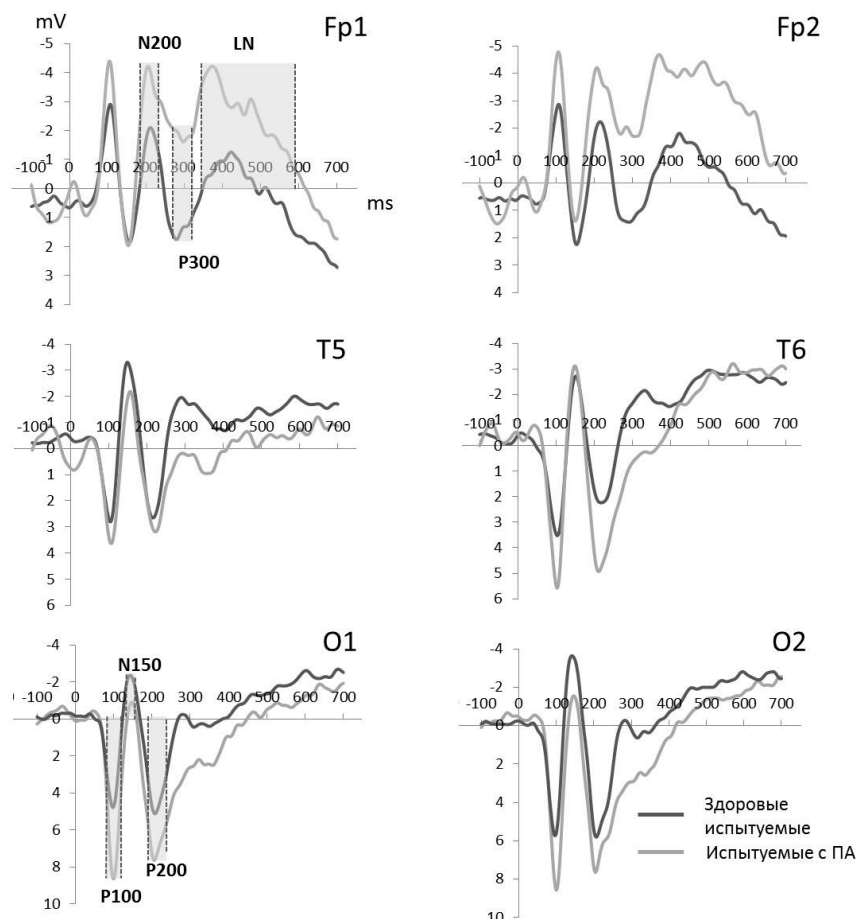


Рис.1. ВП на лицевое выражение гнева в полюсных лобных (Fp1/Fp2), височных (T5/T6) и затылочных (O1/O2) отведениях двух полушарий у девушек с ПА и здорового контроля.

1. Langner O., Dotsch R., Bijlstra G., Wigboldus D.H.J., Hawk S.T., van Knippenberg A. 2010. Presentation and validation of the Radboud Faces Database. *Cogn. Emot.* 24(8), 1377—1388.
2. Reutter M., Hewig J., Wieser M.J., Osinsky R. 2017. The N2pc component reliably captures attentional bias in social Anxiety. *Psychophysiology*. 54(4), 519 – 527.
3. Jianqin Cao¹, Quanying Liu^{2,3}, Yang Li¹, Jun Yang¹, Ruolei Gu^{4,5}, Jin Liang^{4,5}, Yanyan Qi^{4,5}, Haiyan Wu^{4,5} and Xun Liu. Cognitive behavioural therapy attenuates the enhanced early facial stimuli processing in social anxiety disorders: an ERP investigation. *Behav Brain Funct* (2017) 13:12.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ, С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ.

Куликов А.А.^{1,2}, Нурғалиев Т.И.^{1,2}, Никитина Л.С.¹, Горбачёва Е.Л.¹

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

²*Санкт-Петербургский государственный университет*

адрес электронной почты: alekskulikova95@gmail.com

Эпилепсия является распространенным расстройством головного мозга, которое характеризуется стойкой склонностью к возникновению эпилептических припадков, нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (Elger, 2002). В связи с гетерогенностью данного заболевания, изучение молекулярных механизмов патогенеза различных типов эпилепсии, в том числе рефлекторной, в настоящее время является одной из актуальных задач медико-биологических исследований. Аудиогенная эпилепсия является частным случаем рефлекторной эпилепсии (Dewhurst et al., 2015). Для данного типа эпилепсии характерно наличие стимула (акустический, визуальный), способствующего развитию эпилептиформного припадков (Ross, Coleman, 2000). Крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) являются широкоизвестной генетической моделью рефлекторной аудиогенной эпилепсии. Линия крыс КМ стала результатом селекции и близкородственного скрещивания крыс линии Вистар, демонстрирующих судорожные припадки при звуковой стимуляции (Полетаева и др., 2017).

Известно, что наряду с нейромедиаторными системами, эндокринная система, в частности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная, может быть вовлечена в регуляцию формирования судорожной готовности и реализацию судорожной активности (Clynen et al., 2014). На различных моделях эпилепсии было продемонстрировано, что гормоны гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы могут оказывать разнонаправленное действие на судорожный припадок (Clynen et al., 2014). Кортиколиберин и кортикостерон преимущественно демонстрируют просудорожные эффекты (Maguire, Salpekar, 2013). В то время как АКТГ, напротив, противосудорожные (Jaseja et al., 2012). Таким образом в настоящее время представляется интересным провести оценку зависимости активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы от предрасположенности к аудиогенной эпилепсии.

В эксперименте были использованы интактные половозрелые самцы крыс линии Вистар и линии КМ. Для проведения морфологического исследования было взято по 5 животных в каждой группе; для биохимического исследования – по 10 животных. Функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы оценивали на основании следующих параметров: содержания кортиколиберин-иммунореактивного вещества в мелкоклеточной части паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса и в наружной зоне срединного возвышения, содержания проопиомеланокортина (ПОМК) и адренкортиктропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза, которое оценивали с помощью вестерн-блот анализа, а также на основании определения концентрации АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. ГАМК-ергическую иннервацию гипоталамуса оценивали на основании содержания GAD67-иммунореактивного вещества в волокнах, иннервирующих нейроны мелкоклеточной части ПВЯ. Содержание белка SNARE-комплекса SNAP25, участвующего в экзоцитозе секреторных гранул, а также содержание фосфо-CREB, вовлеченного в регуляцию транскрипции ПОМК, в передней доле гипофиза оценивали с помощью вестерн-блот анализа и иммуногистохимического метода соответственно.

Мы показали, что у крыс линии КМ, по сравнению с крысами линии Вистар, плотность GAD67-иммунопозитивных волокон, иннервирующих нейроны мелкоклеточной части ПВЯ гипоталамуса была повышена, что сопровождалось пониженным содержанием кортиколиберина в телах и в отростках нейронов ПВЯ гипоталамуса. Совокупность полученных данных указывает на пониженную активность центрального звена гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс линии КМ, по сравнению с крысами линии Вистар, вызванную повышением тормозного влияния ГАМК на кортиколиберинергические нейроны. При этом в передней доле гипофиза у крыс линии КМ, по сравнению с крысами линии Вистар, было выявлено повышенное содержание активной формы транскрипционного фактора CREB, что было сопряжено с повышенным содержанием ПОМК и АКТГ.

Содержание SNAP25 в аденогипофизе крыс линии КМ также было достоверно выше, чем у крыс линии Вистар. Таким образом полученные данные свидетельствуют о существовании нарушений в регуляции центрального звена (передняя доля гипофиза) гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс линии КМ, которые затрагивают как механизмы транскрипции, так и механизмы секреции. Однако мы не выявили различий в концентрации АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови у крыс линии КМ и линии Вистар.

В целом, на основании полученных данных можно заключить, что для крыс линии КМ, генетически предрасположенных к судорожным припадкам, характерны нарушения во взаимодействии центральных звеньев гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, при том, что базальный уровень гормонов аденогипофиза и надпочечников в крови у крыс линии КМ и линии Вистар не отличается. По-видимому, показанные нарушения во взаимодействии гипоталамуса и гипофиза являются одним из возможных механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства концентрации гормонов в крови у крыс линии КМ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-34-00882). Спектрофотометрические исследования выполнены на базе ЦКП ИЭФБ РАН.

Список цитируемой литературы:

1. Clynen E., Swijsen A., Raijmakers M., Hoogland G., Rigo J.-M. Neuropeptides as targets for the development of anticonvulsant drugs // *Molecular neurobiology*. 2014. Vol. 50 (2). P. 626-646.
2. Dewhurst E., Novakova B., Reuber M. A prospective service evaluation of acceptance and commitment therapy for patients with refractory epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 46. P. 234-241.
3. Elger C.E. Epilepsy: disease and model to study human brain function // *Brain pathology*. 2002. Vol. 12 (2). P. 193-198.
4. Jaseja H., Jaseja B., Badaya S., Tonpay P. Superior therapeutic efficacy of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in infantile spasms: emerging evidence // *Epilepsy & Behavior*. 2012. Vol. 25 (2). P. 250.
5. Maguire J., Salpekar J.A. Stress, seizures, and hypothalamic–pituitary–adrenal axis targets for the treatment of epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2013. Vol. 26 (3). P. 352-362.
6. Ross K., Coleman J. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000. Vol. 24 (6). P. 639-653.
7. Полетаева И., Костына З., Сурина Н., Федотова И., Зорина З. Генетическая линия крыс Крушинского-Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017. Vol. 21 (4). P. 427-434.

НОЧНАЯ ДИНАМИКА ТЕМПЕРАТУРЫ У ПОДРОСТКОВ 12-13 ЛЕТ В ТЕЧЕНИЕ СЕМИДНЕВНОГО ПОХОДА В ГОРЫ

Нарбут А.М.^{1,2}

¹*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*

²*ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН*

Терморегуляция - один из важнейших механизмов, который обеспечивает функционирование организма в существующих условиях. Температура (Т) тела является одним из интегративных показателей общего состояния организма, в том числе, его энергетического обмена, вегетативных особенностей и функционирования нейроэндокринной системы [1].

Задачей исследования было выявить влияние длительных физических нагрузок на ночную динамику температуры кожи у подростков 12-13 лет во время семидневного похода в горы. Динамические изменения термовегетативной функции подростков 12-13 лет (8 мальчиков и 2 девочки) оценивали по ежедневным суммарным и индивидуальным показателям среднего ночного уровня и амплитуды Т. Для характеристики ЦРТ у детей в режиме высоких нагрузок в дневное время был использован метод измерения температуры: «Термохрон iButton». Этот метод применяют к объектам с постоянной или периодически меняющейся Т. Он дает возможность провести мониторинг Т с любым заданным интервалом тестирования [2].

Температуру измеряли (в градусах С) на верхней трети плеча с помощью таблетки-термометра. Измерения проводились с 10-минутными интервалами на протяжении 24 часов. Мониторинг температуры тела проводился на протяжении 8 дней и 7 ночей по маршруту п. Яровая – Большая Азишская пещера. Общий километраж похода – 73 км. Считывание полученных результатов с термометра- таблетки осуществляли через специальное крепежное приспособление к компьютеру и с применением специальной программы для «Термохрона». Были построены индивидуальные графики, рассчитан средний уровень (мезор), амплитуда (разница максимум – минимум) циркадианных колебаний, нарастания (максимум делить на минимум) и выявлено время фазы максимума (время акрофазы).

Был проведен хронобиологический анализ ночной Т тела подростков в дни в максимальной, средней и минимальной нагрузкой. Для расчетов в качестве дня с минимальной нагрузкой был выбран 6 день, средней – 2 день, максимальной – 5 день. Анализировались данные, полученные в период с 22.30 до 6.10 утра каждой из 7 ночей. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0. Так как было выявлено, что распределение данных нормальному закону не соответствует, то для определения статистической значимости различий были выбраны непараметрические методы, в частности критерий Вилкоксона для парных сравнений (Wilcoxon matched pairs test).

Анализ ночных графиков по мезору (Рис 1.) и амплитуде (Рис 2.) показал увеличение температуры в сутки с максимальной нагрузкой. Также показатель средней температуры был максимален в 1 день, когда подростки начинали поход (Рис 1.).

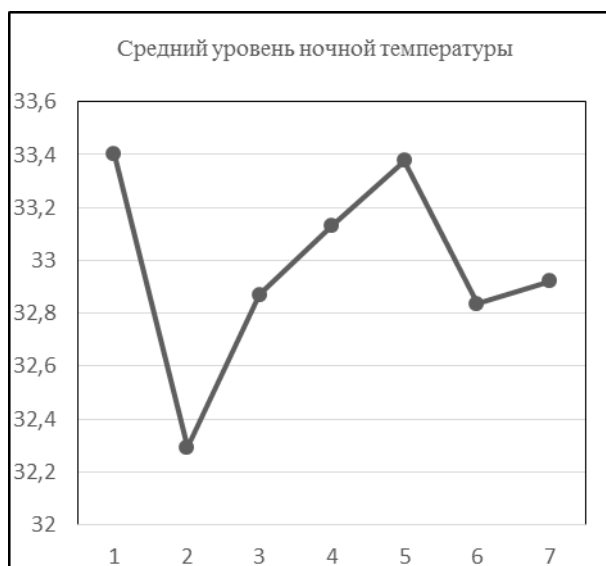


Рисунок 1. Общий ночной мезор

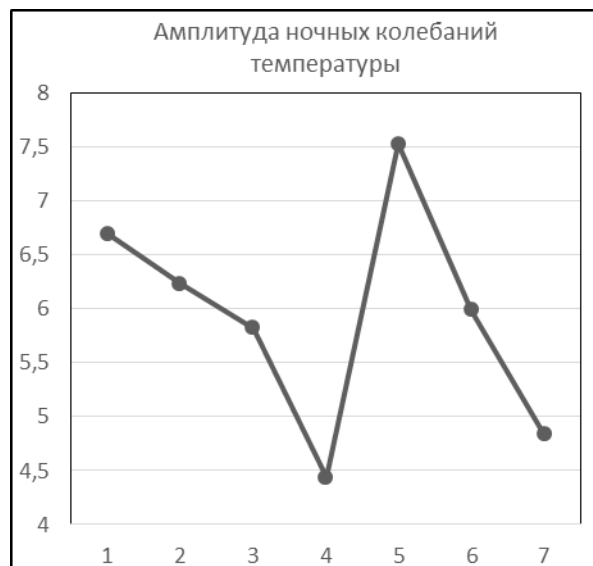


Рисунок 2. Общая ночная амплитуда

Показано, что особенности ночной динамики температуры позволяют оценить индивидуальные адаптационные возможности организма подростков к физическим нагрузкам. Увеличение амплитуды и среднего показателя температуры является показателем адаптации организма подростков к высоким нагрузкам.

Список цитируемой литературы:

1. Колесов А.Д., Орлова Н.И., Пронина Т.С., Сонькин В.Д. Физическое развитие и биоритмологические характеристики подростков 12-13 лет, занимающихся спортивным плаванием//Новые исследования, 2015. - № 4. – С.117-126.
2. Пронина Т.С., Орлова Н.И., Рыбаков В.П. Циркадианный ритм температуры кожи у детей в период полового созревания//Физиология человека. 2015. Т.41. № 2. С. 74-84.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ МЕМАНТИНА НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ

Огиенко Н.А.

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва
esperanza@mail.ru*

Целью данной работы было изучение влияния мемантина на ряд признаков поведения у мышей линий: БМи ММ (полученных путем селекции на большой и малый вес мозга, соответственно), а также у мышей линии 101/НУ, имеющих ряд нейробиологических особенностей. Мемантин является антагонистом NMDA-рецепторов, обладает нейропротекторным действием и используется, как одно из средств терапии болезни Альцгеймера. Это делает актуальным исследование его эффектов на генетических моделях.

Мемантин вводили животным осуществлялось ежедневно, внутривентрикулярно, в дозе 5 мг/кг, в течение 6 недель (линия 101 НУ) и 7 недель (линии БМ и ММ).

Для оценки различных показателей поведения были использованы следующие тесты: (1) темно-светлая камера; (2) спонтанное чередование в Т-лабиринте; (3) реакция «копания»; (4) тест на гипонеофагию; (5) тест «закапывание шариков»; (6) тест на поиск входа в укрытие; (7) «открытое поле»; (8) тест на новизну -распознавание предмета в закрытом крестообразном лабиринте; (9) тест на экстраполяцию направления движения стимула, исчезнувшего из поля зрения.

Эксперименты показали межлинейные различия во влиянии этого препарата. У животных линии БМ (селекция на большой относительный вес мозга) эффектов мемантина в проведенных тестах выявлено не было. У мышей линии ММ (селекция на малый вес мозга), мемантин способствовал подавлению реакции избегания ярко освещенного пространства в темно-светлой камере (т.е. пугающей обстановки), вызывал снижение исследовательской активности в Т-лабиринте, и активности по закапыванию постороннего предмета (шарика). У мышей линии 101НУ, получавших мемантин, наблюдалась сниженная активность в тесте на обследование предмета и практически отсутствовала реакция копания, по сравнению с контрольной группой животных.

На основании проведенного исследования, можно сделать вывод, что блокада NMDA-рецепторов (действие мемантина) влияет на проявления видоспецифического поведения (в частности, оборонительного), но выраженность его эффекта зависит от генотипа, поскольку у мышей линии БМ его эффекта в использованных тестах выявлено не было.

Работа поддержана РФФИ, грант №16-04-01169 и Госпрограммой НААН-А16-11602166005-1

ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛЕЙ МЕСТА В НОВОЙ ОБСТАНОВКЕ: СОВМЕСТНЫЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНИЯ И НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ

В. П. Сотсков^{1,2}, В. В. Плюснин^{2,3}, А. Б. Тяглик¹, Д. В. Константинов², О.А. Ивлева¹, К. В. Анохин^{1,3,4}

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва

²Московский физико-технический институт, Долгопрудный

³НИЦ «Курчатовский институт», Москва

⁴НИИ Нормальной физиологии им. П. К. Анохина, Москва

При попадании в новую обстановку в мозге животных формируется нейронная репрезентация пространства, которая обеспечивается группами пространственно специализированных нейронов. Однако, динамика возникновения таких специализаций во многих аспектах остаётся не изученной. С развитием методов прижизненной визуализации активности нейронов, в особенности, минископной регистрации, стало возможным отслеживать большие популяции нейронов свободно движущихся животных. В данной работе нами были проведены прямые измерения нейронной активности, сопоставленные с анализом поведения бодрствующих подвижных животных в ходе исследования ими новой обстановки.

Для этого нами был использован оптический флуоресцентный минимикроскоп NVista HD массой 2г, монтируемый на голову мыши. Для визуализации нейронов поля CA1 гиппокампа мышам предварительно вводился в мозг генетически кодируемый кальциевый сенсор GCaMP6s, после чего, через две недели, над той же структурой были имплантированы цилиндрические микроэндоскопы (GRIN – линзы). Такая конфигурация делает возможной съёмку глубоких структур мозга, в частности, гиппокампа. Спустя ещё две недели производилась съёмка кальциевого сигнала в ходе обследования мышами новой для них обстановки - кольцевого трека - с помощью минимикроскопа NVista HD, закреплённого на голове животных.

Из полученного флуоресцентного сигнала при помощи разработанного авторами автоматического алгоритма обработки кальциевого сигнала на основе PCA/ICA были извлечены местоположения нейронов и их активность, синхронизированная с координатами животных, а также с данными поведения, сегментированного на отдельные поведенческие акты. Из этих данных были найдены параметры полей места для активных клеток, включая времена приобретения клеткой устойчивой пространственной специализации. Были выявлены и проанализированы акты исследовательского поведения, предшествующие формированию полей места.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-34-00640

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ ПАРАДИГМЫ “GO/NO GO DELAY” ДЛЯ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Федотова А.А.¹, Чурикова М.А.¹, Славуцкая М.В.^{1,2}

¹ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова*

² *ФГБУ «Центр психического здоровья» Москва*

e-mail: fedotova.brain@gmail.com

Саккадические движения глаз являются удобной моделью для исследования механизмов когнитивного контроля двигательного поведения. Актуальность данного исследования определяется тем, что нарушения движений глаз выступают в роли коррелята когнитивных расстройств при шизофрении – заболевании, которое сопровождается ослаблением внимания и тормозного контроля.

В анализ вошли данные 31 человека в возрасте от 16 до 34 лет, из которых группу нормы составил 21 психически здоровый доброволец ($21,3 \pm 0,4$ года); группу больных – 10 человек ($21,8 \pm 1,8$ года), перенесших первый психотический эпизод шизофрении (рубрика F20 по МКБ-10). Группы не отличались по возрасту; все участники исследования имели нормальное или скорректированное зрение и преобладающий правый профиль функциональной асимметрии. Больные шизофренией проходили лечение в ФГБНУ НЦПЗ. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Для изучения процессов пространственного внимания, моторной подготовки и произвольного торможения использовали экспериментальную парадигму “Go/No go delay” с длительным межстимульным интервалом (2800-3000 мс). Схема содержала два типа целевых стимулов: “go”, на который следовало совершить саккаду (или антисаккаду), и тормозный “no go”, на который взор переводить не следовало. Во время эксперимента регистрировали движения глаз с помощью электроокулограммы, а затем анализировали величину латентного периода (ЛП) саккад и антисаккад, а также количество ошибочных ответов в обеих исследуемых группах. Статистические различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

Проведенное исследование показало, что качество выполнения задачи «Go/No go delay» больными шизофренией было значительно хуже, чем у здоровых испытуемых. При сравнении ЛП правильных ответов в группах нормы и больных шизофренией было обнаружено достоверное увеличение ЛП саккад и антисаккад у пациентов ($p=0,0001$) независимо от пространственного расположения стимулов. Удлинение ЛП саккад и антисаккад указывает на снижение уровня внимания и нарушение процессов восприятия стимулов у больных шизофренией (Kirenskaya et al., 2011).

Как в саккадической, так и в антисаккадической парадигме в группе больных шизофренией наблюдалось значительное увеличение количества ошибочных ответов по сравнению с группой нормы. Во-первых, у больных отмечалось возрастание ошибочных саккад на “no go” стимул ($p<0,01$); во-вторых, больные пропускали больше “go” стимулов ($p<0,01$). В антисаккадической схеме больные шизофренией демонстрировали увеличение количества ошибочных саккад на “go” стимул ($p<0,001$). Большое количество ошибочных ответов у больных шизофренией свидетельствует о дефиците пространственного внимания, а также о снижении эффективности процессов торможения вследствие нарушения работы префронтальной коры, ведущей в исполнительных функциях (Thakkar et al., 2011). В обеих экспериментальных схемах ЛП ошибочных саккад у больных шизофренией был значительно короче, чем у здоровых испытуемых ($p<0,0001$). Уменьшение ЛП ошибочных ответов у больных по сравнению со здоровыми испытуемыми предполагает усиление автоматического внимания из-за ослабления процесса фиксации при шизофрении (Reuter et al., 2011).

Экспериментальная зрительная схема “Go/No go delay” требует не только вовлечения зрительного восприятия и пространственного внимания в подготовку или отмену моторной программы, но также дополнительного включения исполнительных функций, обеспечиваемых префронтальной корой (Miller, Cohen, 2001), поэтому данная парадигма может применяться для анализа функционирования лобной коры у больных шизофренией.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда Фундаментальных Исследований (проекты № 14-04-01634 и № 16-04-01079).

1. Kirenskaya A.V., Myamlin V.V., Novototsky-Vlasov V.Yu., Pletnikov M., Kozlovskaya I.B. The CNV laterality and dynamics in antisaccade task in normal and unmedicated schizophrenic subjects // *Spain. J. Psychol.* 2011. V. 14. N. 2. P. 869–883.
2. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 167-202.
3. Reuter B., Möllers D., Bender J., Schwehn A., Ziemek J., Gallinat J., Kathmann N. Volitional saccades and attentional mechanisms in schizophrenia patients and healthy control subjects // *Psychophysiology.* 2011. V. 48. P. 1333-1339.
4. Thakkar K. N., Schall J.D., Boucher L., Logan G.D., Park S. Response inhibition and response monitoring in a saccadic countermanding task in schizophrenia // *Biol Psychiatry.* 2011. V. 69. N. 1. P. 55–62.

ВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НЕЙРОНОВ ПЕРВИЧНОЙ СЛУХОВОЙ КОРЫ МЫШИ К ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ЗВУКОВЫХ ИМПУЛЬСОВ

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

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

Адаптация – одна из наиболее ярких форм пластичности мозга, непосредственно связанная с обработкой сенсорной, в том числе, слуховой информации. В настоящее время интересы многих исследователей слуховой системы сфокусированы на раскрытии функциональной значимости адаптации в обработке широкого ряда динамических акустических сигналов и звуковых последовательностей. Предполагается, что адаптация может принимать участие как в разделении слуховых потоков, так и в связывании слуховых событий во времени (Nelken et al., 2003). В частности, это может касаться анализа межстимульных интервалов между звуковыми событиями, значимыми для восприятия речи у человека и биоакустических сигналов у животных. Однако, роль адаптации в группировании и разделении звуковых событий на нейрональном уровне изучена недостаточно. Решение этой проблемы подразумевает знание временных особенностей нейрональной адаптации на различных иерархических уровнях слуховой системы – от ствола мозга до слуховой области коры. В настоящей работе впервые представлены данные нейрофизиологического исследования временной динамики постстимульной адаптации одиночных нейронов первичных областей слуховой коры домового мыши (*Mus musculus*) – первичного и переднего слуховых полей.

Работа выполнена на самках домовых мышей - гибридах F1 линий CBA и C57BL/6 в возрасте 8 - 15 недель. Ответы нейронов первичного и переднего полей слуховой коры регистрировали в условиях общей анестезии животного, поддерживаемой инъекциями смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0.1 мг/кг). Временное шкалирование нейрональной адаптации исследовали при стимуляции животного звуковыми последовательностями, образованными четырьмя 100-мс тональными посылками, частота которых соответствовала характеристической частоте нейрона. Интервал между тональными составляющими одной серии был одинаков, а в различных сериях варьировал от 0 до 1000 мс. Ответы нейронов на тональные последовательности регистрировали при межстимульных интервалах, равных 0, 2, 4, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 700 и 1000 мс. Каждую серию предъявляли 20 раз с интервалом в 2 секунды. Подбор параметров последовательностей стимулов и межстимульных интервалов был произведен с учетом результатов психофизического исследования взаимосвязи звукопродукции и восприятия последовательностей коммуникационного сигнала мышей – крика дискомфорта мышат (Gaub, Ehret, 2005). В естественных условиях мышата излучают крик дискомфорта в виде серий из 2-5 сигналов, при этом мыши-матери воспринимают естественный крик и его модели как значимые, если они следуют сериями из четырех сигналов с интервалами 100 – 400 мс. Генерация серий звуковых сигналов осуществлялась при помощи цифро-аналогового преобразования D/A конвертером платы TMS320C30,

встроенной в РС (тактовая частота 200 кГц, разрешение по амплитуде 16 бит, программа TMS2, Германия). Для излучения звука использовали электродинамический излучатель Sonotrack (Metris, Голландия). Неравномерность частотной характеристики излучателя составляла ± 5 дБ в диапазоне частот 3 – 65 кГц. Излучатель был расположен контралатерально стороне регистрации импульсной активности на уровне головы животного на расстоянии 60 см под углом 45° справа относительно сагиттальной плоскости. Импульсную активность нейронов регистрировали внеклеточно, оцифровывали при помощи интерфейса CED1401plus и записывали на РС (программа Spike2). Подсчитывали число спайков в ответе нейрона на каждый из тональных сигналов, составляющих серию. Для оценки временной динамики адаптации строили зависимости числа спайков в ответе от интервала между сигналами (кривые восстановления ответа).

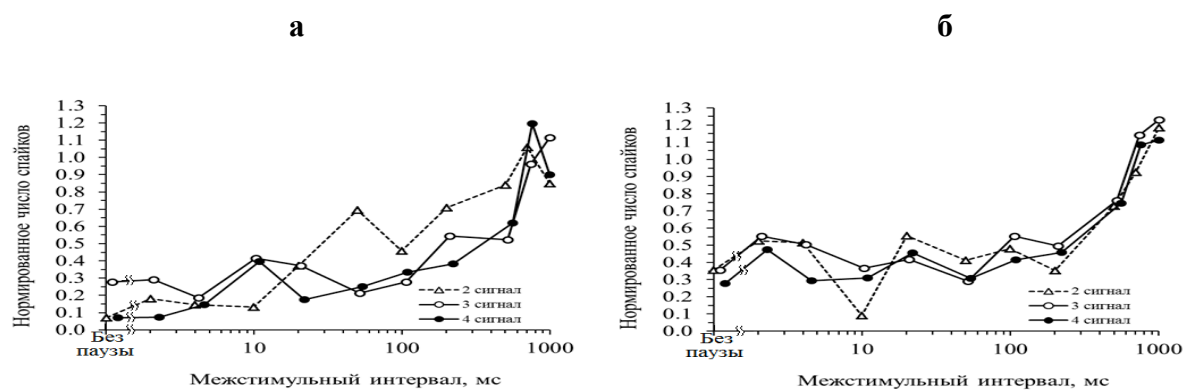


Рисунок. Примеры двух нейронов первичной слуховой коры мыши (переднего слухового поля - а, первичного слухового поля - б) с различной динамикой временной постстимульной адаптации. На графиках отображены зависимости величины ответа на 2-ой, 3-ий и 4-ый сигналы серии от межимпульсного интервала (кривые восстановления ответов от адаптации). Величина ответа нейрона на 2-ой, 3-ий и 4-ый сигналы серии нормирована относительно его ответа на 1-ый сигнал, т.е. равна отношению числа спайков в ответе нейрона на соответствующий сигнал к числу спайков в ответе на 1-ый сигнал.

Полученные результаты продемонстрировали эффект адаптации в ответах нейронов первичной слуховой коры мыши на звуковые последовательности. Индивидуальные кривые восстановления ответа отдельных нейронов имели преимущественно монотонный характер, но варьировали по времени начала и окончания процесса восстановления (рис.). После ответа на первый сигнал при относительно коротких межстимульных интервалах (у разных нейронов этот интервал варьировал от 0 - 20 мс до 0 - 200 мс) наблюдалось отсутствие или значительное снижение ответов на 2-ой, 3-ий и 4-ый сигналы, т. е. проявлялась постстимульная адаптация нейрона к последовательности импульсов. Увеличение межстимульного интервала в серии приводило к постепенному восстановлению ответа на следующие за первым сигналы. Значение межстимульного интервала, при котором начиналось восстановление ответов на 2-ой, 3-ий и 4-ый сигналы (порог восстановления ответа), у разных нейронов варьировало от 20 мс (рис., а) до 500 мс (рис., б), причем ответы на 2-ой – 4-ый сигналы восстанавливались синхронно. Между собой ответы на 2-ой, 3-ий и 4-ый сигналы в серии достоверно не

различались. Таким образом, во временном интервале 0 – 500 мс наблюдалось явление адаптации активности исследуемых нейронов к повторяющимся сигналам, выражающееся в снижении ответов нейрона на сигналы, следующие за первым сигналом в серии.

Полученные нами данные показали, что временной диапазон интервалов 100-400 мс в серии криков дискомфорта мышат, важный для запуска материнского поведения, соответствует временному диапазону освобождения от адаптации к серии сигналов на уровне нейронов первичной слуховой коры. Варьирование индивидуальных временных шкал адаптации отдельных нейронов может быть основой формирования оптимальных временных окон при анализе группирования и разделения звуковых событий, значимых для восприятия биоакустических сигналов животных и речи человека.

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