



РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А. И. ГЕРЦЕНА
HERZEN STATE PEDAGOGICAL UNIVERSITY of RUSSIA

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. И. П. ПАВЛОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
PAVLOV INSTITUTE of PHYSIOLOGY, RUSSIAN ACADEMY of SCIENCES

ISSN 2687-1270

**ИНТЕГРАТИВНАЯ
ФИЗИОЛОГИЯ**

INTEGRATIVE PHYSIOLOGY

T. 3 № 2 2022

Vol. 3 No. 2 2022



Российский государственный педагогический университет
им. А. И. Герцена
Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук
Herzen State Pedagogical University of Russia
Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences

ISSN 2687-1270 (online)
intphysiology.ru
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2>
2022. Том 3, № 2
2022. Vol. 3, no. 2

Интегративная физиология

Integrative Physiology

Свидетельство о регистрации СМИ ЭЛ № ФС 77 – 75141,
выдано Роскомнадзором 07.03.2019
Рецензируемое научное издание
Журнал открытого доступа
Учрежден в 2019 году
Выходит 4 раза в год
16+

Mass Media Registration certificate EL No. FS 77 – 75141,
issued by Roskomnadzor on 7 March 2019
Peer-reviewed journal
Open Access
Published since 2019
4 issues per year
16+

Редакция

Главный редактор
А. П. Филаретова (Санкт-Петербург, Россия)
Заместитель главного редактора
Е. А. Никитина (Санкт-Петербург, Россия)
Ответственный редактор
О. А. Любашина (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial Team

Editor-in-chief
Lyudmila P. Filaretova (St Petersburg, Russia)
Deputy Editor-in-chief
Ekaterina A. Nikitina (St Petersburg, Russia)
Executive Editor
Olga A. Lyubashina (St Petersburg, Russia)

Редакционная коллегия

В. Г. Александров (Санкт-Петербург, Россия)
Н. М. Бажан (Новосибирск, Россия)
Б. Боназ (Гренобль, Франция)
А. Б. Буравкова (Москва, Россия)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург, Россия)
Дж. Вуд (Колумбус, США)
Н. В. Гуляева (Москва, Россия)
Д. Джезова (Братислава, Словакия)
Н. Н. Дыгало (Новосибирск, Россия)
Н. А. Дюжикова (Санкт-Петербург, Россия)
Д. Зелена (Печ, Венгрия)
В. А. Кашкин (Санкт-Петербург, Россия)
Б. Мачадо (Сан-Паулу, Бразилия)
Е. Н. Михайлов (Санкт-Петербург, Россия)
М. П. Мошкин (Новосибирск, Россия)
П. Е. Мусиенко (Санкт-Петербург, Россия)
М. Покорский (Варшава, Польша)
Е. А. Рыбникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ш. Сабо (Ирвайн, США)
С. В. Саранцева (Санкт-Петербург, Россия)
К. Такеучи (Киото, Япония)
И. Таше (Лос-Анджелес, США)
П. Фердинанди (Сегед, Венгрия)
Ж. Хельешь (Печ, Венгрия)
Ю. Е. Шелепин (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial Board

Vyacheslav G. Aleksandrov (St Petersburg, Russia)
Nadezhda M. Bazhan (Novosibirsk, Russia)
Bruno Bonaz (Grenoble, France)
Lyudmila B. Buravkova (Moscow, Russia)
Timur D. Vlasov (St Petersburg, Russia)
Jackie Wood (Columbus, USA)
Natalia V. Gulyaeva (Moscow, Russia)
Daniela Jezova (Bratislava, Slovakia)
Nikolai N. Dygalo (Novosibirsk, Russia)
Natalya A. Dyuzhikova (St Petersburg, Russia)
Dora Zelena (Pécs, Hungary)
Vladimir A. Kashkin (St Petersburg, Russia)
Benedito Machado (São Paulo, Brazil)
Evgeny N. Mikhaylov (St Petersburg, Russia)
Mikhail P. Moshkin (Novosibirsk, Russia)
Pavel E. Musienko (St Petersburg, Russia)
Mieczysław Pokorski (Warsaw, Poland)
Elena A. Rybnikova (St Petersburg, Russia)
Sandor Szabo (Irvine, USA)
Svetlana V. Sarantseva (St Petersburg, Russia)
Koji Takeuchi (Kyoto, Japan)
Yvette Taché (Los Angeles, USA)
Peter Ferdinandy (Szeged, Hungary)
Zsuzsanna Helyes (Pécs, Hungary)
Yuri E. Shelepin (St Petersburg, Russia)

Издательство РГПУ им. А. И. Герцена
191186, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48
E-mail: izdat@herzen.spb.ru
Телефон: +7 (812) 312-17-41

Publishing house of Herzen State Pedagogical
University of Russia
48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia
E-mail: izdat@herzen.spb.ru
Phone: +7 (812) 312-17-41

Объем 15,7 Мб

Подписано к использованию 30.08.2022

Published at 30.08.2022

При использовании любых фрагментов ссылка на журнал
«Интегративная физиология» и на авторов материала
обязательна.

The contents of this journal may not be used in any way without
a reference to the journal “Integrative Physiology” and the author(s)
of the material in question.

Редактор В. М. Махтина
Редактор английского текста И. А. Наговицына
Корректор А. Ю. Гладкова
Оформление обложки О. В. Рудневой
Верстка А. М. Ходан



Санкт-Петербург, 2022

© Российский государственный
педагогический университет им. А. И. Герцена, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора.....	121
Обзоры	123
<i>Никитина Е. А.</i> Хроники физиологии: Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом	123
<i>Смирнова Т. А.</i> Избранные страницы истории кафедры анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им. А. И. Герцена. Традиции и инновации.	140
<i>Берлов Д. Н.</i> Развитие учения Н. Е. Введенского о парабиозе в трудах Л. В. Латманисовой	157
<i>Столярова Э. И.</i> Обзор совместных исследований детской речи (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН и РГПУ им. А. И. Герцена).	169
<i>Сайфитдинова А. Ф.</i> Организация некодирующих элементов в геномах птиц.	185
<i>Жуйкова С. Е.</i> Физиологические и клинические эффекты синтетического аналога АКТГ ₄₋₁₀ семакса и его механизмы действия.	204
<i>Зачепило Т. Г., Прибышина А. К.</i> Белки теплового шока в нормальной физиологии насекомых	221
Экспериментальные статьи	233
<i>Романов И. С., Ротов А. Ю., Астахова Л. А., Фирсов М. А.</i> Усовершенствованная процедура интравитреальных инъекций мышам с электроретинографической оценкой результатов	233
<i>Туманова Т. С., Кокурина Т. Н., Рыбакова Г. И., Александров В. Г.</i> Диклофенак устраняет влияние фактора некроза опухоли на систему кровообращения анестезированной крысы ..	246
<i>Иванова П. Н., Заломаева Е. С., Чалисова Н. И., Сурма С. В., Щеголев Б. Ф., Никитина Е. А.</i> Воздействие магнитных полей различной интенсивности и синтетических олигопептидов на клеточную регенерацию тканей	254

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	121
Reviews	123
<i>Nikitina E. A.</i> Chronicles of Physiology: Saint Petersburg Imperial Founding Hospital	123
<i>Smirnova T. A.</i> Herzen University Department of Human and Animal Anatomy and Physiology: Some pages of history. Traditions and innovations.	140
<i>Berlov D. N.</i> The development of N. E. Vvedensky's theory of parabiosis by L. V. Latmanizova.	157
<i>Stolyarova E. I.</i> Pavlov Institute of Physiology and Herzen University: An overview of collaborative research on children's speaking skills.	169
<i>Saifitdinova A. F.</i> Organisation of non-coding elements in avian genomes	185
<i>Zhuikova S. E.</i> Physiological effects of Semax, a synthetic analogue of ACTH ₄₋₁₀ : Experience and prospects for application	204
<i>Zachepilo T. G., Pribyshina A. K.</i> Heat shock proteins in normal insect physiology	221
Experimental articles	233
<i>Romanov I. S., Rotov A. Yu., Astakhova L. A., Firsov M. L.</i> Improved intravitreal injection procedure in mice with electroretinographic evaluation of results.	233
<i>Tumanova T. S., Kokurina T. N., Rybakova G. I., Aleksandrov V. G.</i> Diclofenac eliminates the effect of tumor necrosis on the circulatory system of an anesthetised rat.	246
<i>Ivanova P. N., Zalomaeva E. S., Chalisova N. I., Surma S. V., Shchegolev B. F., Nikitina E. A.</i> Cellular tissue regeneration: Effects of magnetic fields of different intensity and synthetic oligopeptides.	254

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами второй в 2022 году номер журнала «Интегративная физиология», который посвящен 225-летию юбилею Российского государственного педагогического университета имени А. И. Герцена, соучредителя и издателя журнала «Интегративная физиология».

Второй номер журнала за 2022 год продолжает сложившуюся традицию публиковать обзорные статьи по истории физиологии. Читателям этого юбилейного номера предлагается несколько обзорных статей по истории физиологии, непосредственно связанных с РГПУ им. А. И. Герцена и подготовленных сотрудниками университета. Обзор д. б. н. Е. А. Никитиной, заведующей кафедрой анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им. А. И. Герцена, «Хроники физиологии: Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом» — увлекательный экскурс в историю Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома, ставшего одним из центров российской педагогики и развития женского образования в России. Физиология как фундаментальная опора не только преподаваемых основ медицины, но и непосредственно самого педагогического образования, осуществляемого в Воспитательном доме, всегда занимала ключевые позиции. Выпускники и преподаватели Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома внесли огромный вклад в становление возрастной физиологии и педиатрии в России в начале XIX века. Развитию учения Н. Е. Введенского о парабиозе в трудах профессора кафедры анатомии и физиологии А. В. Латманисовой посвятил свой обзор Д. Н. Берлов. В специальном обзоре Т. А. Смирновой рассказывается об избранных страницах истории кафедры анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им. А. И. Герцена; при этом акцент делается и на традициях, и на инновациях. Одному из современных научных направлений кафедры посвящен обзор А. Ф. Сайфитдиновой о роли некодирующих элементов в поддержании структурной и функциональной организации генома.

Соучредителей журнала «Интегративная физиология» — РГПУ им. А. И. Герцена и Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН — связывает давнее научное сотрудничество, некоторые результаты которого представлены в обзорных и экспериментальных статьях второго номера журнала.

Поздравляю преподавателей, сотрудников, аспирантов и студентов РГПУ им. А. И. Герцена с юбилеем, желаю дальнейшего прогрессивного развития университету и выражаю надежду на то, что выпускники кафедры анатомии и физиологии человека и животных пополнят ряды научных сотрудников физиологических учреждений нашей страны.

С благодарностью ко всем, кто сделал реальностью выпуск второго номера журнала «Интегративная физиология» за 2022 год. Особая благодарность — д. б. н. Е. А. Никитиной, заведующей кафедрой анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им. А. И. Герцена, за огромный вклад в развитие журнала.

*С уважением,
главный редактор
А. П. Филаретова*

Greeting from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

Welcome to the second issue of our Journal in 2022. It marks the 225th anniversary of the Herzen State Pedagogical University of Russia (Herzen University), co-founder and publisher of Integrative Physiology.

The second issue continues the well-established tradition of review articles on the history of physiology. This anniversary issue offers a range of reviews on the studies in physiology conducted at Herzen University which were prepared by the University staff. The review by Doctor of Biology E. A. Nikitina, Head of Herzen University Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, titled *Chronicles of Physiology: Saint Petersburg Imperial Founding Hospital* is a fascinating excursion into the history behind one of Russia's centres of pedagogy and women's education. Physiology was central to the Imperial Founding Hospital not only as a subject in its curriculum which included a course in the basics of medicine. Physiology was at the very heart of pedagogical efforts of the Founding Hospital staff. Its graduates and teachers made a huge contribution to the development of age physiology and pediatrics in Russia back at the beginning of the 19th century. Another review by D. N. Berlov focuses on the development of N. E. Vvedensky's teaching about parabiosis in the works of L. V. Latmanizova, Professor of the Department of Anatomy and Physiology. The review prepared by T. A. Smirnova is a collection of selected historical pages of Herzen University Department of Human and Animal Anatomy and Physiology. It is a balanced overview of both traditions and innovation. A. F. Saifitdinova's review is about one of the Department's current avenues of research: the role of non-coding elements in maintaining structural and functional organisation of the genome.

The co-founders of the journal Integrative Physiology, Herzen University and Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, take pride in their long-term academic ties. The second issues of the Journal in 2022 is pleased to report on the results of this many-year partnership in its reviews and experimental articles.

I congratulate all the staff members, teachers, graduates and students of Herzen University on its anniversary and wish the University great success in all its endeavors. I also count on the graduates of the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology to join research teams in Russia's institutes of physiology.

I would like to extend my appreciation to all those who made the second issue of the journal Integrative Physiology in 2022 a reality. I express my special thanks to Doctor of Biology E. A. Nikitina, Head of Herzen University Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, for her significant contribution to the development of our Journal.

*Yours respectfully,
Editor-in-chief
Lyudmila P. Filaretova*



УДК 372.857 + 612

EDN ZHGJYG

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-123-139>

Хроники физиологии: Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом

Е. А. Никитина^{✉1,2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторе

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300,
ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Для цитирования: Никитина, Е. А. (2022) Хроники физиологии: Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 123–139.
<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-123-139> EDN ZHGJYG

Получена 22 марта 2022; прошла рецензирование 27 апреля 2022; принята 28 апреля 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (тема 63.1).

Права: © Е. А. Никитина (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом стал одним из центров российской педагогики, основанной на идеях Просвещения. Основные педагогические принципы, которые легли в основу системы обучения и воспитания, были выработаны И. И. Бецким и Екатериной II, развиты и упрочены после обретения в 1797 г. Санкт-Петербургским воспитательным домом самостоятельности под управлением Марии Федоровны. Воспитательный дом являлся одним из центров развития женского образования в России. Физиология как фундаментальная опора не только преподаваемых основ медицины, но и непосредственно самого педагогического образования, осуществляемого в Воспитательном доме, всегда занимала свои ключевые позиции. Принципы возрастной физиологии деятельно использовались при организации образовательного процесса; учитывались психофизиологические особенности воспитанников, закладывались основы гигиенического воспитания. Основными направлениями развития преподавания физиологии были подготовка акушерок в Повивальном институте, в рамках которой преподавание физиологии началось еще в 1784 г., а также подготовка воспитанников к поступлению в Медико-хирургическую академию в Латинских классах. Выпускники и преподаватели Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома внесли огромный вклад в становление возрастной физиологии и педиатрии в России в начале XIX века.

Ключевые слова: Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом, история физиологии, преподавание физиологии, Латинские классы, Повивальный институт

Chronicles of Physiology: Saint Petersburg Imperial Founding Hospital

E. A. Nikitina✉^{1,2}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Author

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

For citation: Nikitina, E. A. (2022) Chronicles of Physiology: Saint Petersburg Imperial Founding Hospital. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 123–139. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-123-139> EDN ZHGIYG

Received 22 March 2022; reviewed 27 April 2022; accepted 28 April 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030) (63.1).

Copyright: © E. A. Nikitina (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Based on the ideas of the Enlightenment, the Saint Petersburg Imperial Founding Hospital became one of the centers of Russian pedagogy. The founding principles of the new education system were developed by I. I. Betskoy and Catherine II. They were later enhanced when, in 1797, the Saint Petersburg Imperial Founding Hospital gained its independence and came under the supervision of Empress Maria Feodorovna. The Founding Hospital was one of the centers for the development of women’s education in Russia. Physiology was central to the Imperial Founding Hospital not only as a subject in its curriculum which included a course in the basics of medicine. Physiology was at the very heart of pedagogical efforts of the Founding Hospital staff. The teachers actively used the principles of age physiology, took into account psychophysiological features of students and laid the foundations of hygienic education. The methodology of teaching physiology developed through training midwives at the Midwife Institute where classes in physiology were introduced back in 1784. Another venue for the development of physiology as a subject was the preparation of students for the admission to the Medical and Surgical Academy in the so-called Latin classes. Graduates and teachers of Saint Petersburg Imperial Founding Hospital made a huge contribution to the development of age physiology and pediatrics in Russia back at the beginning of the 19th century.

Keywords: Saint Petersburg Imperial Founding Hospital, history of physiology, teaching physiology, Latin classes, Midwife Institute

Самое надежное, но и самое труднейшее средство сделать людей лучшими есть приведение в совершенство воспитания.

Екатерина II

Введение

Создание Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома — один из ключевых шагов в становлении российской системы образования и воспитания в эпоху Просвещения. В этот период впервые открыто поднимается вопрос о практическом использовании научных достижений в целях развития общества. Мыслители эпохи Просвещения писали о необходимости распространять научные знания в различных слоях общества,

говоря современным языком — популяризировать науку. Ведущее место в российском Просвещении по праву принадлежит императрице Екатерине II, сыгравшей важнейшую роль в развитии науки и образования. Каждый подданный должен вносить свой вклад в общественное благо, а просвещенный подданный сможет стать более полезным для государства. Екатерина Великая, детально знакомая с педагогическими идеями Джона Локка, которого она, по словам Сумарокова, знала наизусть, справедливо полагала, что главнейший инструмент для достижения этих целей — воспитание. Императрица решила испытать силу воспитания на практике: путем нового идеального воспитания создать новое прекрасное поколение (Маккавейский 1904).

Эти идеи полностью разделял Иван Иванович Бецкой (1707–1795) (рис. 1), видный государ-

ственный деятель, внебрачный сын генерал-фельдмаршала князя И. Ю. Трубецкого, обращавший большое внимание на проблему поддержки сирот. В России традиционно забота о них лежала на плечах церкви. Первый сиротский приют был открыт в 1706 г. митрополитом Иовом при Холмово-Успенском монастыре. Предметом государственных забот этот вопрос сделал Петр I: указом 1712 г. создание специальных небольших детских приютов («гошпиталей») вменялось монастырям и церковным приходам в обязанность (Веселова 2004). С 1724 г. действовали сиротские заведения при Новодевичьем и Андреевском монастырях, где к 1730 г. находилось свыше 75 воспитанников. О важнейшей роли воспитания пишет и Феофан Прокопович в «Первом учении отрокам». Однако И. И. Бецкой не опирался на отечественный опыт, желая организовать воспитание сирот на основе западноевропейских идей Просвещения (Лаппо-Данилевский 1904). С этой целью им был подготовлен «Генеральный план Императорского Воспитательного дома и Госпиталя», утвержденный императрицей Екатериной II 1 сентября 1763 г. (рис. 2). В соответствии с Генеральным планом предполагалось создание сети новых для России закрытых учебно-воспитательных заведений, призванных полностью обеспечить процесс воспитания и образования незаконнорожденных детей, сирот и детей тех родителей, которые по бедности или болезни не могли содержать их и заниматься их воспитанием (Бецкой 1789). Воспитательный дом должен был стать местом формирования так называемого третьего сословия образованных людей, которые способны служить Отечеству и владеть различными ремеслами: «В чужих государствах третий чин народа, заведенный уже за несколько веков, продолжается из рода в род. Но как здесь сей чин еще не находится, то мнится, в оном и нужда состоит» (Бецкой 1789, 199).

Принципы организации таких заведений и руководящие педагогические идеи, выработанные совместно с императрицей, Бецкой изложил в «Собрании учреждений и предписаний касательно воспитания в России обоюбого пола благородного и мещанского юношества, с прочими в пользу общества установлениями», включавшем несколько документов. Так, в «Учреждении Императорского воспитательного, для приносных детей дома и Госпиталя для бедных родильниц», включавшем описание всего проекта и начинавшемся с письма, адресованного императрице, он рассматривает воспитание как решающий фактор формирования высоконравственной личности



Рис. 1. Портрет Ивана Ивановича Бецкого в халате (копия). Александр Рослин, не ранее 1791 г. Собрание Государственного Эрмитажа (Источник: <https://www.hermitagemuseum.org/wps/portal/hermitage/digital-collection/01.+Paintings/38843/>)

Fig. 1 Portrait of Ivan I. Betskoy in a robe (copy). Alexander Roslin, not earlier than 1791. Collection of the State Hermitage Museum (URL: <https://www.hermitagemuseum.org/wps/portal/hermitage/digital-collection/01.+Paintings/38843/>)



Рис. 2. Учреждение Воспитательного дома императрицей Екатериной II. Гравюра XIX в. (Соколов, Зимин 2015)

Fig. 2. Establishment of the Founding Hospital by Empress Catherine II. A 19th century engraving (Sokolov, Zimin 2015)

(рис. 3): «корень всему злу и добру Воспитание» (Бецкой 1789, 5). По мысли Бецкого, после того, как вырастет несколько поколений бывших воспитанников, их влияние начнет распространяться на остальных представителей этого складывавшегося сословия, а затем и на всех прочих: «...надеяться можно, что вышедшие... из онаго Дома обоего пола люди не только заобычайной уже им трезвой и трудолюбивой жизни своей не оставят, но еще и детей своих равным образом воспитывать станут; и в других примером своим к подражанию тому же охоту возбудят, а по умножении и по рассеянии таковых в обществе может со временем последовать счастливая перемена во нравах и склонностях всей той части народа, к которой они принадлежать будут» (Бецкой 1789, 89–90).



Рис. 3. Гравюра «Воспитанием укрощаются нравы» (Бецкой 1789)

Fig. 3. Engraving “Education tames morals” (Betskoj 1789)

Прежде всего в воспитанниках следовало воспитывать высокие нравственные начала, возбуждать охоту к трудолюбию и отвращение к праздности, научать пристойному поведению, учтивости, соболезнованию о бедных. Большое внимание уделялось женскому воспитанию и образованию: «...все девушки не только обучились читать и писать, но имели бы и разум, просвещенный различными знаниями для гражданской жизни полезными» (Бецкой 1789, 228), в чем прослеживается влияние идей Дени Дидро. Это имело огромное значение для развития Воспитательного дома и заложило фундамент создания в дальнейшем Императорского Женского педагогического института.

Учреждение Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома

Но вернемся в XVIII век, в 1764 г., когда по инициативе И. И. Бецкого был основан Москов-

ский воспитательный дом. Санкт-Петербургский воспитательный дом учрежден высочайшим указом от 15 марта 1770 г. как отделение Московского воспитательного дома для призрения и образования детей всех сословий, оставшихся без попечения родителей. Первую девочку доставили в дом 1 сентября 1770 г. Всего за сентябрь 1770 г. приняли восемь детей (Фруменкова 2007b). Первоначально Санкт-Петербургский воспитательный дом размещался в здании недалеко от Воскресенского (Смольного) монастыря. Нештукатуренный каменный корпус делился на три части: два боковых крыла были одноэтажными, а центральная часть имела два этажа. Здание было очень удалено от центра города и находилось на берегу реки, что приводило к сырости в помещениях, способствовавшей высокой детской заболеваемости и смертности. Кроме того, Воспитательный дом страдал от наводнений. И 20 марта 1778 г. по ходатайству И. И. Бецкого Екатерина II пожаловала Воспитательному дому дом князя Грузинского на Большой Миллионной улице (рис. 4). Однако и этот дом, конфискованный за долги в казну, находился в весьма неисправном состоянии (Пятковский 1875). Двухэтажное здание имело до сотни покоев, часть которых отличалась богатым убранством. Двор был вымощен «диким камнем». Здание потребовало ремонта, проведенного под руководством И. И. Моллера и архитектора Ю. М. Фельтена (Фруменкова 2007b).

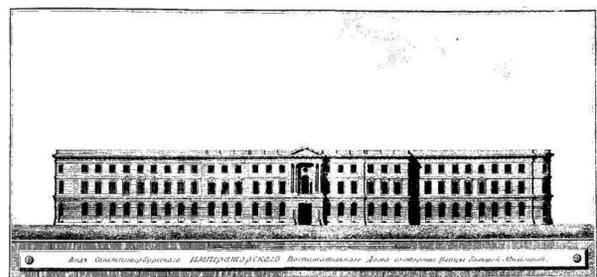


Рис. 4. Вид Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома со стороны улицы Большой Миллионной (Бецкой 1789)

Fig. 4. View of the Saint Petersburg Imperial Founding Hospital from Bolshaya Millionnaya Street (Betskoj 1789)

Учреждение возглавлял Главный попечитель — этот пост до конца своих дней занимал И. И. Бецкой. Прямое руководство заведением осуществлял Опекунский совет из шести знатных опекунов (Бецкой 1789). Санкт-Петербургский воспитательный дом первоначально не имел

опекунов; в его создании И. И. Бецкому помогали духовник императрицы протоиерей московского Благовещенского собора И. И. Панфилов и полковник И. И. Моллер, служивший под его началом в конторе Новодевичьего монастыря. В январе 1772 г. оба получили звание заопекунов. По ходатайству Бецкого заведение обрело покровительство самых знатных лиц государства, которые получили звание почетных благотворителей, в том числе графы К. Г. Разумовский, З. Г. Чернышев, И. Г. Чернышев, Н. И. Панин, Э. Миних, князя А. М. Голицын (генерал-фельдмаршал), А. М. Голицын (обер-камергер), А. А. Вяземский, М. Н. Волконский, Я. П. Шаховской, а также А. И. Глебов и Г. Н. Теплов. Позднее «убылые» места заняли два архиерея и одиннадцать светских сановников, включая князя Г. А. Потемкина и графа П. А. Зубова (Фруменкова 2007b).

Указом Сената от 6 сентября 1772 г. Санкт-Петербургский воспитательный дом был признан «отделяющейся частью» Московского дома. Директором отделения был назначен И. И. Моллер. С 1780 г. петербургское отделение дома уравнивалось в правах с московским, и при нем создавался собственный Опекунский совет из четырех опекунов. Видную роль в Опекунском совете играл член Медицинской коллегии Федор Петрович Фрезе, назначенный в 1782 г. обер-директором дома. Бецкой надеялся, что Фрезе сможет уменьшить детскую смертность, и тот оправдал ожидания. В марте 1785 г. в результате конфликта с И. И. Бецким Ф. П. Фрезе уволился. Вскоре в Воспитательном доме появился новый начальник — коллежский советник Егор Андреевич Киришбаум (Фруменкова 2007b).

Во второй половине 1780-х гг. здоровье И. И. Бецкого резко ухудшилось, что к тому же сопровождалось охлаждением отношений с Екатериной II (Лаппо-Данилевский 1904). 4 июня 1790 г. он уволил обер-директора Е. А. Киришбаума, а 7 июня — опекуна И. И. Ловцова. Оба обратились с жалобами к императрице. Екатерина повелела созвать 2 сентября 1790 г. Генеральное собрание с участием почетных благотворителей, попечителей и опекунов. Вскоре императрица сообщила И. И. Бецкому, что не нашла законных оснований для отрешения обер-директора и опекуна. Осенью 1790 г. И. И. Бецкой отошел от дел, формально сохраняя за собой звание Главного попечителя. 19 января 1792 г. секретным указом Екатерина предписала Генеральному собранию избрать его преемника. 27 февраля она утвердила доклад о выборах, повелев тайному советнику графу Христофору Сергеевичу Миниху немедленно вступить «в должность преемника» (Фруменкова 2007b).

В начале 1790-х гг., когда И. И. Бецкой был отстранен от дел, в Воспитательном доме накапливались проблемы, на закате екатерининского царствования не находившие решения. Воспитательные дома уже не интересовали императрицу. В здании на Миллионной улице стало тесно. Теснота способствовала ухудшению здоровья воспитанников и не позволяла полноценно проводить обучение. «Генеральный план» не выполнялся: дети не получали ни должного воспитания, ни профессионального образования (Фруменкова 2007b).

Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом под управлением Марии Федоровны

Ситуация требовала решительных мер, которые последовали после восцарения Павла I. 12 декабря 1796 г. император Павел I назначил Главным попечителем бывшего новгородского губернатора Якова Ефимовича Сиверса. Указом Павла I «О принятии главного начальства над воспитательными домами в обеих столицах императрице Марии Федоровне» 2 (13) мая 1797 г. главноначальство над Воспитательными домами было вверено императрице Марии Федоровне (1759–1828) (рис. 5) (Полное собрание законов Российской империи 1830, т. 24, 604). С переходом под покровительство императрицы Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом получил полную самостоятельность, был расформирован старый Опекунский совет и создан новый, состоящий из почетных опекунов; новый орган контролировался и направлялся императрицей. В годы управления Марии Федоровны были заложены основы педагогического образования выпускников Санкт-Петербургского воспитательного дома. Именно поэтому РГПУ им. А. И. Герцена, преемник педагогических традиций Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома, ведет отсчет своей истории со 2 (13) мая 1797 г. (Фруменкова 2007a).

Помимо Воспитательных домов в Москве и Санкт-Петербурге, в ведении императрицы Марии Федоровны состояли и другие учреждения. Личная канцелярия императрицы в соответствии с высочайшим указом от 26 октября 1828 г., вскоре после кончины Марии Федоровны, была преобразована в IV Отделение Собственной Его Императорского Величества канцелярии (Полное собрание законов Российской империи 1830, т. 3, 949). Согласно духовному завещанию Марии Федоровны Московский и Санкт-Петербургский воспитательные дома со всеми подведомственными им заведениями перешли под покрови-



Рис. 5. Портрет Марии Федоровны. Владимир Лукич Боровиковский, 1797–1801 гг. Собрание Тамбовской областной картинной галереи (Источник: <https://ar.culture.ru/ru/subject/borovikovskiy-portret-imperatricy-marii-fedorov>)

Fig. 5. Portrait of Maria Feodorovna. Vladimir L. Borovikovskiy, 1797–1801. Collection of the Tambov Regional Art Gallery (URL: <https://ar.culture.ru/ru/subject/borovikovskiy-portret-imperatricy-marii-fedorov>)



Рис. 6. Эмблема Ведомства учреждений императрицы Марии (Источник: <http://www.encspb.ru/object/2815934832?lc=ru>)

Fig. 6. Emblem of the Department of Institutions of Empress Maria (URL: <http://www.encspb.ru/object/2815934832?lc=ru>)

тельство императрицы Александры Федоровны (указом от 6 декабря 1828 г.). Сначала неофициально, а с 1854 г. официально IV Отделение именовалось «Ведомством учреждений императрицы Марии» (рис. 6) (Никитина 2007).

Первые заботы Марии Федоровны были обращены на уменьшение смертности детей. Соглашаясь, что причина смертности прежде всего лежит в тесноте и неудобстве помещений, она озаботилась поиском более удобного помещения для Воспитательного дома. 15 декабря 1797 г. императрица предложила приобрести взамен старого тесного здания дворец графа К. Г. Разумовского (современный адрес: наб. реки Мойки, 48) (рис. 7). На следующий день император повелел опекунскому совету оформить на него купчую (Фруменкова 2007а). В то же время императрица начертала новый план для воспитания приносных детей, утвержденный Павлом I 23 декабря 1797 г., согласно которому планировалось ограничить число питомцев рамками штата и «иметь не более 500» (Менгден 1872). Для обеспечения «чистоты и свежести воздуха», а также в целях «усовершенствования первоначальных правил благонравия» предполагалось прикупить к дворцу графа К. Г. Разумовского «соседственный» дом, который позволил бы разделить детей по полу, как это уже было принято в Москве (Фруменкова 2007а). Так была приобретена соседняя усадьба с домом Г. Х. Штегельмана (современный адрес: наб. реки Мойки, 50). Опекунский совет размещался в специально выстроенном в 1808–1810 гг. здании (архитектор



Рис. 7. Здания Императорского воспитательного дома на набережной реки Мойки в Санкт-Петербурге. Гравюра XIX века, автор Лаврентий Авксентьевич Серяков (Источник: <http://www.encspb.ru/object/2823307232?lc=ru>)

Fig. 7. Buildings of the Imperial Educational House on the embankment of the Moika River in St. Petersburg. Engraving of the XIX century, author Lavrenty Avksentievich Seryakov (URL: <http://www.encspb.ru/object/2823307232?lc=ru>)

Дж. Кваренги; современный адрес: Казанская ул., 7).

Воспитательный дом первоначально не имел государственного финансирования и существовал на значительные частные пожертвования, сбор которых считался одной из главных задач Опекунского совета. В числе первых жертвователей была сама Екатерина II. Кроме того, заведению были предоставлены различные льготы: в частности, оно было освобождено от уплаты пошлин при заключении контрактов, имело дозволение беспошлинно покупать и продавать земли и дома, заводить фабрики. Сразу после перехода Воспитательного дома под попечение императрицы Марии Федоровны ею для улучшения финансирования были основаны «собственные капиталы» для Московского и Санкт-Петербургского воспитательных домов. Для поощрения частных жертвователей императрица в 1808 г. получила разрешение Александра I награждать за значительные пожертвования в пользу Воспитательных домов медалью с изображением основательницы заведений императрицы Екатерины II (рис. 8).

Прием в Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом

Обычно в Воспитательный дом принимали детей не старше трех лет, но в некоторых случаях делалось исключение и для детей более

старшего возраста (6–7 лет и более). Правила приема детей в Санкт-Петербургский воспитательный дом основывались на принципе анонимности: приносящий ребенка не обязан был объявлять себя и мог, по желанию, сообщить сведения о крещении и имени младенца (Бецкой 1789). Если же информации о крещении не поступало, ребенка крестили и заносили в специальную регистрационную книгу, после чего его поручали кормилице. Принимали детей как законных, так и незаконных, по сиротству, а также по бедности и болезни родителей, что сохранилось и в последующие годы (рис. 9). Заботясь о будущем воспитанников, Мария Федоровна ввела правило, по которому при поступлении в Воспитательный дом на имя воспитанника в Сохранную казну помещалась определенная сумма, и по выходе воспитанники получали из Сохранной казны денежное пособие (девочки получали 25 рублей в приданое) (Никитина 2007).

Несмотря на московский опыт, показавший, как необходимы в доме профессиональные медики, в Петербургском отделении поначалу не было постоянного врача. Он появился только во второй половине 1770-х гг. В 1780-х гг. при доме, кроме лазарета, был «оспенный дом», в котором питомцам от 4 до 10 лет прививали натуральную оспу (Фруменкова 2007b).

Согласно плану «Физических примечаний о воспитании детей от рождения до юношества»,



Рис. 8. Медаль на учреждение Воспитательного дома. Лицевая и оборотная сторона, медь. Тимофей Иванович Иванов, 1763 г. Собрание Государственного Русского музея (Источник: https://rusmuseumvrn.ru/data/collections/numismatics/ivanov_t.i.medal_na_uchrezhdenie_vospitatelnogo_doma.1763.med.a-1154/index.php)

Fig. 8. Medal for the establishment of the Founding Hospital. Front and reverse sides, copper. Timofey I. Ivanov, 1763. Collection of the State Russian Museum (URL: https://rusmuseumvrn.ru/data/collections/numismatics/ivanov_t.i.medal_na_uchrezhdenie_vospitatelnogo_doma.1763.med.a-1154/index.php)



Рис. 9. Приемный зал Санкт-Петербургского Императорского воспитательного дома. Прием прошений от женщин, желающих отдать детей. Санкт-Петербург, 1913 г. Фотоателье К. К. Буллы (Источник: <http://www.encspb.ru/object/2855755026?lc=ru>)

Fig. 9. Reception Hall of the Saint Petersburg Imperial Founding Hospital. Accepting applications from women wishing to give up their children. Saint Petersburg, 1913. Collection of Karl Bulla's Photo Studio (URL: <http://www.encspb.ru/object/2855755026?lc=ru>)

дети подразделялись на четыре возраста: 1) от рождения до отнятия от груди; 2) от отнятия от груди до 5–6 лет; 3) от 5 до 10 лет; 4) от 10–12 до 15–16 лет (Бецкой 1789). По замыслу Марии Федоровны все 500 детей разделялись на пять возрастных групп. В первую группу входили воспитанники в возрасте от 1 до 6 лет. Эта группа подразделялась еще на три подгруппы: 1) здоровые младенцы, которых сразу при поступлении их в Воспитательный дом отправляли в деревни кормилицам, а в возрасте 6 лет детей вновь привозили в город; 2) младенцы, требующие временного врачебного присмотра, которые находились в городе до полного выздоровления, а затем отправлялись также в деревни; 3) слабые и болезненные дети, за которыми был необходим постоянный присмотр, воспитывались в городе, в Воспитательном доме. Во вторую возрастную группу входили питомцы от 6 до 9 лет; в третью — 9–12 лет; в четвертую — 12–15 лет; в пятую — 15–18 лет. С декабря 1798 г., в соответствии с высочайше утвержденным докладом Марии Федоровны на имя императора Павла I, продолжительность пребывания питомцев в Воспитательном доме увеличивается с целью лучшего обучения ремеслам: у юношей — до 21 года, у девушек — до 18 лет (Монографии учреждений Ведомства императрицы Марии 1880–1882). Это изменение было связано с учебным и трудовым процессом.

Обучение в Санкт-Петербургском Императорском воспитательном доме

Реформы, начатые в 1797 г., свидетельствовали об отказе от некоторых положений плана И. И. Бецкого. Санкт-Петербургский воспитательный дом превратился из организации, патронируемой обществом, в образцовое официальное учреждение, пользовавшееся особым покровительством монархов. Однако сохранялось главное ядро плана основателя дома — бессословный подход к брошенным детям, широкое их образование и стремление к развитию способностей (Фруменкова 2007а).

В 1771–1780 гг. всех питомцев Петербургского отделения старше трех лет перевозили в Московский воспитательный дом. В 1780 г. после отмены пересылки детей в Москву в Санкт-Петербургском воспитательном доме появляются учителя, среди которых преобладали иностранцы. Мужчин и женщин было примерно поровну — 22 (8 русских) и 20 (6 русских). Основанием для приема на службу являлась предыдущая деятельность либо рекомендации (Фруменкова 2007б).

Бецкой выражает программу обучения в шести положениях: 1) языки; 2) арифметика; 3) география; 4) рисование; 5) домоводство и садоводство; 6) закон христианский (Бецкой 1789, XX–XXIII). По достижении 14–15 лет воспитанников обоего пола надлежало отдавать учиться ремеслам, к которым они выкажут склонность. На это обучение отводилось от 4 до 5 лет. В своем «Показании, чему учиться питомцам обоего пола», Бецкой пишет об обучении «познанию веры», чтению, письму, арифметике, географии, рисованию, правилам гражданской жизни, искусству вести счетные книги, мануфактуре, коммерции, садоводничеству, изящным искусствам, рукоделиям (Бецкой 1789, 214–215). Тех же воспитанников, кто «государству больше пользы принести могут изучением наук и художеств» (Бецкой 1789, 117), нужно отсылать в университеты и академии.

Отдельного внимания заслуживают указания, вызываемые специальными потребностями того или иного возраста, что закладывало основы возрастной физиологии. Так Бецкой пишет об обучении детей от 5 лет: «Все отцы, матери, начальники и приставники обыкновенно стараются обучать детей, как скоро начинают говорить... Намерение само в себе хорошее: но безвременное в том упражнении вредит слабому еще понятию детскому» (Бецкой 1789, 215–216). И далее: «В сие время учить детей рисовать, притом и читать для того только, чтобы зрением привыкали к познанию литер» (Бецкой 1789, 218). В следующей части указывает на особенности обучению детей с 10 лет: «Не принуждать детей учить много наизусть... В великую слабость приводят сложение тела их, порабощая разум и требуя от них то знать, чего не понимают и вовсе не понимают» (Бецкой 1789, 221). В соответствии с этим обучение подразделялось по возрастам. В возрасте 6–9 лет изучали познание веры, чтение и письмо, рисование и танцы. В возрасте 9–12 лет — арифметику и геометрию, начала истории и географии, начала славянского языка, правила учтивости. В возрасте 12–15 лет — продолжение всего прежнего и в дополнение часть математики и механики, красноречие, натуральную историю, историческую географию, экономию и ведение бухгалтерских счетов. Для старших воспитанников 15–18 лет — окончание прежних наук, а также коммерция, право и экономия, искусства и мастерства (Бецкой 1789).

Кроме того, ставятся вопросы о спокойствии духа, страстях и четырех темпераментах (Маккавейский 1904), что можно рассматривать как учет, говоря современным языком, психофизио-

логических особенностей детей. Бецкой подробно описывает черты представителей разных типов темперамента, указывая, что «Не моложе пятнадцати лет начинает оказываться свойство сложения, которое будет властвовать в человеке. Подлинное познание онаго необходимо» (Бецкой 1789, 46).

Уделяя должное внимание быту и содержанию детей, Бецкой говорит о необходимости гигиенического воспитания: «Нельзя не упомянуть здесь, что посредством чистоты можно не только сохранить здоровье, но и завести порядок жизни, и к наблюдению благопристойности привыкнуть» (Бецкой 1789, 206–207).

При Марии Федоровне обучение в Воспитательном доме начиналось с 6 лет. В этой возрастной категории (6–9 лет) дети изучали чтение и письмо на русском и немецком языках, катехизис, прядение, вязание и другие несложные ремесла. Воспитанники 9–12 лет продолжали более углубленно изучать русский и немецкий языки, катехизис, знакомились с азами арифметики, географией России. Девочек учили шить белье и одежду, а мальчики начинали постигать портняжное и сапожное ремесла. Следующая возрастная категория воспитанников (12–15 лет) изучала Закон Божий, более углубленно — арифметику, языки (русский и немецкий), географию, рисование. Воспитанникам в возрасте от 15 до 18 лет преподавались те же дисциплины, что и в предыдущей возрастной категории, только уже на более высоком уровне (Никитина 2007).

Отдельно следует отметить ориентацию не только на общеобразовательную, но и профессиональную подготовку воспитанников. Для воспитанников старшего возраста было введено обучение различным профессиям. Были устроены мастерские: переплетная, столярная, слесарная, сапожная, портняжная, позументная, ткацкая, вышивальная, кружевная и др. Ученикам, обладавшим выдающимися способностями, предоставлялось право поступления в университеты и академии (Медико-хирургическую академию и Академию Художеств) (Менгден 1872).

Открытый 22 мая 1803 г. Гатчинский сельский воспитательный дом являлся младшим начальным отделением Санкт-Петербургского воспитательного дома. Согласно распоряжению императрицы, направленному в июле 1817 г. в Опекунский совет, новый штат питомцев Санкт-Петербургского воспитательного дома в количестве 570 человек (235 питомцев мужского пола, и 335 — женского) должен был комплектоваться только из воспитанников, пробывших некоторое время в Гатчин-

ском воспитательном доме, где они получали начальное образование (Павлов 1903). Таким образом, Гатчинский воспитательный дом стал двухклассной прогимназией с четырехгодичным курсом обучения. Из второго класса Гатчинского дома в возрасте 14–15 лет воспитанники переходили в 1-й класс Санкт-Петербургского воспитательного дома. В Санкт-Петербургском воспитательном доме дети учились шесть лет, по два года в каждом классе (Никитина 2007). В 1826 г. образование, полученное в Воспитательном доме, было приравнено к курсу гимназии.

Французские классы

В 1808 г., обратив внимание на существующий в России недостаток в домашних учительницах, Мария Федоровна учредила особые классы для подготовки наставниц, известные впоследствии под названием Французских. Обучение продолжалось шесть лет и делилось на два класса. В каждый из них полагалось принимать 25 воспитанниц 11–12 лет. Девочек обучали «закону веры», арифметике, русскому, французскому и немецкому языкам, чистописанию и рисованию, истории, географии (позднее добавили логику, риторику, педагогику и дидактику), музыке, танцам и «всяким женским рукоделиям», которые могли понадобиться для воспитания дворянок. По окончании теоретического курса воспитанницы проходили педагогическую практику в младших классах дома, а также в Смольном институте и училище ордена св. Екатерины (Фруменкова 2008).

Латинские классы

Способные воспитанники поступали в университеты и академии, прежде всего в Медико-хирургическую. Однако их успехи останавливались незнанием латинского языка. Для подготовки воспитанников в 1805 г. было решено учредить в Воспитательном доме особые Латинские классы. Из наиболее способных к наукам мальчиков разного возраста было отобрано 20 человек, в 1806 г. их число дошло до 50 (Фруменкова 2012). Эти воспитанники составили два Латинских класса — 1-й (низший) и 2-й (высший). В первый Латинский класс поместили тех воспитанников, которые еще не знали грамоты, но уже выделялись способностями среди остальных. Во второй класс были зачислены дети, уже проявившие успехи в начальных знаниях, и особенно те, кому легко давалась латынь. Первоначально в обоих

Латинских классах преподавали Закон Божий, чтение и письмо на трех языках — русском, немецком и латинском, грамматика этих языков и арифметика. Когда ученики второго Латинского класса начинали относительно свободно ориентироваться в этих предметах, то приступали к сочинениям и переводам на русском, немецком и латинском языках. Изучались также новые дисциплины: алгебра, геометрия, география, всеобщая история, история России, рисование, анатомия и физиология человека. Нагрузка учеников была достаточно большой и неравномерной, т. к. в одном классе учились и 10-летние, и 16-летние питомцы (Никитина 2007).

Первый выпуск из Латинских классов состоялся в 1811 г. Несколько учеников высшего Латинского класса по приказанию императрицы поступили в Медико-хирургическую академию (Тарапыгин 1878). Прием осуществлялся по результатам экзамена в присутствии министра народного просвещения графа А. К. Разумовского, президента Медико-хирургической академии Я. В. Виллие, конференц-секретаря Орлие и профессоров Крафта, Фуса, Озерецковского и Аделунга. В последующие годы экзамены посещали попечитель учебного округа С. С. Уваров и статс-секретарь Марии Федоровны Г. И. Вилламов. Из 22 студентов первого набора (изначально поступило 25 человек, из них 2 умерло, 1 отчислен по болезни) 13 окончили академию со званием лекарей, 3 — кандидатами. Отчисление студентов происходило как из-за нерадения, так и по причине обнаружившегося у некоторых из них природного отвращения к анатомии и хирургии — таких молодых людей определяли в писари (Фруменкова 2012). Очевидно, это имело в своей основе недостаточно продуманное зачисление в Латинские классы без учета личностных склонностей воспитанников.

Впоследствии отношение к неуспевавшим студентам ужесточалось. Некоторые объясняли свое отставание в учебе нелюбовью к анатомии. Так, в 1827 г. Николай Векман подал прошение об увольнении из академии якобы потому, что он чувствует себя неспособным заниматься медициной. Однако Совет на основании мнения преподавателей постановил, что причина исключительно в нерадении. Воспитаннику не разрешили поступить в писари, что открывало ему путь к гражданской службе, а «употребили в фельдшеры». Во второй половине 1820-х — начале 1830-х гг. воспитанников, не сумевших завершить образование,

в основном определяли фельдшерами и назначали в аптеки (Фруменкова 2012).

По сведениям о выпусках студентов набора 1811–1815 гг. и частично 1817 г., из 52 человек завершили образование 29. Три воспитанника (Филипп Депп, Станислав Корнонский и Иван Шереметевский) получили звание лекарей 1-го отделения, которое присваивалось «за превосходные успехи», 12 человек стали лекарями 2-го отделения («хорошие успехи»), 9 — лекарями 3-го отделения («посредственные успехи»), 4 — кандидатами «по слабым успехам». Особым покровительством Марии Федоровны пользовались два ее первых пансионера — Ф. Депп и С. Корнонский. Лучших выпускников награждали книгами и хирургическими инструментами. Молодые врачи получали от Воспитательного дома капитал, положенный на имя каждого из принятых в академию. Воспитательный дом заботился и о трудоустройстве выпускников, их старались определять на места в учреждениях опекунского совета, где они были обязаны прослужить по назначению не менее 6 лет. Однако скоро штатных вакансий стало не хватать — таких невостребованных воспитанников передавали медицинскому начальству для распределения. Долго не могли получить места выпускники 1816 г. Так, лекарь Андрей Филисов был определен при Александровской мануфактуре (подразделение Воспитательного дома), кандидат Кирилл Андреев помещен «при доме», еще двух кандидатов направили в Костромскую и Симбирскую губернии. В 1820–1830-е гг. начальство охотно удовлетворяло прошения бывших воспитанников-лекарей о добровольном поступлении в военное ведомство. Выпускник 1832 г. Александр Маклерой год провел на стажировке в военном госпитале, еще два года находился при Александровской мануфактуре в помощь медикам. Отчаявшись получить штатное место, он попросил уволить его из Воспитательного дома для службы по морскому ведомству, на что немедленно получил согласие (Фруменкова 2012).

Многие воспитанники Санкт-Петербургского воспитательного дома всю жизнь отдали служению медицине и внесли серьезный вклад в ее развитие. Прежде всего, следует упомянуть о первом пансионере императрицы Марии Федоровны в Медико-хирургической академии Филиппе Филипповиче фон Деппе (1793–1855) (рис. 10). Именно по отношению к нему впервые в России прозвучало слово «педиатр». Филипп Филиппович родился 2 октября 1793 г. в Везенберге (ныне Раквере в Эстонии) в семье оберофицера, адвоката земельного суда Филиппа

Иоганна фон Демпа (1742–1820) и Христины Марии, урожденной Паукер (1767–1812). Когда Филипп окончил уездную школу в Везенберге, родители, не имея средств к дальнейшему обучению сына, обратились за помощью к императрице Марии Федоровне. По ее повелению Демп был принят в Санкт-Петербургский Воспитательный дом (Никитин 1855). В 1805 г. он был среди 20 мальчиков, отобранных для обучения в Латинском классе. Филипп Демп оказался самым способным учеником этого класса, и Мария Федоровна до конца своих дней гордилась им, считая Демпа наглядным примером справедливости своих педагогических взглядов. Окончив гимназию, но оставаясь под патронажем Воспитательного дома, Демп поступил в Медико-хирургическую академию. Он окончил ее в 1814 г. в звании лекаря 1-го отделения (говоря современным языком, «с отличием»). Далее была недолгая служба ординатором в Мариинской больнице для бедных. Шла война с Наполеоном, и Демп обратился к императрице с просьбой принять его добровольцем в Русскую армию. С 11 марта 1815 г. Демп находился в походах во Франции, Германии и Польше. Вначале он служил в госпитале, затем был прикомандирован к главной квартире фельдмаршала Барклая-де-Толли. 25 января 1815 г. Демп возвратился в Санкт-Петербург, чтобы продолжить службу в Мариинской больнице.

В 1816 г. он приступил к работе в Гатчинском госпитале в должности младшего врача. В 1817 г. был всемиловитейше награжден императрицей



Рис. 10. Портрет семьи Демп. Август Георг Вильгельм Пецольд, 1845 г. Собрание Художественного музея Куму, Таллин, Эстония (Источник: <https://kumu.ekm.ee/ru/>)

Fig. 10. Portrait of the Depp family. August Georg Wilhelm Pezold, 1845. Collection of the Kumu Art Museum, Tallinn, Estonia (URL: <https://kumu.ekm.ee/ru/>)

Марией Федоровной золотыми часами с цепочкой и печатью. В 1821 г. Демп удостоился ордена св. Владимира 4-й степени, в 1827 г. — ордена св. Анны 2-го класса (Никитин 1855). В 1823 г. стал старшим врачом, и на него, помимо госпитальных забот, легли труды по прививанию оспы. В 1829 г. в ранге штаб-лекаря Демп вернулся в свой родной Воспитательный дом, где в качестве главного доктора возглавил медицинскую часть. По существу, именно здесь была создана первая в России детская больница, правда, пока только для нужд самого Воспитательного дома. Бичом Воспитательного дома были детские инфекции, и изучению их эпидемиологии и течения Демп уделял особое внимание, определяя длительность заразного и инкубационного периодов при кори, скарлатине, дифтерии и многих других детских инфекциях. При Воспитательном доме Демп открыл первую детскую амбулаторию «для проходящих детей», где независимо от сословий ежедневно вел прием всех, кто обращался за помощью. Еще не существовало понятия «лейб-педиатр», но Демпа нередко приглашали ко двору для лечения детей августейших особ (Копытов 2018). В то время еще отсутствовала кафедра детских болезней в Медико-хирургической академии. Санкт-Петербургский воспитательный дом стал тем местом, где врачи столицы могли специализироваться в области педиатрии. В середине XIX века в стенах Воспитательного дома начинали свою педиатрическую карьеру многие практикующие врачи Петербурга. За особые заслуги на посту главного доктора Воспитательного дома, масштабную научную и просветительскую деятельность, существенный вклад в борьбу с эпидемией холеры 1831 г. Медицинский совет Медико-хирургической академии в 1839 г. присудил Демпу высшее ученое звание — «доктор медицины и хирургии» (Никитин 1855). Он был возведен в ранг придворного доктора, ему было пожаловано имение Муромницы в Ямбургском уезде Петербургской губернии. В 1841 г. действительный статский советник Филипп Филиппович Демп был утверждён в потомственном дворянстве. Скончался он в 1855 г. и был похоронен в своем имении (Копытов 2018).

Главным помощником Филиппа Филипповича долгие годы оставался его однокашник по Воспитательному дому и Медико-хирургической академии, детский врач Александр Никитич Никитин (1793–1858), один из основоположников петербургской педиатрической школы. После выпуска из академии был определен на службу в грудное отделение Санкт-Петербургского воспитательного дома. Однако вскоре по распоряжению императрицы был переведен лекарем

в одно из подразделений Воспитательного дома — Александровскую мануфактуру. Здесь А. Н. Никитину пришлось иметь дело с подростками, изучая специфику физиологии и заболеваемости в этом возрасте. В 1817 г. возглавил так называемую «деревенскую экспедицию». Это был уникальный опыт системы патроната, когда детей Воспитательного дома до достижения ими семилетнего возраста за плату размещали в специально подобранные крестьянские семьи Петербургской губернии. «Деревенская экспедиция» обладала приличным штатом чиновников и врачей. Тщательно отбирали семьи, их обучали уходу и воспитанию, а затем постоянно контролировали состояние здоровья и развитие малышей. Для заболевших детишек, находящихся под опекой «деревенской экспедиции», по всей губернии была создана сеть лазаретов. К сожалению, эта система после смерти Демьяна была разрушена. Позже ее восстанавливали вновь (Копытов 2018). Всего А. Н. Никитиным было издано 62 труда, 16 из которых — переводы французских и немецких авторов. В 1816 г. напечатал свой перевод с немецкого сочинения Бреры «Медико-практические уроки о глистах или о чревных червях» (1816), затем работы Августина «О гальванизме и врачебном его употреблении» (1818), Грефе «Ринопластика, или Искусство органически восстанавливать потерю носа» (1821), Троттера «О пьянстве и влиянии оногo на человеческое тело в физическом и нравственном отношении» (1824), Генке «Руководство к судебной медицине» (1828), Брокгаузена «О распознавании и лечении белой горячки, происходящей от пьянства» (1830), Шеффера «Проба печеночная, служащая подтверждением пробы легочной в судебно-медицинском отношении» (1833), Бремзера «О глистах, водящихся в живом человеческом теле» (1839), Лихтенштедта «О большой смертности детей на первом году жизни» (1839), Рау «О распознавании и лечении геморроидальной болезни» (1841), Гельма «Монография родильных болезней» (1848–1853). Оставил большое количество сочинений по различным направлениям медицины, в том числе: «О весеннем лечении болезней» (1825), «Врачебный словарь, изъясняющий принятые в медицине греческие и латинские термины с прибавлением кратких биографических очерков известных древних врачей» (1835), «Болезни рабочих с указанием предохранительных мер» (1847), «Диетика беременных, родильниц и детей» (1846), «Наставление о пособии больным до прибытия врача» (1846), «Популярная диетика, или указание средств к сохранению здоровья» (1851), «Краткий обзор состояния медицины в России в царствование императрицы Екатерины II» (1855),

«Исторический очерк введения, водворения и развития оспопрививания в разных странах» («Друг здоровья», 1855) (Змеев 1886). В сентябре 1832 г. А. Н. Никитин стал одним из учредителей Общества русских врачей в Санкт-Петербурге и первым его секретарем. В 1834 г. Медико-хирургическая академия без экзамена присудила ему степень доктора медицины. В 1848 г. был избран почетным членом Московского университета. Скоропостижно скончался 22 июня (4 июля) 1858 г. от апоплексического удара.

Поступивший в Медико-хирургическую академию в 1813 г. пансионер императрицы Александр Иванович Крейсти (1796–1842) после выпуска в 1817 г. был определен в Красносельский госпиталь, а в 1823 г. поступил лекарем в богадельню Воспитательного дома. Принимал участие в борьбе с холерной эпидемией 1831 г. Занимался переводами медицинских сочинений с английского языка. Дослужился до чина коллежского советника (Фруменкова 2012).

Фельдшер Иосиф Ионович Ионин (1802–1868) в 1821 г. был возвращен в Воспитательный дом из училища садоводства «по неспособности для обучения ботанике» и определен к обойному мастеру. Вскоре главный доктор дома попросил устроить Ионина на вакансию младшего фельдшера «в приносном отделении». В 1826 г. его отправили в распоряжение Вольного экономического общества, Ионин стал оспопрививателем. Сначала он делал прививки в Петербургской губернии, а в 1827–1830 гг. работал в Белорусско-Могилевской губернии, за что получил серебряную и золотую медали «За заслуги в оспопрививании». В 1843 г. в качестве оспопрививателя Ионин был отправлен «в распоряжение Черноморского войска», где проработал десять лет. Распространил оспопрививание и между горцами, заслужив их полное доверие. В 1846 г. был произведен в коллежские регистраторы, в 1847 г. стал лекарским помощником. В 1863 г. награжден орденом св. Станислава III степени (Фруменкова 2012).

Совершенно очевидно, что первым и крайне важным шагом к успехам медиков — воспитанников Воспитательного дома послужило обучение в Латинских классах и прочный фундамент полученных знаний, прежде всего анатомо-физиологических.

Училище повивальных бабок, или Повивальный институт

Одновременно с Воспитательным домом, согласно Генеральному плану, был открыт Родильный госпиталь на 20 коек, где анонимно

оказывалась акушерская помощь всем без исключения родильницам (Бецкой 1789). Новорожденные дети при этом поступали в Воспитательный дом. Ввиду крайнего недостатка в России повивальных бабок И. И. Бецкой, ознакомившись с устройством заграничных повивальных училищ, в 1781 г. обращается в Опекунский совет с письмом о необходимости открытия подобного заведения. На обер-директора Фрезе было возложено поручение о приобретении необходимых инструментов и учебных пособий для учреждения Повивального училища, а также исчислить расходы (рис. 11). Для устройства училища и преподавания в нем воспитанницам повивального искусства из-за границы был приглашен акушер Моренгейм, а из Вены, Страсбурга, Флоренции и Болоньи получены необходимые рисунки и фантомы (муляжи). И в 1784 г. Повивальное училище было учреждено (Клейненберг 1872). Первыми воспитанницами училища были восемь питомиц, и так как Моренгейм читал лекции только на немецком языке, при Воспитательном доме были открыты немецкие классы для подготовки повивальных бабок (Менгден 1872).

Двухгодичная программа занятий для воспитанниц Повивального училища была составлена Моренгеймом и включала обучение Закону Божию, русскому и немецкому языку, географии, истории, арифметике, геометрии, рисованию женских тел и повивальному искусству. Теоретическую часть повивального искусства, включавшую лекции по анатомии и физиологии, профессор излагал словесно с объяснениями на фантоме (муляже), также объяснял болезни беременных, родильниц

и новорожденных и наставлял в составлении и употреблении лекарств. Практические познания воспитанницы приобретали в Родильном госпитале под руководством повивальной бабки, обучались принимать роды, лечить болезни, делать кровопускания и перевязки. Воспитанницам, достаточно усвоившим теоретическую и практическую часть повивального искусства, Медицинская коллегия назначала публичное испытание. Окончившие курс воспитанницы определялись повивальными бабками в родильных госпиталях Воспитательного дома. В 1788 г. профессор Моренгейм уехал в Москву, забрав с собой репетитора Крузе, на место обоих был определен хирург Рейнгольд, уволенный по прошению в 1789 г. и в качестве профессора не замещенный никем. В связи с этим обучение в Повивальном училище надолго приостановилось.

В качестве акушера был нанят Гамен, по его смерти в 1790 г. для исправления акушерской должности был определен доктор и профессор повивального искусства Нестор Максимович Максимович-Амбодик (1744–1812). Он оказывал помощь беременным, родильницам и новорожденным младенцам и читал лекции по теории повивального искусства как воспитанницам Воспитательного дома, так и приходящим слушателям. Однако преподавание не носило официального характера (Клейненберг 1872). Нестор Максимович первым из акушеров начал читать лекции на русском языке, однако это было затруднено отсутствием в русском языке научной медицинской терминологии. Максимович-Амбодик написал несколько медицинских терминологических словарей, тем самым положив начало русской медицинской терминологии. Его капитальный труд «Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле» по праву можно назвать первым отечественным руководством по акушерству. Часть 5 «Искусства повивания», по сути, является первым руководством по педиатрии на русском языке (рис. 12). Он проводил занятия на акушерском фантоме, применяя его для демонстрации биомеханики как нормальных, так и патологических родов, а также для обучения различным акушерским приемам и операциям (Чистович 1870). В 1797 г. Н. М. Максимович-Амбодик по прошению был уволен от должности. На его место акушером при Родильном госпитале был принят доктор Сутгов.

В 1797 г. императрица Мария Федоровна принимает главное начальствование над Воспитательным домом. В 1804 г. императрица возымела намерение учредить новый Повиваль-

Въ росписи, препровожденной неизвѣстному при письмѣ Съѣзду единовременные расходы при учрежденіи Повивальнаго училища исчислены были въ 6115 руб., а именно:

1) На постройку амфитеатра и большаго стола, вертящагося на оси, и на покупку оловянныхъ чашекъ, тазовъ и анатомическихъ досокъ	115 р.
2) На машины и стулья	400 «
3) На книги съ эстампами	200 «
4) На акушерскіе инструменты и фантомы, выписанные изъ Страсбурга.	500 «
5) На фантомъ, въ которомъ матка сдѣлана на пружинахъ, выписанный изъ Вѣны	400 «
6) До 60 куколь, дутыхъ изъ воска, представляющихъ разные случаи тяжолыхъ родовъ и причины препятствующихъ благополучному разрѣшенію	3500 «
7) Восковая кукла, изображающая анатомическія части, выписанная изъ Болоньи	1000 «
Итого	6115 р.

Рис. 11. Роспись расходов при учреждении Повивального училища (Клейненберг 1872)

Fig. 11. List of expenses for the establishment of the Midwife School (Kleinenberg 1872)

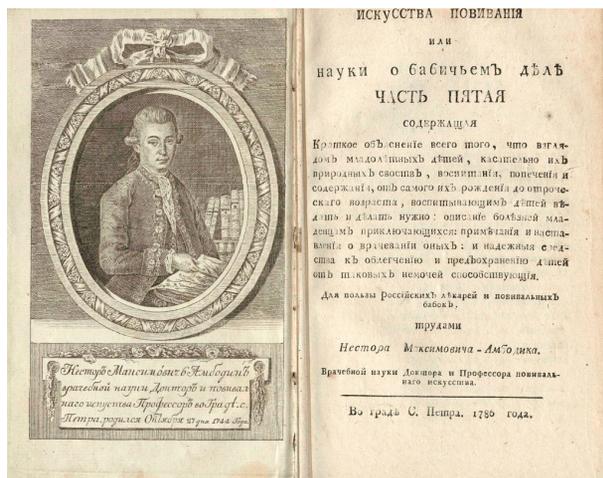


Рис. 12. Н. М. Максимович-Амбодик. «Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле». Ч. 5. СПб.: Императорская типография, 1786. 144 с.
(http://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005436433/)

Fig. 12. N. M. Maksimovich-Ambodik's book *The Art of Delivering a Baby or the Science of Midwifery*. Pt. 5. Saint Petersburg: Imperial Printing House, 1786. 144 p.
(URL: http://rusneb.ru/catalog/000199_000009_005436433/)

ный институт. Однако по встретившимся препятствиям Училище повивальных бабок, или Повивальный институт, возобновляет свою работу только в 1811 г. В нем обучалось 12 воспитанниц на счет Воспитательного дома и 18 девушек — на счет Министерства полиции. Флигель Воспитательного дома, в котором помещался родильный госпиталь, был обустроен для Повивального института. Директором Повивального института был назначен действительный статский советник акушер Сутгов, профессором же определен штаб-лекарь Моллет, репетитором — штаб-лекарь Гейль. В 1819 г. Родильный госпиталь с Повивальным училищем был переведен в новое помещение на пересечении набережной реки Мойки и Гороховой улицы — смежный с Воспитательным домом каменный дом, выкупленный у купца Фридриха Битепажа (современный адрес: наб. реки Мойки, 52). Новое здание позволяло вместить больше воспитанниц, и их число было увеличено на 30 человек.

Согласно Высочайше утвержденным правилам, распорядок в Повивальном институте был таков. Воспитанницы вставали в 6 часов утра, умывшись и одевшись, вслух читали утреннюю молитву. После завтрака, в 7 часов, до 9 повторяли читанную им накануне лекцию по повивальному искусству. Потом до 11 утра упражнялись в чтении и письме на русском языке, арифметике и чистописании. С 11 до 12 часов

профессор читал лекцию по повивальному искусству. В 12 воспитанницы обедали и были свободны до 2 часов. С 2 до 3 часов готовились к лекции репетитора, повторявшего им с 3 до 5 часов лекцию профессора с объяснением непонятого. С 5 до 7 часов воспитанницы занимались рукоделием. После этого гуляли в саду, в 8 часов ужинали; в 9 часов, прочтя вечернюю молитву, ложились спать. Каждую субботу с 7 до 10 часов священник обучал их Закону Божию. Подготовкой воспитанниц по вопросам ухода за новорожденными, диагностики и лечения болезней детей раннего возраста занимался Ф. Ф. Десп. По окончании теоретического и практического курса повивального искусства воспитанницы подвергались публичному испытанию, производившемуся членами Медико-хирургической академии в присутствии министра полиции, министра духовных дел, министра народного просвещения и почетных опекунов. После принятия присяги (рис. 13) воспитанницы выбирали города, где были вакансии повивальных бабок, и обязывались прослужить не менее 6 лет (Клейненберг 1872). С 1815 по 1835 г. Санкт-Петербургское повивальное училище выпустило и распределило по губерниям 104 повивальные бабки из воспитанниц и 64 выученных за счет департамента (рис. 14). Кроме того, повивальные бабки направлялись в войска.

Одновременно расширялась сфера деятельности Родильного госпиталя. 20 кроватей уже не хватало, и Мария Федоровна повелела устроить 45 кроватей. В 1814 г. профессор Моллет был уволен по слабости здоровья. Его заменил штаб-лекарь Гейль. Он был уволен в 1822 г. и заменен хирургом Шольцем. В 1835 г. директор Повивального института Сутгов вышел в отставку, и Шольц занял его место. 7 декабря 1835 г. Родильный госпиталь и Повивальный институт при Воспитательном доме были преобразованы в Родовспомогательное заведение (Клейненберг 1872).

Заключение

Санкт-Петербургский Императорский воспитательный дом стал одним из первых многопрофильных образовательных учреждений, готовивших как поступающих в высшие учебные заведения, так и специалистов со средним специальным образованием. Оно было грамотно ориентировано на рынок труда. Девушки получали в основном педагогическое образование и могли работать гувернантками, домашними наставницами, учителями в сельских школах. Юноши, поступавшие в университеты и акаде-

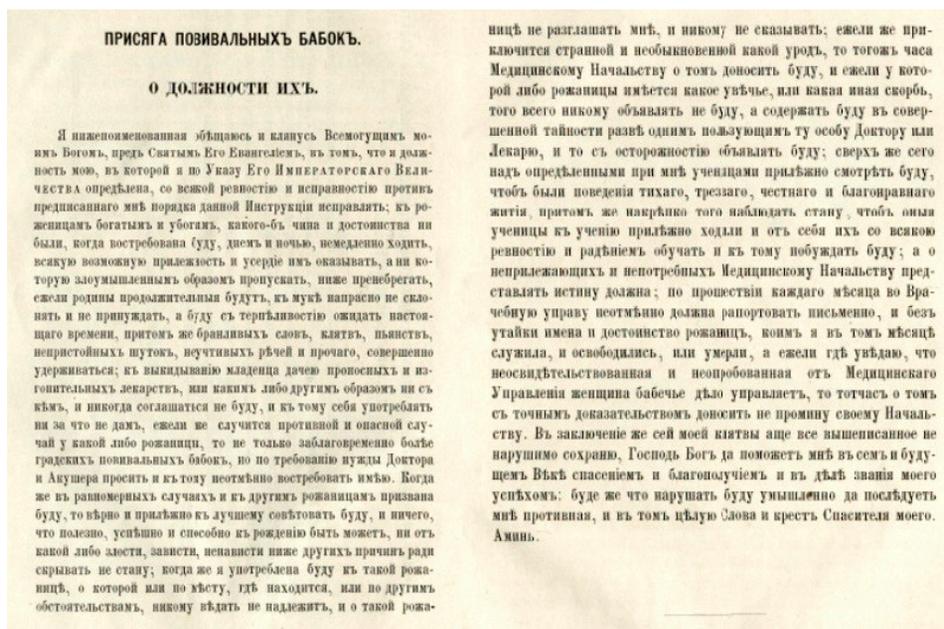


Рис. 13. Присяга повивальных бабок (Клейненберг 1872)
 Fig. 13. Oath of midwives (Kleinenberg 1872)

мии, становились учителями, инженерами, художниками, врачами, фармацевтами и фельдшерами. Большинство же воспитанников обучалось различным ремеслам. Во всех классах ежегодно обучалось около 300 человек, в университетах и академиях — около 20 человек, в ремесленных мастерских, как в Воспитательном доме, так и на петербургских заводах и фабриках — около 2000 человек (Менгден 1872).

Всесторонний характер обучения в Воспитательном доме был заложен И. И. Бецким и отвечал его просветительским взглядам, сформировавшимся во многом под влиянием Джона Локка, Жан-Жака Руссо, Дени Дидро. Дидро высказывался в пользу женского образования, эти идеи были всецело воплощены Бецким в Воспитательном доме. Дидро также увлекался мыслью о введении в систему преподавания анатомии (Лаппо-Данилевский 1904). Тут следует сказать, что в систему общей подготовки в Воспитательном доме преподавание анатомии и физиологии человека включено не было ни при Бецком, ни при Марии Федоровне. Хотя основы натуральной истории все же преподавались. Не входило оно и в подготовку учительниц и наставниц в Французских классах. Тем не менее принципы возрастной физиологии активно использовались при построении учебного процесса; учитывались и психофизиологические особенности учеников, закладывались основы гигиенического воспитания. Еще на заре становления Воспитательного дома зарождалось направление, называемое теперь педагогической физиологией.

ПО ВЫПУСКУ.	Воспитывавшихся на счет Воспитательного Дома.	Воспитывавшихся на счет Министерства полиции.	И Т О Г О.
1815 году.	3	8	11
1817 >	4	5	9
1819 >	2	8	10
1821 >	8	2	10
1823 >	7	4	11
1825 >	9	7	16
1827 >	13	7	20
1828 >	11	2	13
1830 >	8	10	18
1832 >	11	7	18
1833 >	9	1	10
1835 >	19	3	22
ВСЕГО . . .	104	64	168

Рис. 14. Число повивальных бабок, выпущенных из Повивального института в 1815–1835 гг. (Клейненберг 1872)

Fig. 14. The number of midwives graduated from the Midwife Institute in 1815–1835 (Kleinenberg 1872)

Свое заслуженное место анатомия и физиология человека заняла в специализированной подготовке воспитанников к поступлению в Медико-хирургическую академию в Латинских классах. Именно полученные здесь знания создавали надежную базу для успешного обучения в Медико-хирургической академии, а также и для дальнейших профессиональных достижений выпускников Воспитательного дома. Яр-

чайшими примерами тому служат выдающиеся заслуги Филиппа Филипповича фон Демпа и Александра Никитича Никитина, стоявших у истоков отечественной педиатрии.

Еще одна достопримечательная страница в развитии преподавания анатомии и физиологии человека — подготовка акушерок в Повивальном институте. В его стенах преподавание физиологии началось еще в 1784 г. Особенное внимание было уделено обеспечению учениц наглядными пособиями, для чего в Европе были закуплены таблицы и акушерские фантомы; с этого момента в обучение акушерству обязательно включается фантомный курс. Обучение включало не только теоретическую подготовку, но и углубленные практические занятия, что позволяло готовить крайне востребованных квалифицированных акушерок.

Физиология являлась фундаментальной опорой не только преподаваемых основ медицины, но и непосредственно самого педагогического образования, осуществляемого в Воспитательном доме, бывшем в начале XIX века одним из центров становления возрастной физиологии и педиатрии в России.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Литература

- Бецкой, И. И. (1789) *Собрание учреждений и предписаний касательно воспитания в России обоего пола благородного и мещанского юношества, с прочими в пользу общества установлениями. Т. 1.* СПб.: Типография И. К. Шнора, 540 с.
- Веселова, А. Ю. (2004) Воспитательный дом в России и концепция воспитания И. И. Бецкого. *Отечественные записки*, № 3 (18), с. 169–179.
- Змеев, Л. Ф. (1886) *Русские врачи-писатели. Вып. I. Тетрадь 2.* СПб.: Типография В. Демакова, 182 с.
- Клейнбергер, Ф. И. (1872) *Столетие Родовспомогательного заведения Императорского Санкт-Петербургского воспитательного дома. Исторический очерк.* СПб.: [б. и.], 179 с.
- Копытов, Г. А. (2018) Российские немцы у истоков столичной педиатрии в Императорской России. В кн.: Т. А. Шрадер (ред.). *Немцы в Санкт-Петербурге: Биографический аспект. XVIII–XX вв. Вып. 11.* СПб.: МАЭ РАН, с. 228–244.
- Лаппо-Данилевский, А. С. (1904) *И. И. Бецкой и его система воспитания.* СПб.: Типография Императорской Академии наук, 61 с.
- Маккавейский, Н. К. (1904) *Педагогические мечты Екатерины Великой и Бецкого. Из истории воспитания в России.* Киев: Типография И. И. Горбунова, 49 с.
- Менгден, В. М. (1872) *Исторический очерк С.-Петербургского воспитательного дома, читанный 6 сентября 1872 года в день празднования юбилея столетнего его существования директором этого заведения.* СПб.: Типография Второго отделения Собственной Его Императорского Величества канцелярии, 16 с.
- Монографии учреждений Ведомства императрицы Марии (1880–1882).* СПб.: Типография В. Демакова, 768 с.
- Никитин, А. Н. (1855) Некролог доктора медицины и хирургии Филиппа Филипповича Демпа. *Северная Пчела*, № 246, с. 1505.
- Никитина, Е. Е. (2007) Санкт-Петербургский Воспитательный дом под ведомством Императрицы Марии Федоровны, 1797–1828 гг. *Фонтанка: культурно-исторический альманах*, № 2, с. 56–64.
- Павлов, Н. Е. (1903) *Столетие существования Гатчинского сиротского института Императора Николая I (1803–1903): исторический очерк.* СПб.: [б. и.], 66 с.
- Полное собрание законов Российской империи (1649–1825). Т. XXIV.* (1830) СПб.: Типография Второго отделения Собственной Его Императорского Величества канцелярии, 869 с.
- Полное собрание законов Российской империи (1825–1881). Т. III.* (1830) СПб.: Типография Второго отделения Собственной Его Императорского Величества канцелярии, 1246 с.
- Пятковский, А. П. (1875) Санкт-Петербургский воспитательный дом под управлением И. И. Бецкого: Историческое исследование по архивным источникам. *Русская старина*, т. 12, № 1, с. 146–159.
- Соколов, А. Р., Зимин, И. В. (2015) *Благотворительность семьи Романовых. XIX — начало XX в. Повседневная жизнь Российского императорского двора.* М.: Центрполиграф, 680 с.
- Тарапыгин, Ф. А. (1878) *Материалы для истории С.-Петербургского воспитательного дома.* СПб.: Типография Р. Голике, 79 с.
- Фруменкова, Т. Г. (2007а) Петербургский воспитательный дом в 1797 году. *Вестник Герценовского университета*, № 5 (43), с. 18–22.
- Фруменкова, Т. Г. (2007б) Предыстория и начальная история Санкт-Петербургского воспитательного дома (1763–1796). *Вестник Герценовского университета*, № 4 (42), с. 65–71.
- Фруменкова, Т. Г. (2008) Домашние учительницы — выпускницы французского класса Петербургского воспитательного дома (первая половина XIX в.). *Вестник Герценовского университета*, № 11 (61), с. 75–78.

- Фруменкова, Т. Г. (2012) Петербургский воспитательный дом и подготовка медиков в дореформенной России. *Вестник Герценовского университета*, № 1, с. 166–174.
- Чистович, Я. А. (1870) *Очерки по истории русских медицинских учреждений XVIII столетия*. СПб.: Типография Я. Трея, 420 с.

References

- Betskoy, I. I. (1789) *Sobranie uchrezhdenij i predpisaniy kasatel'no vospitaniya v Rossii oboego pola blagorodnogo i meshchanskogo yunoshestva, s prochimi v pol'zu obshchestva ustanovleniyami [A collection of resolutions and regulations regarding the education in Russia of both sexes of noble and bourgeois youth, with other resolutions in favor of society]. Vol. 1*. Saint Petersburg: "Tipografiya I. K. Shnora" Publ., 540 p. (In Russian)
- Chistovich, Ya. A. (1870) *Ocherki po istorii russkikh meditsinskikh uchrezhdenij XVIII stoletiya [Essays on the history of Russian medical institutions of the XVIII century]*. Saint Petersburg: "Tipografiya Ya. Treya" Publ., 420 p. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2007a) Peterburgskij vospitatel'nyj dom v 1797 godu [Petersburg Educational House in 1797]. *Vestnik Gertsenovskogo universiteta*, no. 5 (43), pp. 18–22. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2007b) Predystoriya i nachal'naya istoriya Sankt-Peterburgskogo vospitatel'nogo doma (1763–1796) [Background and initial history of the St. Petersburg Educational House (1763–1796)]. *Vestnik Gertsenovskogo universiteta*, no. 4 (42), pp. 65–71. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2008) Domashnie uchitel'nitsy—выпускницы французского класса Петербургского воспитательного дома (первая половина XIX в.) [Home teachers—graduates of the French class of the St. Petersburg Educational House (first half of the XIX century)]. *Vestnik Gertsenovskogo universiteta*, no. 11 (61), pp. 75–78. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2012) Peterburgskij vospitatel'nyj dom i podgotovka medikov v doreformennoj Rossii [St. Petersburg Educational House and training of doctors in pre-reform Russia]. *Vestnik Gertsenovskogo universiteta*, no. 1, pp. 166–174. (In Russian)
- Klejnberg, F. I. (1872) *Stoletie Rodovspomogatel'nogo zavedeniya Imperatorskogo Sankt-Peterburgskogo vospitatel'nogo doma. Istoricheskij ocherk [Centenary of the Maternity support institution of the Imperial St. Petersburg educational house. Historical essay]*. Saint Petersburg: [s. n.], 179 p. (In Russian)
- Kopytov, G. A. (2018) *Rossijskie nemtsy u istokov stolichnoj pediatrii v Imperatorskoj Rossii [Russian Germans at the origins of metropolitan pediatrics in Imperial Russia]*. In: T. A. Shrader (ed.). *Nemtsy v Sankt-Peterburge: Biograficheskij aspekt. XVIII–XX vv. Vyp. 11 [Germans in Saint Petersburg: Biographical aspect. XVIII–XX centuries. Iss. 11]*. Saint Petersburg: MAE RAS Publ., pp. 228–244. (In Russian)
- Lappo-Danilevskij, A. S. (1904) *I. I. Betskoy i ego sistema vospitaniya [I. I. Betskoy and his education system]*. Saint Petersburg: Imperial Academy of Sciences Publ., 61 p. (In Russian)
- Makkavejskij, N. K. (1904) *Pedagogicheskie mecht'y Ekateriny Velikoj i Betskogo. Iz istorii vospitaniya v Rossii [Pedagogical dreams of Catherine the Great and Betskoy. From the history of education in Russia]*. Kiev: "Tipografiya I. I. Gorbunova" Publ., 49 p. (In Russian)
- Mengden, V. M. (1872) *Istoricheskij ocherk S.-Peterburgskogo vospitatel'nogo doma, chitannyj 6 sentyabrya 1872 goda v den' prazdnovaniya yubileya stoletnego ego suschestvovaniya direktorom etogo zavedeniya [Historical essay of the St. Petersburg Educational House, read on September 6, 1872 on the day of the celebration of the anniversary of its centenary existence by the director of this institution]*. Saint Petersburg: Second Branch of His Imperial Majesty's Own Chancellery Publ., 16 p. (In Russian)
- Monografii uchrezhdenij Vedomstva imperatritsy Marii (1880–1882) [Monographs of the institutions of Empress Maria Office (1880–1882)]*. Saint Petersburg: "Tipografiya V. Demakova" Publ., 768 p. (In Russian)
- Nikitin, A. N. (1855) *Nekrolog doktora meditsiny i khirurgii Filippa Filippovicha Deppa [Obituary of doctor of medicine and surgery Philip Filippovich Depp]*. *Severnaya pchela*, no. 246, p. 1505 (In Russian)
- Nikitina, E. E. (2007) *Sankt-Peterburgskij Vospitatel'nyj dom pod vedomstvom Imperatritsy Marii Fedorovny, 1797–1828 gg. [Saint Petersburg educational house under the department of Empress Maria Fedorovna, 1797–1828]*. *Fontanka; kulturno-istoricheskij almanakh*, no. 2, pp. 56–64. (In Russian)
- Pavlov, N. E. (1903) *Stoletie sushchestvovaniya Gatchinskogo sirotskogo instituta Imperatora Nikolaya I (1803–1903): istoricheskij ocherk [Centenary of the Gatchina orphan institute of Emperor Nicholas I (1803–1903): Historical essay]*. Saint Petersburg: [s. n.], 66 p. (In Russian)
- Polnoe sobranie zakonov Rossijskoj imperii (1649–1825). [Full collection of laws of the Russian Empire (1649–1825)]. Vol. XXIV*. (1830) Saint Petersburg: Second Branch of His Imperial Majesty's Own Chancellery Publ., 869 p. (In Russian)
- Polnoe sobranie zakonov Rossijskoj imperii (1825–1881) [Full collection of laws of the Russian Empire (1825–1881)]. Vol. III*. (1830) Saint Petersburg: Second Branch of His Imperial Majesty's Own Chancellery Publ., 1246 p. (In Russian)
- Pyatkovskij, A. P. (1875) *Sankt-Peterburgskij vospitatel'nyj dom pod upravleniem I. I. Betskogo: Istoricheskoe issledovanie po arkhivnym istochnukam [Saint Petersburg educational house under the direction of I. I. Betsky: Historical research on archival sources]*. *Russkaya starina*, vol. 12, no. 1, pp. 146–159. (In Russian)
- Sokolov, A. R., Zimin, I. V. (2015) *Blagotvoritel'nost' sem'i Romanovykh. XIX—nachalo XX v. Povsednevnyaya zhizn' Rossijskogo imperatorskogo dvora [Charity of the Romanov family. XIX—beginning of XX century. Everyday life of the Russian Imperial Court]*. Moscow: Tsentrpoligraf Publ., 680 p. (In Russian)
- Tarapygin, F. A. (1878) *Materialy dlya istorii S.-Peterburgskogo vospitatel'nogo doma [Materials for the history of Saint Petersburg educational house]*. Saint Petersburg: "Tipografiya R. Golike" Publ., 79 p. (In Russian)
- Veselova, A. Yu. (2004) *Vospitatel'nyj dom v Rossii i kontseptsiya vospitaniya I. I. Betskogo [Educational home in Russia and the concept of education I. I. Betskoy]*. *Otechestvennyye zapiski*, no. 3 (18), pp. 169–179. (In Russian)
- Zmeev, L. F. (1886) *Russkie vrachi-pisateli. Vyp. I. Tetrad' 2. [Russian medical writers. Iss. I. Notebook 2]*. Saint Petersburg: "Tipografiya V. Demakova" Publ., 182 p. (In Russian)



Check for updates

Обзоры

УДК 930.1 + 378.4 + 57.085

EDN PQFNQH

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-140-156>

Избранные страницы истории кафедры анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им. А. И. Герцена. Традиции и инновации

Т. А. Смирнова^{✉1}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторе

Тамара Андреевна Смирнова, SPIN-код: [6569-3109](#), e-mail: tamarsmirnova@yandex.ru

Для цитирования: Смирнова, Т. А. (2022) Избранные страницы истории кафедры анатомии и физиологии человека и животных РГПУ им. А. И. Герцена. Традиции и инновации. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 140–156. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-140-156> EDN PQFNQH

Получена 22 апреля 2022; прошла рецензирование 16 июня 2022; принята 19 июня 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Т. А. Смирнова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Статья содержит воспоминания автора о годах учебы и работы на кафедре анатомии и физиологии человека и животных за пятьдесят лет — с 1965 по 2015 годы. Проведен анализ исторических предпосылок изучения анатомии и физиологии человека в стенах Санкт-Петербургского воспитательного дома. Проанализирована роль русского просветителя И. И. Бецкого в организации женского педагогического образования в России. Представлены воспоминания автора о преподавателях и организации занятий по гистологии, анатомии и физиологии человека на кафедре в период студенчества. Подробно описана образовательная деятельность кафедры на курсах по повышению квалификации преподавателей педагогических вузов. Приведены интересные факты из жизни известных ученых, которые проводили занятия со слушателями. Проведен сравнительный анализ направлений научной деятельности преподавателей и сотрудников за пятьдесят лет работы кафедры. Отмечен вклад ученых-физиологов, которые в разные годы заведовали кафедрой. Сформулированы основные традиции кафедры — они выражены в преемственности изучения важных физиологических проблем, начиная с И. М. Сеченова. Описана инновационная деятельность в проведении научных исследований на кафедре, связанная с внедрением новых методов электрофизиологических исследований.

Ключевые слова: кафедра анатомии и физиологии человека и животных, история, воспитательный дом, И. М. Сеченов, И. П. Павлов, Н. Е. Введенский, анатомия и физиология человека, традиции и инновации

Herzen University Department of Human and Animal Anatomy and Physiology: Some pages of history. Traditions and innovations

T. A. Smirnova✉¹

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Author

Tamara A. Smirnova, SPIN: 6569-3109, e-mail: tamarsmirnova@yandex.ru

For citation: Smirnova, T. A. (2022) Herzen University Department of Human and Animal Anatomy and Physiology: Some pages of history. Traditions and innovations. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 140–156. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-140-156> EDN PQFNQH

Received 22 April 2022; reviewed 16 June 2022; accepted 19 June 2022.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © T. A. Smirnova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The article is based on the author's memories of fifty years of study and work at the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology (from 1965 to 2015). It analyses historical prerequisites for the development of research in human anatomy and physiology within the walls of Saint Petersburg Imperial Founding Hospital. A particular focus is given to the contribution of the Russian educator I. I. Betsky in the organisation of women's pedagogical education in Russia. The article also contains the author's memories about the Department's teaching staff and the organisation of classes in histology, anatomy and human physiology during her time as a student. Another part of the article focuses on the Department's educational efforts at the professional development courses for teachers of pedagogical universities. Besides, the article provides interesting facts from the life of famous scientists from among the members of the Department's teaching staff. It gives a comparative analysis of the Department's research avenues over a fifty-year span and describes the contribution of physiologists who ran the Department. The article outlines the main traditions of the Department. Among them is continuity in the study of important issues in physiology—a tradition that goes back to I. M. Sechenov. Finally, the article describes innovation implemented in the Department's research activity, in particular, new methods of conducting electrophysiological research.

Keywords: Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, history, Saint Petersburg Imperial Founding Hospital, I. M. Sechenov, I. P. Pavlov, N. E. Vvedensky, human anatomy and physiology, traditions and innovations

Истоки

Предпосылки для возникновения кафедры анатомии и физиологии человека появились задолго до ее официального открытия в XX веке и связаны с именем русского просветителя и общественного деятеля Ивана Ивановича Бецкого (1704–1795). И. И. Бецкой был действительным тайным советником Императрицы Екатерины II, президентом Императорской Академии художеств с 1763 по 1795 годы, инициатором создания Смольного института и Воспитательного дома, директором Сухопутного Кадетского шляхетного корпуса. По инициативе И. И. Бецкого в 1770 году в Санкт-Петербурге на Миллионной улице был открыт Воспитательный дом по образцу Московского, организованного ранее также по плану Бецкого. Первоначально Воспитательный дом был своего рода учреждением для призрения незаконнорожденных детей, сирот и детей бедняков. Идея его

создания принадлежала Екатерине II. Под влиянием передовых педагогических учений императрица стремилась сформировать новое поколение путем идеального образования и правильного воспитания. Организация работы по воплощению этой идеи в жизнь была поручена сподвижнику императрицы И. И. Бецкому (Фруменкова 2009, 66).

В 1763 году И. И. Бецкой представил Екатерине II план школьной реформы «Генеральное учреждение о воспитании обоюбого пола юношества», который был утвержден в 1764 году. Бецкой разработал проекты закрытых учебных заведений сословного характера, чтобы воспитать «новую породу людей», создать новое общество образованных дворян, способных гуманно обращаться с крестьянами и справедливо управлять государством. В этом обществе и «третий чин людей будет свободно и прилежно заниматься промышленностью, торговлей, ремеслом». Конкретная реализация проекта была связана

с организацией воспитательных домов для незаконнорожденных (Бецкой 1789).

В 1797 году Санкт-Петербургский воспитательный дом был переведен в бывший дворец графа К. Г. Разумовского, расположенный по адресу: набережная реки Мойки, дом 48. Указом императора Павла I от 2 мая 1797 года главное начальство над Воспитательными домами в Москве и Петербурге было поручено императрице Марии Федоровне, которая проявила себя как активная, предприимчивая и внимательная к судьбам питомцев руководительница (Вилламов 1836).

В Воспитательном доме сиротам давали не только кров и пищу, но и профессию. Здесь были заложены основы женского педагогического образования: созданы классы для подготовки гувернанток, наставниц, учительниц музыки, языков. Воспитанники латинских классов изучали анатомию и физиологию человека (Фруменкова 2007; 2012). Таким образом, с уверенностью можно считать, что базовые дисциплины анатомо-физиологического цикла преподаются в стенах Воспитательного дома, а позже — педагогического института уже более двухсот лет.

Возвращаясь к истокам возникновения Санкт-Петербургского воспитательного дома, необходимо отметить, что потребность в организации воспитательных учреждений в России в середине XVIII века была достаточно острой. Убийство матерями своих новорожденных детей было нередким явлением в России того времени. Свою озабоченность жестоким отношением к детям высказал и выдающийся русский ученый-естествоиспытатель Михаил Васильевич Ломоносов. В известном трактате «О размножении и сохранении русского народа», написанном в виде письма к государственному деятелю, генерал-адъютанту, меценату, основателю Московского университета И. И. Шувалову 1 ноября 1761 года, Ломоносов обстоятельно анализировал причины высокой младенческой смертности в России. Он предлагал конкретные меры по улучшению гигиенических и социальных условий, необходимых для исправления ситуации (Ломоносов 2011).

Реализация многих предложений Бецкого и Ломоносова в значительной мере произошла только в XX веке и имеет прямое отношение к деятельности кафедры анатомии и физиологии человека, где в разное время преподавались такие учебные дисциплины, как возрастная физиология и школьная гигиена, эмбриология человека, экология ребенка.

В память о просветительской деятельности Ивана Ивановича Бецкого на территории Воспитательного дома 1 октября 1868 года был открыт памятник — бюст И. И. Бецкого. Бюст отлит

по модели, выполненной с мраморного бюста работы Я. Земельгака, в 1803 г. Скульптор — Аким Панфилович Лаверецкий. Это первый памятник в виде бюста, установленный в Санкт-Петербурге (рис. 1). Надпись на постаменте с лицевой стороны рельефными полированными знаками: «Иван Иванович Бецкой, по мысли которого основан Екатериною Великою Императорский Воспитательный дом в 1770 году».

Сопоставляя высказывания Бецкого об образовании со взглядами современного общества, нельзя не поразиться прозорливости этого великого реформатора. Бецкой «полагал надобность следовать по стопам природы, не превозмогая и не переламывая ее, но способствуя ей». При этом Иван Иванович пропагандировал либеральный подход к воспитанию: отказ от телесных наказаний, систему поощрений, свободно развивающихся игр, учебы в удовольствие (Бецкой 1789). В контексте обсуждаемой темы следует признать, что либеральные идеи Бецкого сохранили свою актуальность по сей день. Их элементы могут быть эффективно использованы при организации образования подрастающего поколения, в частности



Рис. 1. Бюст И. И. Бецкого в сквере перед первым корпусом университета. Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 1. Herzen University, Bust of I. I. Betskoy, the square in front of Building 1. Photo by T. A. Smirnova, 2022

при изучении дисциплин анатомио-физиологического цикла в педагогическом вузе.

Ниже представлены воспоминания автора о годах учебы и работы на кафедре анатомии и физиологии человека и животных за пятьдесят лет, с 1965 по 2015 годы.

Жизнь кафедры глазами студента

Знакомство с кафедрой для автора этих строк состоялось осенью 1965 года после поступления на 1 курс факультета естествознания ЛГПИ им. А. И. Герцена (в настоящее время факультет биологии РГПУ им. А. И. Герцена).

Деканом факультета в то время был доктор педагогических наук, профессор кафедры методики преподавания естествознания Николай Александрович Рыков, специалист в области методики преподавания биологии в школе.

Кафедрой анатомии и физиологии человека и животных заведовала Людмила Владимировна Латманисова — известный физиолог, ученица академика А. А. Ухтомского, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР. В 1946 году она защитила докторскую диссертацию на тему «Закономерности Введенского в электрической активности возбудимых единиц», которая фактически явилась прямым продолжением фундаментальных исследований выдающегося русского физиолога, ученика И. М. Сеченова Николая Евгеньевича Введенского. Он внес существенный вклад в развитие физиологии возбудимых тканей, изучал закономерности реагирования тканей на различные раздражители, развил учение об оптимуме и пессимуме раздражителя,

открыл закон относительной функциональной лабильности тканей, развил представление о парабозе и единстве природы возбуждения и торможения. Таким образом, под руководством Людмилы Владимировны на кафедре сохранялись, а впоследствии и развивались традиции отечественной физиологической школы.

В памяти сохранился образ невысокой женщины академической внешности в классическом английском костюме с элегантной блузкой и изящной брошкой на лацкане пиджака, со строгой прической и гордой осанкой. Общение с ней вызывало у студентов и молодых сотрудников трепет и желание внутренне подтянуться и по возможности соответствовать этому торжественному моменту.

Первые студенческие впечатления об институте связаны с осознанием величия его архитектурного ансамбля. Он поражал своим уникальным местоположением в самом центре Ленинграда, гармонией расположения учебных корпусов и вспомогательных зданий. Этот архитектурный дворцово-парковый комплекс был создан в XVIII–XIX веках специально для учебных заведений. В его сооружении принимали участие знаменитые архитекторы Ф. Б. Растрелли, А. Ф. Кокоринов, Ж. Б. Валлен-Деламот, Д. Квадри, П. С. Плавов. Здания университета, расположенные в одном квартале, позволяют проследить эволюцию петербургской архитектуры на протяжении столетия: от барокко до позднего классицизма. Здесь представлены памятники архитектуры и произведения монументально-декоративного искусства, в том числе ограды, ворота, монументы (рис. 2) (Блинова, Кузмичев 2007).



Рис. 2. Главный корпус РГПУ им. А. И. Герцена (бывший дворец К. Г. Разумовского) (Источник: <https://static.tildacdn.com/tild3031-3831-4133-a435-656261333661/2020.jpg>)

Fig. 2. Herzen University, the main building (the former palace of K. G. Razumovsky) (URL: <https://static.tildacdn.com/tild3031-3831-4133-a435-656261333661/2020.jpg>)



Рис. 3. Здание третьего корпуса университета.
Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 3. Herzen University, Building 3.
Photo by T. A. Smirnova, 2022

Территориально кафедра располагалась в третьем корпусе института, который был построен в 1849–1856 годах для дортуаров и музыкальных классов Воспитательного дома по проекту архитектора П. С. Плавова (рис. 3).

Помещения самой кафедры располагались на четвертом этаже этого корпуса. Однако войти туда можно было только через соседний второй корпус (бывший дворец Г. Х. Штегельмана). Это здание было построено в начале пятидесятых годов XVIII века архитектором Растрелли; оно является ярким примером петербургского раннего классицизма и до наших дней сохранило свой первоначальный внешний облик, за исключением надстроенного позже четвертого этажа, где в настоящее время размещаются помещения кафедры зоологии и методики преподавания биологии (рис. 4).

Вход в здание украшало монументальное крыльцо с двумя боковыми лестницами. Невольно в голове возникали пафосные мысли о том, что входяшь в храм просвещения и науки. Думаю, что для многих поколений выпускников факультетов химии, физики и биологии воспоминания о годах учебы в педагогическом вузе прежде всего ассоциируются именно с этим крыльцом (рис. 5).



Рис. 4. Здание бывшего дворца Г. Х. Штегельмана
(Источник: <http://encblago.lfond.spb.ru/getImage.do?object=2837861937&compatible=1>)

Fig. 4. Herzen University, the building of the former palace of G. H. Stegelman
(URL: <http://encblago.lfond.spb.ru/getImage.do?object=2837861937&compatible=1>)



Рис. 5. Вход во второй корпус университета.
Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 5. Herzen University, entrance to Building 2.
Photo by T. A. Smirnova, 2022

Отличительной особенностью планировки помещений третьего корпуса и его украшением был и остается центральный широкий коридор с арками, слева и справа от которого располагаются учебные аудитории и научно-исследовательские лаборатории (рис. 6).



Рис. 6. Коридор кафедры анатомии и физиологии человека и животных. Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 6. Herzen University, corridor leading to the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology. Photo by T. A. Smirnova, 2022

Ниже приведена фотография одного из коридоров третьего корпуса 1913 года. Сравнение фотографий указывает на их очевидное сходство за исключением ракурса съемки. На современной снимке коридор сфотографирован со стороны окна в его торце, а в 1913 году — с противоположной стороны (рис. 7).



Рис. 7. Фото одного из коридоров третьего корпуса в 1913 году (Источник: <https://www.etoretro.ru/data/media/20/1327997396ccf.jpg>)

Fig. 7. Herzen University, a corridor in Building 3, 1913 (URL: <https://www.etoretro.ru/data/media/20/1327997396ccf.jpg>)

Из дисциплин кафедры на первом курсе студенты изучали гистологию с основами эмбриологии. В шестидесятые годы прошлого века этот курс на кафедре преподавали доценты Мария Александровна Раевская и Клавдия Михайловна Ротарь. В памяти остались яркие воспоминания о том, как серьезно и основательно лаборанты готовили практические занятия, а Мария Александровна и Клавдия Михайловна, обе в длинных белых халатах со скромными прическами в виде забранных на затылке в пучок волос, строго и требовательно контролировали этот процесс. В частности, микроскопы с демонстрационными препаратами к каждому занятию должны были быть приготовлены тщательно и заранее! Даже мысли не возникало, что может быть иначе. В то время в учебных аудиториях еще были длинные, громоздкие и массивные деревянные и очень устойчивые столы, покрашенные сверху черной краской. Сидеть на высоких табуретках и работать за этими столами было не очень удобно, но, бесспорно, они вызывали к себе уважение. В них чувствовалась особая академическая фундаментальность и основательность. Эти ощущения автоматически переносились и на сам предмет, и на объекты — гистологические препараты, которые изучали студенты. К слову сказать, микроскопы были довольно старыми, с одним окуляром; встречались и микроскопы с прямым тубусом, изготовленные еще в начале двадцатого века (рис. 8).



Рис. 8. Старинный микроскоп с прямым тубусом изготовлен в 1913 году. Экспонат из музея кафедры. Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 8. An old microscope with a straight tube made in 1913. An exhibit from the Department's museum. Photo by T. A. Smirnova, 2022

Среди гистологических препаратов были не только постоянные, но и временные, например мазок крови человека. Каждый студент имел возможность приготовить такой препарат, рассмотреть строение своей крови под микроскопом и лично убедиться в количественном преобладании эритроцитов над другими форменными элементами крови. К числу временных препаратов можно отнести и препарат живых сперматозоидов лягушки, которые извлекали из семенников обездвиженного самца лягушки и помещали на предметное стекло в каплю физиологического раствора. При желании можно было провести небольшое исследование по влиянию негативных факторов внешней среды на двигательную активность сперматозоидов.

Немало интересных сведений студенты узнавали на занятиях по эмбриологии. Так, при изучении эмбриогенеза птиц выяснилось, что снесенное курицей яйцо содержит зародыш уже на стадии гаструлы, и эти неожиданные сведения трудно сочетались с житейским представлением о яйце как продукте питания. Кроме того, открытием для студентов был понятный потом факт о скорлупе как источнике кальция для построения скелета у яйцекладущих. Хорошо известно, что клетки аллантаоиса вырабатывают серную кислоту, которая постепенно вымывает кальций из скорлупы и тем самым облегчает процесс вылупления птенцов.

Нельзя не отметить также довольно сложное итоговое задание по эмбриологии, которое заключалось в составлении сравнительной таблицы по ранним этапам эмбриогенеза позвоночных животных от ланцетника до человека. Заполнение таблицы позволяло студентам систематизировать свои знания по разделу, выявить черты сходства и принципиальных отличий в раннем развитии представителей различных классов позвоночных животных. Наибольший интерес у будущих педагогов вызывала информация о начальных этапах эмбриогенеза человека, возможных рисках нарушения этого процесса и возникновении уродств.

На современной фотографии изображена аудитория кафедры под номером 74. Однако для выпускников факультета биологии и преподавателей — ветеранов не забывается старая нумерация, согласно которой номер помещения был 81. Именно в этой аудитории более полувека тысячи студентов занимались гистологией с основами эмбриологии, изучали гистологические препараты, рассматривали и зарисовывали муляжи эмбрионов ланцетника и лягушки, получали отдельный зачет по слепым препаратам, сдавали коллоквиумы и экзамены. На заднем

плане фотографии видны старинные шкафы кафедры, возраст которых превышает сто лет. В настоящее время в них хранятся муляжи эмбрионов и библиотечный архив кафедры (рис. 9).



Рис. 9. Учебная аудитория кафедры.
Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 9. Seminar room of the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology.
Photo by T. A. Smirnova, 2022

Оглядываясь назад, можно с уверенностью сказать, что интерес автора этих строк к преподаванию эмбриологии и гистологии уходит корнями в далекий 1965 год.

Не менее основательным в шестидесятые — семидесятые годы было и изучение анатомии человека, которую преподавали проф. Д. М. Злотников и позже доц. И. С. Гильбо, участник Великой Отечественной войны, капитан медицинской службы. Он воевал на Ленинградском и Первом Белорусском фронтах, служил в Центральной оккупационной группе войск в Германии, награжден медалью «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» и Орденом Отечественной войны II степени. Израиль Самуилович был высококлассным специалистом в области анатомии и очень требовательным преподавателем. Среди студентов от курса к курсу передавалась легенда о том, что сдать анатомию человеку доценту Гильбо невозможно. На самом деле, студенты преувеличивали: от них требовалось всего лишь приходиться на кафедру после занятий раза два в неделю для самостоятельной работы с анатомическими муляжами и закрепления знаний по каждой теме.

Гильбо активно работал со студентами в рамках студенческого научного общества (СНО). В семидесятые годы были проведены

систематические масштабные исследования антропометрических показателей студентов и школьников с целью определения темпов акселерации в стране в последней трети XX века.

На занятиях по анатомии в качестве наглядных пособий использовали натуральные влажные препараты внутренних органов, нервной и мышечной систем человека, которые хранились в эмалированных баках с формалином в специальном помещении кафедры. Наиболее редкие экспонаты, например натуральный скелет человека, поперечные срезы головного мозга можно было увидеть в анатомическом музее кафедры (рис. 10).



Рис. 10. Экспонат музея кафедры — натуральный скелет человека, его возраст более ста лет.
Фото Т. А. Смирновой, 2022

Fig. 10. A real human skeleton made more than 100 years ago. An exhibit from the Department's museum.
Photo by T. A. Smirnova, 2022

История создания кафедрального анатомического музея тесно связана с историей Воспитательного дома. Известно, что уже с конца XVIII века в этом учреждении воспитанники изучали анатомию и физиологию человека и пользовались пособиями и экспонатами, на базе которых позже и был организован музей. К шестидесятым годам XX века в музее была собрана внушительная коллекция анатомических

препаратов; многие из них были изготовлены еще в конце девятнадцатого и начале двадцатого веков. В восьмидесятые годы прошлого века музей существенно пополнился экспонатами, любезно предоставленными Институтом физиологии им. П. Ф. Лесгафта.

В настоящее время фонды музея включают уникальные коллекции влажных и сухих анатомических препаратов, образцы микроскопической и экспериментальной техники, а также наборы учебных таблиц XIX–XX веков. Музейные коллекции расположены в специализированном помещении, оборудованном демонстрационными шкапами и витринами.

В целом организация учебного процесса по анатомии обеспечивала формирование у студентов системы прочных базовых знаний по строению человеческого тела.

Яркие воспоминания остались и от изучения дисциплины «Физиология человека и животных», которую преподавали студентам на четвертом и пятом курсах доценты Людмила Геннадьевна Находкина, Фрида Ефимовна Моносова, Галина Исааковна Жаржевская, Людмила Ивановна Казьмина, Юлия Борисовна Басова. Среди преподавателей царил атмосфера доброжелательности, дружелюбия, взаимопомощи и поддержки. Это был коллектив единомышленников, объединенный общим направлением научных исследований и единым творческим подходом к организации учебного процесса, который отличали высокий профессионализм, требовательное и уважительное отношение к студентам.

Лекции читали в аудитории кафедры номер 84 (в настоящее время нумерация аудиторий изменена). В этот период времени она еще сохраняла свой старинный облик и представляла собой амфитеатр с узкими скамейками и партами для письма, на которых можно было разместить по ширине только одну лекционную тетрадь.

Перед доской помещался массивный деревянный стол больших размеров, а рядом стояла деревянная кафедра, за которой и выступал лектор. Стол использовали для демонстрации острых и хронических физиологических опытов, например регистрации артериального давления у наркотизированного кролика, наблюдения условных рефлексов у собаки с фистулой слюнного протока, регистрации двухфазных потенциалов действия седалищного нерва лягушки.

В то время в некоторых помещениях кафедры еще сохранялись специальные звукопроницаемые камеры, где проводили классические опыты по изучению условных рефлексов на собаках в хронических экспериментах.

При изучении физиологии высшей нервной деятельности (ВНД) студентов приводили туда на экскурсию. Собаки, наряду с кроликами, морскими свинками, белыми мышами и крысами, содержались в хорошо оборудованном виварии кафедры. Он располагался в подвальном помещении третьего корпуса как раз под кафедрой. Для проведения операций или для демонстрации на лекции лаборанты приводили животных по черной лестнице и таким же образом возвращали их назад.

Отличительной особенностью студенческих лабораторных занятий было наличие достаточного количества специального оборудования и приборов (электронных стимуляторов, кимографов, миографов, влажных камер и др.), которые обеспечивали возможность проведения полноценных исследований для каждой пары студентов. Для технической поддержки оборудования в рабочем состоянии необходима была систематическая профессиональная помощь инженера, должность которого входила в штатное расписание кафедры.

Следует отметить, что большинство лабораторных работ проводили с использованием лягушек в качестве биологического объекта. Каждая пара студентов должна была самостоятельно приготовить нервно-мышечный препарат, а затем выполнить практическую работу. Интересно, что для сохранения записи мышечных или сердечных сокращений использовали кимографы с закопченной бумагой (ее коптили лаборанты перед каждым занятием на керосинке), которую впоследствии фиксировали специальным раствором.

Кроме обычных лабораторных занятий, многие студенты увлеченно занимались в студенческом научном обществе при кафедре, принимали участие в проведении экспериментальных исследований по передовой для того времени микроэлектродной методике регистрации биопотенциалов клеток различных тканей животного организма и выступали с научными сообщениями на заседаниях ежегодной конференции СНО.

Образовательная деятельность кафедры по повышению квалификации преподавателей периферических вузов страны

Важным направлением работы кафедры, впрочем, как и всего института (ЛГПИ им. А. И. Герцена) в шестидесятые — восьмидесятые годы прошлого века были курсы (факультет) повышения квалификации для преподавателей педагогических вузов страны (ФПК).

Лекции читали ведущие ученые-физиологи Ленинграда: профессора Н. Н. Трауготт, А. М. Уголев, Ю. В. Наточин, Р. С. Орлов, Б. И. Ткаченко. Для слушателей организовывали экскурсии в научные лаборатории Института физиологии им. И. П. Павлова, Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, Института экспериментальной медицины, Института цитологии, АГУ и многие другие. Общение с живыми «классиками» в области физиологии создавало особую торжественную и академическую атмосферу на занятиях. Так, автор открытия пристеночного (мембранного) пищеварения академик А. М. Уголев отличался спокойной и обстоятельной манерой выступления, аргументированно и доступно излагая основные положения своего учения. Фактически именно Александр Михайлович выявил роль гликокаликса кишечного эпителия в регуляции расщепления пищевых веществ и поступления их мономеров в эпителиоциты и далее в капилляры кишечной ворсинки. Открытие А. М. Уголевым в 1958 году пристеночного пищеварения явилось событием мирового значения, которое преобразило представления о пищеварении как двухэтапном процессе в процесс трехэтапный; оно изменило стратегию и тактику диагностики и лечения в гастроэнтерологии. Слушая Александра Михайловича, участники курсов повышения квалификации (преподаватели периферических педагогических вузов страны) получали уникальную возможность из первых уст узнать подробности научного открытия.

Незабываемые впечатления сохранились о лекциях по физиологии высшей нервной деятельности доктора медицинских наук, доктора педагогических наук, дефектолога, одного из основоположников отечественной логопедии, профессора кафедры логопедии ЛГПИ им. А. И. Герцена Натальи Николаевны Трауготт. Она была ученицей академика И. П. Павлова, работала вместе с ним, а также с такими корифеями отечественной физиологии, как Л. С. Выготский, А. Г. Иванов-Смоленский и Л. А. Орбели. Получила широкую известность как нейропсихолог и психиатр. План ее лекций по физиологии ВНД кроме традиционных по содержанию тем включал критику учения З. Фрейда. Здесь надо заметить, что в СССР учение Фрейда не пропагандировали и не включали в учебные курсы вузов. Наталья Николаевна деликатно интересовалась, знакомы ли слушатели с основными тезисами учения и, получив отрицательный ответ, предлагала сначала рассмотреть кратко содержание работ Фрейда, а потом начать его критику с позиций

марксистско-ленинской философии. В результате слушатели получали уникальную возможность услышать профессиональную интерпретацию теории психоанализа Зигмунда Фрейда. До критики, как правило, дело не доходило (рис. 11).



Рис. 11. Слушатели факультета повышения квалификации с преподавателями кафедры и приглашенным лектором д. м. н. проф. Н. Н. Трауготт (в первом ряду вторая слева проф. Л. Г. Находкина, далее зав. кафедрой проф. Л. В. Латманизова, проф. Н. Н. Трауготт, доц. Ф. Е. Моносова). Фото из архива кафедры, 1973

Fig. 11. Students of the Faculty of Professional Development with the Department's teaching staff and a guest lecturer, Prof. N. N. Traugott, Doctor of Sciences (Medicine). First row: Prof. L. G. Nakhodkina (second left), Head of the Department Prof. L. V. Latmanizova (third left), Prof. N. N. Traugott (second right), Associate Prof. F. E. Monosova (first right). Photo from the Department's archive, 1973

Специальный курс по физиологии возбуждения вела заведующая кафедрой профессор Л. В. Латманизова. Запомнилась одна из ее лекций о генезе потенциала действия (ПД), которую Людмила Владимировна начала словами: «Сегодня мы рассмотрим тонкие, “интимные” механизмы возникновения потенциала действия...» График ПД обстоятельно чертился мелом на доске при помощи метровой линейки, анализировались сдвиги возбудимости по ходу ПД. Слушатели проникались уважением к строгой академической манере чтения лекции и ее электрофизиологическому содержанию. Следует здесь отметить, что в описываемый период времени в физиологии еще отсутствовали детальные сведения о механизмах работы ионных каналов возбудимой мембраны. Остается удивляться тому, как Людмила Владимировна интуитивно правильно интерпретировала связь фаз потенциала действия со сдвигами возбудимости. Позже стало известно, что для активации потенциал-

зависимых ионных каналов существенным является определенное изменение заряда мембраны, то есть уровень ее деполяризации, которая открывает активационные ворота канала для ионов натрия (рис. 12).



Рис. 12. Профессор Л. В. Латманизова на лекции для слушателей ФПК. Фото из архива кафедры, 1973

Fig. 12. Prof. L. V. Latmanizova at a lecture for students of the Faculty of Professional Development. Photo from the Department's archive, 1973

Занятия практикума по электрофизиологии для слушателей ФПК проводила доктор биологических наук профессор Л. Г. Находкина. Отметим, что среди многообразия факторов среды, которые используют в физиологических исследованиях, особое место занимает электрический ток, который можно оценить как самый адекватный раздражитель среди множества других. Его преимущества следующие: он наиболее близок по природе к биопотенциалам живых тканей, его параметры удобно варьировать и, наконец, его можно быстро включать и выключать, в отличие, например, от химических воздействий. Известно, что для научных исследований в этой области физиологии огромное значение имеет адекватный выбор электрических приборов, как для стимуляции биологических объектов, так и для регистрации ответных реакций. Людмила Геннадьевна уделяла особое внимание вводным занятиям практикума, на которых подробно объясняла, какие характеристики того или иного электрического прибора нужно учитывать при изучении, например, законов раздражения (закона силы, длительности, градиента раздражения, законов действия постоянного тока). Речь шла о форме импульсов переменного тока: прямоугольной, синусоидальной или с постепенным нарастанием амплитуды сигнала (рис. 13).

В рамках этого обсуждения уместно вспомнить знаменитые опыты Н. Е. Введенского



Рис. 13. Слушатели ФПК в аудитории кафедры, оборудованной осциллографами, генераторами и стимуляторами электрического тока для проведения занятий практикума по электрофизиологии. Фото из архива кафедры, 1974

Fig. 13. Students of the Faculty of Professional Development in the Department's seminar room equipped with oscilloscopes, generators, and electric current stimulators to conduct practical classes in electrophysiology.
Photo from the Department's archive, 1974

по изучению ритмической активности возбужденного седалищного нерва лягушки с помощью телефона. Гениальная догадка ученого заключалась в том, чтобы прослушать биоэлектрическую импульсную активность нерва, используя изобретенный к тому времени телефон. Позже появились специальные приборы для регистрации электрической активности возбудимых образований, такие как струнные гальванометры и осциллографы. В целом отличительной особенностью развития физиологии возбудимых тканей явилась определенная ее зависимость от достижений физики в области электрофизиологической аппаратуры. В 1971 году Людмила Геннадьевна защитила докторскую диссертацию на тему «Мембранный потенциал как критерий состояний покоя и активности скелетной мышечной ткани». В своей фундаментальной работе на большом экспериментальном материале она убедительно показала зависимость между уровнем поляризации мембраны и возбудимостью скелетных мышечных волокон. Было установлено, что умеренным величинам мембранного потенциала соответствует высокая возбудимость волокон. Высокие и низкие значения поляризации увязаны с увеличением порогов возбуждения, то есть со снижением возбудимости сарколеммы.

Людмила Геннадьевна запомнилась как человек твердых убеждений, энергичный органи-



Рис. 14. Работа с документами кафедры в кабинете заведующей кафедрой профессора Л. В. Латманизовой, слева проф. Л. Г. Находкина. На стене слева фотографии основоположников отечественной физиологии: И. П. Павлова, Н. Е. Введенского, А. А. Ухтомского. Фото из архива кафедры, 1974

Fig. 14. Working with the department's documents. Office of Prof. L. V. Latmanizova, Head of the Department, on the left—Prof. L. G. Nakhodkina. On the left-hand wall are the photographs of the founders of Russian physiology: I. P. Pavlov, N. E. Vvedensky, A. A. Ukhtomsky.
Photo from the Department's archive, 1974

затор, высококвалифицированный преподаватель и исследователь, мудрый наставник для молодых сотрудников кафедры. К сожалению, тяжелая болезнь слишком рано оборвала ее жизнь (рис. 14).

Большой лабораторный практикум по физиологии животных для слушателей ФПК вел доктор медицинских наук, профессор кафедры С. И. Гальперин. На занятиях демонстрировали хронические и острые опыты на животных (собаках и кроликах), в том числе фистула слюнного протока у собаки, децеребрационная ригидность у кролика, измерение артериального давления у кролика в остром опыте.

Семен Ильич еще в 1926 году окончил лечебный факультет Первого Ленинградского медицинского института и аспирантуру под руководством академика И. П. Павлова. Этот факт является еще одним доказательством тесной связи и преемственности в направлении физиологических исследований от уровня целого организма к клеточным механизмам протекания процессов возбуждения и торможения, проводимых на кафедре. Автору этих строк приходилось ассистировать профессору Гальперину на занятиях практикума. Семен Ильич был интересным рассказчиком, во время операций часто вспоминал разные случаи из своей работы в лаборатории Ивана Петровича Павлова. Начинались его воспоминания примерно так:

«Помню, мы с Иваном Петровичем встречали делегацию английских физиологов...».

Семен Ильич был участником Великой Отечественной войны. Он награжден орденом Красной Звезды, медалями: «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

С. И. Гальперин был автором многих учебников и учебных пособий по анатомии и физиологии для студентов педагогического вуза.

Научные направления деятельности кафедры

Шестидесятые годы прошлого столетия оказались знаковыми для изменения вектора научных исследований кафедры. От классических методов павловской физиологии — изучения функций организма как единого целого, преимущественно в условиях хронического эксперимента и в соответствии с принципом нервизма — кафедра постепенно перешла к внедрению микроэлектродных методов исследования. По определению проф. Латманизовой «микроэлектрофизиология как теоретическая наука выдвигает в качестве основного, биологически общего параметра любого живого образования величину так называемого клеточного или мембранного потенциала (МП)» (Латманизова 1973, 5). Кафедра физиологии ЛГПИ им. А. И. Герцена, «учитывая родственные связи и отношения, существующие между сравнительной и возрастной физиологией, направила свои научные поиски по линии, диктуемой учением Введенского — Ухтомского и идущей в направлении последовательного микроэлектрофизиологического исследования всех тканей животного организма» (Латманизова 1973, 14). Широкий сравнительный подход к изучению возрастной динамики основных состояний жизнедеятельности позволил установить как общие закономерности, так и специфические особенности электрогенеза изучаемых объектов.

В шестидесятые — семидесятые годы основным научным направлением кафедры в области физиологии было электрофизиологическое исследование процессов парабриоза в клетках различных тканей животного организма. Л. В. Латманизова отмечала, что «именно трудами Введенского была заложена теоретическая база для дальнейшего поступательного развития эволюционной физиологии. Впервые в истории науки Н. Е. Введенским был поднят вопрос о том, что нервный импульс, подчиняющийся

зависимости «все или ничего», является не единственным проявлением активности нерва. Принципиально более общей формой реакции нерва на самые разнообразные воздействия извне оказалось градуальное невольное возбуждение, протекающее на фоне градуальных же изменений физиологических параметров нерва» (Введенский 1953; Латманизова 1973).

Кроме того, на кафедре была организована проблемная научно-исследовательская лаборатория для изучения биопотенциалов раковых клеток в культуре на разных стадиях развития опухоли. Результаты исследований опубликованы в книге Л. В. Латманизовой «Электрофизиология раковой клетки» (Латманизова 1971).

Сотрудники и аспиранты кафедры использовали новую для тех лет микроэлектродную методику, освоение которой требовало специальных знаний и определенных практических навыков. Впервые в научных исследованиях стеклянные микроэлектроды были применены американским исследователем Джерардом с сотрудниками в 1946 году для внутриклеточной регистрации потенциала покоя мышечных волокон лягушки (Ling, Gerard 1949). В СССР первым эту методику использовал П. Г. Костюк, исследуя электрические характеристики нейронов (Костюк 1960).

В ходе подготовки к опыту необходимо было сначала «вытянуть» в микрокузнице из тугоплавкого стекла «Пирекс» стеклянные микропипетки с диаметром кончика не более 0,5 микрометра, а затем при помощи шприца заполнить их 2,5-молярным раствором КСl. Процесс осложнялся необходимостью удаления из пипетки пузырьков воздуха, для чего использовали волоски из шкурки лисы. Каждый приходящий на кафедру с лисьим воротником обычно облагался налогом и жертвовал небольшое количество таких волосков. Впоследствии метод был усовершенствован, появились так называемые многоканальные микроэлектроды, заполнение которых солевым раствором проходило без осложнений.

Результаты кафедральных исследований представлены в книге Л. В. Латманизовой «Возрастная микроэлектрофизиология» (Латманизова 1973).

Людмила Владимировна, являясь последователем научной школы Введенского — Ухтомского, существенно расширила круг объектов физиологических исследований, включив в их число соединительную и эпителиальную ткани. Известно, что клетки этих тканей «обладают лишь единственной, доступной им, биологиче-

ски общей для всех живых образований формой активного электрогенеза типа фазных градуальных изменений МП, описанной в свое время Введенским под общим термином «парабиотический процесс» (Латманизова 1973, 67). Ученики Людмилы Владимировны доказали двухфазность парабиотического процесса в ходе возрастного развития (доцент Ф. Е. Моносова), старения (аспирант В. В. Барабанова), танатогенеза — умирания организма (доцент И. В. Лапина). Доцентом Г. И. Жаржевской была показана роль исходного функционального состояния в формировании реакции объекта на последующее воздействие какого-либо фактора. Тематика научных исследований и их планирование активно обсуждались на кафедре (рис. 15).



Рис. 15. Зав. кафедрой проф. Л. В. Латманизова и доц. Ю. Б. Басова обсуждают план научной работы кафедры. Фото из архива кафедры, 1974

Fig. 15. Head of the Department Prof. L. V. Latmanizova and Associate Prof. Yu. B. Basova are discussing the Department's future research projects. Photo from the Department's archive, 1974

Интенсивное внедрение новых методик электрофизиологических исследований на кафедре продолжилось во второй половине семидесятых и в восьмидесятые годы двадцатого века. В этот период времени кафедрой заведовал доктор биологических наук профессор Михаил Иванович Сологуб. Интересным фактом его биографии с профессиональной точки зрения является то, что он имел два высших образования. Первое — техническое по специальности «Горное машиностроение», которое он получил в Донецком индустриальном институте. Второе — биологическое после окончания Ленинградского государственного университета по специальности «биолог-физиолог человека и животных».

Кроме того, Михаил Иванович окончил аспирантуру при кафедре физиологии ЛГУ по специальности «Биофизика». Очевидно, такое сочетание фундаментальных технических и биологических знаний способствовало его успешной научной карьере. М. И. Сологуб одним из первых в стране вслед за Л. В. Латманизовой начал исследования внутриклеточных потенциалов нервных и мышечных клеток, самостоятельно сконструировав и изготовив для этого всю необходимую аппаратуру.

Михаил Иванович как физиолог получил широкую международную известность. Так, в 1964–1965 гг. он работал в Аин-Шамском университете в г. Каире (Египет) в качестве приглашенного профессора, где прочитал курс лекций по электрофизиологии на английском языке (изданный там же) и организовал первую в этом университете электрофизиологическую лабораторию. В 1968 г. проходил научную стажировку в Университете им. Монаша (г. Мельбурн, Австралия), а в 1991 г. был в научной командировке в Университете штата Вашингтон (г. Сиэтл, США), где изучал внутриклеточные потенциалы гигантских нейронов моллюсков. В 1958 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Электрофизиологические показатели функциональной подвижности (лабильности) нерва», а в 1971 г. Михаил Иванович защитил докторскую диссертацию на тему «Биоэлектрическая характеристика функционального состояния нейрона».

Приведенные данные из биографии М. И. Сологуба убедительно свидетельствуют о логической связи и преемственности в развитии научных исследований кафедры, начатых профессором Л. В. Латманизовой. В указанный период времени рядом сотрудников кафедры был освоен метод фиксации напряжения на мембране (Сигворс и др. 1987) и проведены исследования возможностей этого методического подхода для изучения свойств ионных каналов и регистрации ионных токов через мембрану нервной клетки при постоянном мембранном потенциале. Используя данный метод при изучении электрической активности нейронов ганглиев улитки, аспирант М. И. Сологуба И. Ю. Артемьев защитил кандидатскую диссертацию. Позже Игорь Юрьевич работал ассистентом, доцентом кафедры и с 2005 по 2020 гг. руководителем Антимонопольной службы РФ.

Традиции применения микроэлектродной методики сохранились и при разработке нового для кафедры направления, связанного с изучением влияния кальций-регулирующих гормо-

нов кальцитонина (КТ) и паратиреоидного гормона (ПТГ) на кальций-зависимые процессы в тканях, которые не относятся к их органам-мишеням. Этими органами являются кишечник, почка и кость. Они обеспечивают поступление, выведение и хранение кальция в организме. Постановка проблемы о неспецифическом влиянии кальций-регулирующих гормонов на обмен кальция в возбудимых тканях позволила расширить круг биологических объектов и провести комплексные исследования на возбудимых тканях, характеризующихся различной значимостью ионов кальция в генерации потенциалов действия. Автор сформулированной гипотезы — доктор биологических наук профессор В. В. Барбанова. Ею впервые было показано регулирующее влияние КТ и ПТГ на параметры потенциалов действия рабочих кардиомиоцитов холоднокровных и теплокровных животных. Оно выражалось в закономерных изменениях амплитуды и длительности ПД объектов с разным вкладом потенциалобразующих ионов натрия и кальция в электрогенез. Валерия Витальевна защитила докторскую диссертацию на тему «Роль кальцитонина и паратиреоидного гормона в регуляции функциональной активности клеток миокарда». Сотрудники кафедры — ассистенты Владимир Яковлевич Егоров, автор данной публикации и старший лаборант Татьяна Федоровна Плюхина — расширили круг объектов исследования. Изучали регулирующее влияние гормонов на спонтанную электрическую активность пейсмекерных клеток синоатриального узла кролика, на вызванные ПД папиллярной мышцы крысы и кролика различных возрастных групп, в том числе эмбрионов, новорожденных, недельных и взрослых крыс, а также месячных и взрослых кроликов (Барбанова и др. 1982). По результатам исследования были защищены кандидатские диссертации Егоровым на тему «Особенности регулирующего влияния кальцитонина на функциональную активность пейсмекерных клеток миокарда» и Т. А. Смирновой по теме «Влияние кальцитонина и паратиреоидного гормона на функциональную активность миокарда животных различного возраста» (рис. 16).

Результаты проведенных исследований были доложены на первом международном симпозиуме по сравнительной кардиологии, который проходил в Сыктывкаре на базе Института биологии Коми филиала АН СССР в 1981 году (Барбанова и др. 1981). В работе симпозиума принимали участие представители ведущих научных школ СССР и зарубежные исследователи из Бельгии, ГДР, Нидерландов, США, Франции,



Рис. 16. Ассистент, позже доцент кафедры Т. А. Смирнова за экспериментальной установкой для регистрации ПД клеток изолированного миокарда. Фото из архива кафедры, 1979

Fig. 16. Department's Assistant Professor and, later, Associate Professor T.A. Smirnova behind experimental equipment for recording an actional potential of isolated myocardial cells. Photo from the Department's archive, 1979

ФРГ и ЧССР. Симпозиум был посвящен обсуждению актуальных проблем сравнительной электрокардиологии и способствовал расширению научного кругозора, систематизации знаний в области физиологии сердца, налаживанию профессиональных контактов с научными лабораториями и специалистами в этой области научных знаний.

Одним из запомнившихся моментов симпозиума была встреча с профессором И. А. Аршавским, известным советским физиологом, одним из основоположников исследований в области возрастной физиологии. Он заинтересовался содержанием стендового доклада по влиянию КТ и ПТГ на миокард животных разного возраста. Автор этих строк, волнуясь, постаралась ответить на заданные вопросы, одновременно осознавая, что общается с известным ученым, фактически классиком, на труды которого недавно ссылалась в обзоре литературы своей диссертации.

Яркие впечатления сохранились о совместной работе нашей исследовательской группы с коллегами кафедры внутренних болезней Первого медицинского института им. И. П. Павлова, в частности с кандидатом медицинских наук нефрологом Р. Б. Минкиным. На основании договора о научном сотрудничестве в лаборатории кафедры были проведены серии опытов, в которых моделировали влияние сыворотки крови пациентов с диагнозом почечная недостаточность на функциональное состояние изолиро-

ванного миокарда (папиллярной мышцы сердца) лабораторных крыс линии *Wistar*. Экспериментальное моделирование на крысах до настоящего времени представляется перспективным, так как содержание ряда микроэлементов в плазме крови этих животных и особенности их обмена сопоставимы с таковыми у человека (Привалова и др. 2018). Было установлено, что с увеличением степени почечной недостаточности у пациентов происходит достоверное снижение параметров ПД кардиомиоцитов. Результаты свидетельствовали о негативном влиянии сыворотки больных с почечной недостаточностью на функциональную активность миокарда крысы в условиях *in vitro* (Минкин и др. 1982).

С 1983 по 2015 год кафедрой руководил доктор биологических наук, профессор, почетный работник высшего профессионального образования РФ, почетный профессор РГПУ им. А. И. Герцена Юрий Анатольевич Даринский. Областью его научных интересов было изучение морфофункциональной организации нейронов и морфофункциональных изменений в норадренергическом синаптическом аппарате теплокровных животных при длительной электростимуляции эфферентов импульсами разной частоты.

Юрий Анатольевич — автор более 170 научных трудов и целого ряда учебников и учебных пособий по физиологии. Среди учебных курсов, которые читал Ю. А. Даринский, особое место занимала дисциплина «Половое воспитание». Она пользовалась большой популярностью у студентов. Следует заметить, что название курса весьма приблизительно отражало его серьезное физиологическое содержание. На лекциях, которые Юрий Анатольевич читал профессионально, эмоционально и увлеченно, ему удавалось тактично и доходчиво разъяснять студентам многие аспекты полового поведения мужчин и женщин с позиций объективных физиологических процессов, в том числе рефлексорной деятельности, теории функциональной системы П. К. Анохина, механизмов доминанты и динамических стереотипов,

доминирования полушарий. Юрий Анатольевич был яркой харизматичной личностью, талантливым ученым, эрудированным собеседником, справедливым руководителем и отзывчивым человеком.

Заключение

Необходимо отметить, что за рамками представленных фрагментов по истории кафедры осталась, пожалуй, самая важная и эмоционально окрашенная информация о главных участниках описываемых событиях — студентах факультета биологии. Именно наши студенты — герценовцы, которые серьезно изучали кафедральные дисциплины, увлеченно занимались научными исследованиями на кафедре или за ее пределами — в лабораториях ведущих научно-исследовательских институтов Ленинграда — Санкт-Петербурга, успешно выступали на Герценовских чтениях и межвузовских конференциях, достойно защищали дипломные работы, оставили яркий след в памяти преподавателей кафедры. Для многих выпускников знания в области анатомии и физиологии человека стали базовыми для собственного профессионального роста в педагогической деятельности или в области науки. Таким образом, можно констатировать сохранение вековых традиций на кафедре по фундаментальному изучению морфофункциональной организации человека, которые постоянно и существенно дополняются инновационными достижениями как в разных областях биологической науки, так и в практике школьного учителя биологии.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Литература

- Барабанова, В. В., Егоров, В. Я., Смирнова, Т. А. (1981) Роль гормонального контроля кальциевой проницаемости в инициации возбуждения и регуляции функциональной активности миокарда животных различного возраста. В кн.: *Сравнительная электрокардиология. Материалы международного симпозиума*. Л.: Наука, с. 63–65.
- Барабанова, В. В., Егоров, В. Я., Смирнова, Т. А. (1982) О регуляции обмена кальция в клетках различных отделов сердца теплокровного животного. *Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова*, т. 68, № 6, с. 791–797.

- Бецкой, И. И. (1789) *Собрание учреждений и предписаний касательно воспитания в России обоого пола благородного и мещанского юношества, с прочими в пользу общества установлениями. Т. 1.* СПб.: Типография И. К. Шнора, 540 с.
- Блинова, Е. Л., Кузмичев, В. А. (2007) *Архитектурно-ландшафтный комплекс Герценовского университета.* СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 216 с.
- Введенский, Н. И. (1953) *Полное собрание сочинений. Т. 4. Возбуждение, торможение и наркоз.* Л.: Изд-во Ленинградского университета, 376 с.
- Вилламов, Г. И. (1836) *Хронологическое начертание деяний блаженной памяти государыни императрицы Марии Феодоровны в пользу состоявших под высочайшим ее покровительством заведений.* СПб.: Типография А. Плюшара, 76 с.
- Костюк, П. Г. (1960) *Микроэлектродная техника.* Киев: АН УССР, 132 с.
- Латманнизова, Л. В. (1971) *Электрофизиология раковой клетки: курс лекций.* Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 244 с.
- Латманнизова, Л. В. (1973) *Возрастная микроэлектрофизиология: курс лекций.* Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 234 с.
- Ломоносов, М. В. (2011) *О сохранении русского народа.* М.: Институт русской цивилизации, 848 с.
- Минкин, Р. Б., Орлов, А. В., Прянишников, В. А. и др. (1982) Изменения в миокарде на ранних стадиях хронической почечной недостаточности. *Кардиология*, т. 22, № 4, с. 95–98.
- Привалова, И. Л., Горпинич, А. Б., Озерова, И. Ю. и др. (2018) Анализ функциональной значимости изменений ионного состава плазмы крови в экспериментальных исследованиях с использованием крыс в качестве биологических тест-систем. *Современные проблемы науки и образования*, № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27830> (дата обращения 31.03.2022).
- Сигворс, Ф., Сакман, Б., Неер, Э. и др. (1987) *Регистрация одиночных каналов.* М.: Мир, 448 с.
- Фруменкова, Т. Г. (2007) Петербургский воспитательный дом в 1797 году. *Вестник Герценовского университета*, № 5 (43), с. 18–22.
- Фруменкова, Т. Г. (2009) Екатерина II и И. И. Бецкой (1764–1747). *Вестник Герценовского университета*, № 1, с. 65–71.
- Фруменкова, Т. Г. (2012) Петербургский воспитательный дом и подготовка медиков дореформенной России. *Вестник Герценовского университета* № 1, с. 166–174.
- Ling, G., Gerard, R. W. (1949) The normal membrane potential of frog sartorius fibers. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, vol. 34, no. 3, pp. 383–396. <https://doi.org/10.1002/jcp.1030340304>

References

- Barabanova, V. V., Egorov, V. Ya., Smirnova, T. A. (1981) Rol' gormonal'nogo kontrolya kal'tsievoj pronitsaemosti v initsiatsii vozbuzhdeniya i regulyatsii funktsional'noj aktivnosti miokarda zhivotnykh razlichnogo vozrasta [The role of hormonal control of calcium permeability in the initiation of excitation and regulation of functional activity of the myocardium of animals of different ages]. In: *Sravnitel'naya elektrokardiologiya. Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma [Comparative Electrocardiology Proceedings of the international symposium]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 63–65. (In Russian)
- Barabanova, V. V., Egorov, V. Ya., Smirnova, T. A. (1982) O regulyatsii obmena kal'tsiya v kletkakh razlichnykh otdelov serdtsa teplokrovnogo zhivotnogo [On the regulation of calcium metabolism in the cells of various parts of the heart of a warm-blooded animal]. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova — Sechenov Physiological Journal of the USSR*, vol. 68, no. 6, pp. 791–797. (In Russian)
- Betskoy, I. I. (1789) *Sobranie uchrezhdenij i predpisanij kasatel'no vospitaniya v Rossii oboego pola blagorodnogo i meshchanskogo yunoshestva, s prochimi v pol'zu obshchestva ustanovleniyami [A collection of resolutions and regulations regarding the education in Russia of both sexes of noble and bourgeois youth, with other resolutions in favor of society]. Vol. 1.* Saint Petersburg: "Tipografiya I. K. Shnora" Publ., 540 p. (In Russian)
- Blinova, E. L., Kuzmichev, V. A. (2007) *Arkhitekturno-landshaftnyj kompleks Gertsenovskogo universiteta [Architectural landscape complex of the Herzen University]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., 216 p. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2007) Peterburgskij vospitatel'nyj dom v 1797 godu [Petersburg Educational House in 1797]. *UNIVERSUM: Vestnik Gerzenovskogo universiteta — UNIVERSUM: Bulletin of the Herzen University*, no. 5 (43), pp. 18–22. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2009) Ekaterina II i I. I. Bezkoj (1764–1747) [Catherine II and I. I. Betskoy (1764–1747)]. *UNIVERSUM: Vestnik Gerzenovskogo universiteta — UNIVERSUM: Bulletin of the Herzen University*, no. 1, pp. 65–71. (In Russian)
- Frumenkova, T. G. (2012) Peterburgskij vospitatel'nyj dom i podgotovka medikov v doreformennoj Rossii [Petersburg Educational House and training of doctors in pre-reform Russia]. *UNIVERSUM: Vestnik Gerzenovskogo universiteta — UNIVERSUM: Bulletin of the Herzen University*, no. 1, pp. 166–174. (In Russian)

- Kostyuk, P. G. (1960) *Mikroelektrodnaya tekhnika [Microelectrode technology]*. Kiev: Academy of Sciences of the Ukrainian SSR Publ., 132 p. (In Russian)
- Latmanizova, L. V. (1971) *Elektrofiziologiya rakovoj kletki: kurs lektsij. [Electrophysiology of cancer cells: Course of lectures]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 244 p. (In Russian)
- Latmanizova, L. V. (1973) *Vozrastnaya mikroelektrofiziologiya: kurs lektsij [Age-related microelectrophysiology: Course of lectures]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 234 p. (In Russian)
- Ling, G., Gerard, R. W. (1949) The normal membrane potential of frog sartorius fibers. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, vol. 34, no. 3, pp. 383–396. <https://doi.org/10.1002/jcp.1030340304> (In English)
- Lomonosov, M. V. (2011) *O sokhraneni russkogo naroda [On the preservation of the Russian people]*. Moscow: Institute of Russian Civilization Publ., 848 p. (In Russian)
- Minkin, R. B., Orlov, A. V., Pryanishnikov, V. A. et al. (1982) *Izmeneniya v miokarde na rannikh stadiyakh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Changes in the myocardium in the early stages of chronic renal failure]*. *Kardiologiya*, vol. 22, no. 4, pp. 95–98. (In Russian)
- Privalova, I. L., Gorpnich, A. B., Ozerova, I. Yu. et al. (2018) *Analiz funktsional'noj znachimosti izmenenij ionnogo sostava plazmy krovi v eksperimental'nykh issledovaniyakh s ispol'zovaniem krysa v kachestve biologicheskikh test-sistem. [Analysis of functional significance of changes in the ion composition of blood plasma in experimental research with the use of rats as biological test systems]*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya — Modern Problems of Science and Education*, no. 4. [Online]. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27830> (accessed 31.03.2022). (In Russian)
- Sigvors, F., Sakman, B., Neer, E. et al. (1987) *Registratsiya odinochnykh kanalov [Registration of single channels]*. Moscow: Mir Publ., 448 p. (In Russian)
- Vvedensky, N. I. (1953) *Polnoe sobranie sochinenij. T. 4. Vozbuzhdenie, tormozhenie i narkoz [Full composition of writings. Vol. 4. Excitation, inhibition and anesthesia]*. Leningrad: Leningrad State University Publ., 376 p. (In Russian)
- Villamov, G. I. (1836) *Khronologicheskoe nachertanie deyanij blazhennyya pamyati gosudaryni imperatritsy Marii Fedorovny v pol'zu sostoyavshikh pod ee vysochajshim pokrovitel'stvom zavedenij [Chronological outline of the deeds of the blessed memory of the Empress Maria Feodorovna in favor of the institutions held under her highest patronage]*. Saint Petersburg: "Tipografiya A. Plyushara" Publ., 76 p. (In Russian)



Check for updates

Обзоры

УДК 612.822

EDN PSBMTZ

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-157-168>

Развитие учения Н. Е. Введенского о парабиозе в трудах Л. В. Латманизовой

Д. Н. Берлов^{✉1}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторе

Дмитрий Николаевич Берлов, SPIN-код: [6682-3717](#), Scopus AuthorID: [6506121651](#), ResearcherID: [K-3019-2013](#),
ORCID: [0000-0002-1517-8771](#), e-mail: dberlov@yandex.ru

Для цитирования: Берлов, Д. Н. (2022) Развитие учения Н. Е. Введенского о парабиозе в трудах Л. В. Латманизовой. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 157–168. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-157-168> EDN PSBMTZ

Получена 29 апреля 2022; прошла рецензирование 20 июня 2022; принята 21 июня 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Д. Н. Берлов (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Статья посвящена изучению вклада Людмилы Владимировны Латманизовой (1906–1982) в отечественную и мировую физиологию, рассматриваются направления ее научного поиска в разные периоды жизни. Ее жизнь и научная работа во многом оказались связаны с кафедрой анатомии и физиологии человека и животных факультета биологии РГПУ им. А. И. Герцена, на которой она проработала более 20 лет. Дается общая характеристика научных исследований Л. В. Латманизовой, отражающая спектр ее научных интересов. В общей картине четко виден основной вектор, связанный с опорой на теоретические разработки школы Н. Е. Введенского — А. А. Ухтомского. Изучение общих закономерностей реагирования возбудимых тканей, анализ связей между реакцией отдельных возбудимых элементов и системным ответом позволили Латманизовой позднее перейти к успешному исследованию клеточных электрофизиологических процессов в онтогенезе и их нарушений при онкологических заболеваниях. Эти ключевые направления в ее научной работе рассматриваются более подробно, позволяя ярче раскрыть направленность исследований. Работы Латманизовой демонстрируют важность и схожие закономерности динамики электрических процессов в клетках животных в процессах различной природы.

Ключевые слова: история физиологии, Латманизова, парабиоз, закономерности Введенского, лабильность, мембранный потенциал, онтогенез

The development of N. E. Vvedensky's theory of parabiosis by L. V. Latmanizova

D. N. Berlov✉¹

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Dmitrii N. Berlov, SPIN: 6682-3717, Scopus AuthorID: 6506121651, ResearcherID: K-3019-2013, ORCID: 0000-0002-1517-8771, e-mail: dberlov@yandex.ru

For citation: Berlov, D. N. (2022) The development of N. E. Vvedensky's theory of parabiosis by L. V. Latmanizova. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 157–168. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-157-168> EDN PSBMTZ

Received 29 April 2022; reviewed 20 June 2022; accepted 21 June 2022.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © D. N. Berlov (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The article discusses the contribution of Lyudmila V. Latmanizova (1906–1982) to Russian and international studies in physiology and outlines her academic interests in different periods of life. More than 20 years of Prof. Latmanizova's life and research are associated with the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, Herzen University Faculty of Biology. The article provides a general overview of Latmanizova's research with a special focus given to the range of her research interests. Her studies center around the theoretical developments of the school of thought developed by N. E. Vvedensky and A. A. Ukhtomsky. She focused on general response patterns of excitable tissues, the relationship between the reaction of individual excitable elements and the systemic response. Later, this allowed Latmanizova to proceed with the effective study of cellular electrophysiological processes in ontogenesis and their disturbances in oncological diseases. These key areas of Prof. Latmanizova's research work are described in greater detail to give a more complete picture of her profile as a scientist. Latmanizova's works demonstrate the importance and similarity of patterns of the dynamics of electrical processes in animal cells in various processes.

Keywords: history of physiology, Latmanizova, parabiosis, Vvedensky's regularities, lability, membrane potentials, ontogeny

Общая характеристика исследований Л. В. Латманизовой

Людмила Владимировна Латманизова (рис. 1) родилась в 1906 году в Кронштадте в семье морского офицера-артиллера. Ее жизнь во многом оказалась связана с факультетом биологии РГПУ им. А. И. Герцена, на котором она проработала более 20 лет. Статья дает общую характеристику научных исследований Л. В. Латманизовой, демонстрируя спектр ее научных интересов и изменение тематики работ в разные периоды жизни. В общей картине четко виден основной вектор ее научной деятельности, связанный с опорой на теоретические разработки школы Н. Е. Введенского — А. А. Ухтомского. Изучение общих закономерностей реагирования возбудимых тканей, анализ связей между реакцией отдельных возбудимых элементов и системным ответом позволили Латманизовой перейти к успешному исследованию клеточных электрофизиологических процессов в онтогенезе и их нарушений при онкологических заболеваниях. Эти ключевые направления в ее научной работе рассматриваются более



Рис. 1. Людмила Владимировна Латманизова (архив кафедры анатомии и физиологии человека и животных, РГПУ им. А. И. Герцена, 1960-е гг.)

Fig. 1. Lyudmila V. Latmanizova (archive of the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, Herzen University, 1960s)

подробно, позволяя раскрыть направленность исследований.

Научная карьера Латманизовой началась в физиологической лаборатории Ю. М. Уфлянда в Ленинградском институте изучения профзаболеваний (современный Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья). В этот период Латманизова активно публиковалась в зарубежных журналах, преимущественно немецкоязычных. Основной ее научный интерес был связан с оценкой базовых характеристик возбудимых тканей — возбудимости, лабильности, аккомодации. Среди прочего, она одной из первых изучала влияние на нервную систему ультрафиолетового излучения. Существенная заслуга Латманизовой в этом направлении отмечена в монографии А. Г. Гурвича (Gurwitsch 1937).

Ранние исследования Латманизовой, осуществленные в 1930-х годах, в значительной степени посвящены мышечной системе. Уже здесь проявилось ее стремление проводить параллели между физиологическими процессами в элементарных возбудимых единицах и системными закономерностями, особенностями работы органов. Анализируя характеристики состояния отдельных мышечных элементов, таких как хронаксия и аккомодация, Латманизова оценивает их вклад в регуляцию функций системного уровня — тонуса мышц, выраженности тремора, поддержания позы и устойчивости тела. Неслучайно Т. Йорданова, исследуя устойчивость равновесия у фигуристов при приземлении после прыжка в высоту, в частности способности удержать равновесие на одной ноге в течение заданного времени, упоминает Латманизову как пионера представлений о связи между равновесием, динамическими показателями и скоростно-силовыми возможностями мышечной системы (Yordanova 2020).

Интерес к нервной и мышечной тканям как объектам исследования сохранился у Латманизовой до конца жизни. Это ярко проявилось в ее работах среднего периода, посвященных изучению закономерностей Введенского на отдельных возбудимых элементах — нервном и мышечном волокне, а также нервно-мышечном комплексе. Эти исследования, которые Латманизова проводила в Ленинградском государственном университете, позволили ей защитить докторскую диссертацию. В 1950 году Людмила Владимировна получила должности профессора и заведующего кафедрой физиологии в ЛГПИ им. М. Н. Покровского.

После объединения в 1957 году Ленинградского педагогического института им. М. Н. По-

кровского с Педагогическим институтом им. А. И. Герцена профессор Латманизова более 20 лет проработала в его стенах, в том числе возглавляя кафедру анатомии и физиологии человека и животных с 1957 по 1976 год. Людмила Владимировна производила сильное впечатление на сотрудников и студентов как человек и руководитель (Смирнова 2017).

Появление Латманизовой на кафедре анатомии и физиологии человека и животных ЛГПИ им. А. И. Герцена привело к активному внедрению на ней исследований мембранных потенциалов с помощью микроэлектродов (рис. 2). Это позволило продолжить изучение мембранных потенциалов в контексте парабитического процесса.

Людмила Владимировна понимала парабиоз как общебиологическую закономерность, отражающую универсальный характер реагирования живой материи на раздражители, демонстрирующую стадийность и протяженность такого реагирования во времени. Эти взгляды отчетливо проявились и в ее работах позднего этапа, в основном посвященных вопросам физиологии индивидуального развития и клеточ-



Рис. 2. Профессор Латманизова в процессе работы за экспериментальной установкой (архив кафедры анатомии и физиологии человека и животных, РГПУ им. А. И. Герцена, 1970-е гг.)

Fig. 2. Prof. Latmanizova working with experimental equipment (archive of the Department of Human and Animal Anatomy and Physiology, Herzen University, 1970s)

ной дифференцировки, что позволило ей вместе с учениками — Л. Г. Находкиной, Г. И. Жаржевской, Ю. Б. Басовой, В. В. Барабановой и другими — провести обширные исследования в данной области. В этот период Латманизовой был написан ряд обобщающих монографий и учебных пособий (Латманизова 1968; 1971; 1972а; 1973), она выступила в качестве редактора ряда сборников статей (Латманизова 1962; 1965; 1972b). Всего ею опубликовано более 170 научных работ.

Исследование ритмической стимуляции возбудимых единиц

Значительный интерес представляют исследования Латманизовой в рамках направления школы Введенского — Ухтомского, связанные с изучением влияния факторов различной природы на нервные и мышечные клетки. Эксперименты в этой области Людмила Владимировна начала с конца 1930-х годов (изучение лабильности сложного нервно-мышечного препарата), некоторые работы в этот период были выполнены совместно с Г. В. Гершуни. Но завершить их она смогла уже только после Великой Отечественной войны. Эти исследования, включенные Латманизовой в ее защищенную в 1946 году докторскую диссертацию, позднее легли в основу монографии «Закономерности Введенского в электрической активности возбудимых единиц» (Латманизова 1949). Эта работа Латманизовой во многом интересна как фундамент, раскрывающий концептуальные подходы, на которых построены ее более поздние исследования.

Учение Введенского о парабиозе (Введенский 1951; Голиков 1968; Павлова 2017; Павлова, Ноздрачев 2005) является теоретическим обобщением его экспериментальных исследований, связанных с действием альтерирующих агентов на живую ткань и продемонстрировавших схожий характер перестроек независимо от природы действующего агента. Парабиоз в наиболее общем его понимании — это учение об основных законах реагирования живой ткани на воздействия среды, фазных изменениях состояния живой ткани в ходе взаимодействия ее с факторами внешней среды. Такие изменения определяются как исходным состоянием, так и характеристиками воздействия (силой, длительностью и ритмом).

Общей формой реакции возбудимой ткани на разнообразные воздействия является градуальное неволновое (устойчивое) фазнопротекающее изменение уровня мембранного потенциала, заключающееся в начальной гипер-

поляризации с последующей прогрессирующей деполяризацией. Оптимальным состоянием возбудимой ткани, при котором она демонстрирует максимальную реакцию на воздействие, является умеренная деполяризация плазматической мембраны. Как гиперполяризация, так и глубокая деполяризация мембраны будут приводить к ослаблению реакции клетки на воздействие, тем самым являясь проявлением тормозных процессов. Возбуждение как процесс генерации потенциала действия в этой схеме является частным случаем реагирования.

Выраженность и длительность отдельных фаз в парабиотическом процессе определяется как характером стимуляции, так и исходным состоянием возбудимой ткани, который можно оценить по уровню возбудимости и лабильности. Физиологическая лабильность по Введенскому является мерой функциональной подвижности. Эта характеристика, которой обладает каждый возбудимый элемент живой системы, определяется максимальной частотой воспроизводимых актов возбуждения, иными словами, максимально воспроизводимым системой ритмом.

Лабильность также определяет способность к объединению отдельных элементов системы за счет явления усвоения ритма. В живой физиологической системе наблюдаемые при развитии парабиоза явления могут быть вызваны не только стационарно действующими, но и ритмическими раздражителями. Формирующиеся в результате суммации ответов очаги стационарного возбуждения по Ухтомскому могут объединяться в комплексные структуры — доминанты, определяющие характер и направленность поведенческих реакций.

В своих исследованиях Людмила Владимировна Латманизова систематически изучала возбуждение в заднем большеберцовом нерве лягушки в ответ на действие переменного (синусоидального) тока в исходном состоянии и при развитии парабиотической реакции (в качестве альтерирующих агентов ею использовались гипертонические растворы хлорида калия и натрия, растворы Рингера с добавлением спирта, эфира, кокаина и аммиака, а также термические воздействия). Латманизова регистрировала реакции трех разных типов: ответ целого нерва (суммарный ответ), ответ одиночного нервного волокна (регистрация отдельных потенциалов действия) и ответ одной двигательной единицы (реакция мышечных клеток при стимуляции одиночного аксона). Она отмечает, что основные закономерности Введенского были им показаны на комплексных препаратах, состоящих из нескольких возбудимых

элементов (например, нескольких аксонов в нерве). Поэтому важно было выяснить, в какой степени эти закономерности проявляются для одиночных возбудимых элементов, не являются ли они статистическим артефактом. Отсюда и подбор как объектов исследования (два типа элементарных возбудимых элементов против целого нерва как контрольного условия), так и режимов воздействия (изучение ритмической стимуляции разных частот).

Хронологически это работы 1940-х годов, и регистрация отдельных потенциалов действия еще была в новинку. Поэтому интересен методический подход Латманизовой, позволивший зарегистрировать ответ отдельных возбудимых элементов у лягушки. Она воспользовалась тем, что конечная веточка заднего большеберцового нерва лягушки, идущая к большому пальцу лапки, состоит приблизительно из 20 нервных волокон. Однако примерно две трети из них — сенсорные, моторные же преимущественно начинаются от восьмого двигательного корешка. В этом случае стимуляция девятого двигательного корешка возбуждает наименьшее число нервных волокон (1–3). Путем дополнительной препаровки и отбора образцов можно было убедиться, что регистрация реакции идет от отдельного возбудимого элемента. Дальнейшие эксперименты Латманизовой проводились только на тех препаратах, в которых наблюдалось соблюдение правила «всё или ничего» для ответа — независимость амплитуды ответа от величины одиночного стимула.

В своей работе Латманизова опирается на передовые исследования того времени, ссылаясь на работы А. Ходжкина и Э. Хаксли, Д. Эрлангера, Д. Экклза и др. Методически это проявляется и в использовании приема Ходжкина, при котором весь препарат помещался в экранированную влажную камеру. Участок изучаемого нерва располагался в маленькой фарфоровой ванночке, наполовину наполненной раствором Рингера, к месту регистрации подводились платиновые электроды с межполюсным расстоянием, равным 1,5 мм. Нерв помещался в парафиновую ванну, что обеспечивало его длительную работоспособность. На раствор Рингера наслаивалось насыщенное кислородом жидкое парафиновое масло, после чего вся система отводящих электродов поднималась, переносилась нерв из раствора Рингера в парафин. В этих условиях препарат длительное время сохранял жизнеспособность неизменной, о чем свидетельствовали измерения порогов возбудимости. Между раздражающими и отводящими электродами для уничтожения физических

артефактов под общий нервный ствол подводилась серебряная заземленная пластина.

В основном Латманизова использовала следующие частотные диапазоны стимуляции: 50–75 Гц, 75–150 Гц, 150–300 Гц, 300–500 Гц. В ее работе упоминаются и более высокие частоты стимуляции, до 1000 Гц, но систематически результаты их использования не описываются, а по контексту можно понять, что они являются углублением тенденций, отмечаемых для диапазона 500–600 Гц.

В результате исследований Латманизова обнаружена ряд феноменов, специфичных к частоте и силе стимуляции.

Для широкого диапазона значений стимуляции (амплитуды и частоты) отмечалось устойчивое воспроизведение ритма раздражения. Но для специфических условий стимуляции наблюдалось как отклонение от этой типичной частотно-временной картины, так и группировка ритмов, приводящая к временному формированию комплексных ритмических процессов.

Для припороговых условий силы воздействия характерен более низкий ритм ответа, чем частота стимуляции. Это явление Латманизова называет припороговым ритмом или феноменом пороговой асинхронизации. Чаще всего при этом ответ идет через раз. Такое явление можно объяснить тем, что амплитуда стимуляции недостаточно сильна для того, чтобы вызвать возбуждение одиночным электрическим толчком, но частота стимуляции достаточно высока, чтобы следовые локальные потенциалы могли просуммироваться и вызвать возбуждение на повторный толчок. При повышении амплитуды тока он становится достаточно эффективным, чтобы вызывать возбуждение на каждый толчок.

Результаты Латманизовой демонстрируют важность длительности воспроизведения ритма. Исходя из ее данных, можно думать, что возбудимая ткань может воспроизвести ритм и выше уровня лабильности, но только крайне короткое время и такой ритм не будет устойчивым.

В исследованиях Латманизовой лабильность в нервном волокне составила в основном 300–400 Гц, двигательной единицы — 200 Гц. При использовании частот стимуляции выше этого значения ритмический ответ был неустойчивым, снижался до определенного стабильного уровня, причем это был не уровень лабильности, а частота, близкая к оптимальному ритму (см. ниже). Чем больше стимуляция превышала уровень лабильности, тем быстрее происходила трансформация к оптимальному ритму. Это позволяет расширить определение

лабильности — для ее оценки необходима способность не просто воспроизводить ритм стимуляции, а устойчиво воспроизводить ритм стимуляции в течение времени, большего критического.

В условиях высокочастотной ритмической стимуляции (выше 600 Гц) в работе Латманизовой, как правило, сразу наблюдался ответ с пониженной частотой, в крайнем случае выражающийся в возникновении лишь одиночного потенциала действия.

При особых условиях стимуляции, например при использовании высоких частот, отмечалось снижение длительности или амплитуды отдельных потенциалов действия. Можно думать, что подобные трансформации наблюдаются вблизи границы лабильности. Это могло проявляться и в явлении альтернирующего ритма. В этом случае хотя частота ритма в целом и воспроизводилась, но потенциалы действия нормальной амплитуды чередовались с потенциалами действия уменьшенной амплитуды. Сам по себе факт варьирования амплитуды потенциалов действия при определенных условиях стимуляции довольно интересен, догматически излагаемое в учебниках правило «всё или ничего» может создать у студентов представление, что

все потенциалы действия одинаковые. Между тем современные исследования обнаружили в мозге примеры нейронов с характеристиками потенциалов действия, отличающимися от нейронов-соседей, характерным случаем здесь могут быть быстроразряжающиеся (*fast-spiking*) нейроны (Monsivais, Rubel 2001). Исследования Латманизовой свидетельствуют, что такие отличия могут быть связаны не только со специфическим жестко заданным типом реагирования, но и возникать в нейронах функционально.

Существенным результатом исследований Латманизовой является ее представление об оптимальном (собственном) ритме возбудимых элементов. Для каждой частоты стимуляции обнаруживаются две пороговые амплитуды стимула: минимальное по величине воздействие, в ответ на которое наблюдается реакция (как правило, более низкой частоты), и минимальное воздействие, вызывающее ответную реакцию в ритме стимуляции. Имеется частота, для которой эти пороги минимальны, для более низких и высоких частот эти пороги возрастают. В целом зависимость порогов ответной реакции от частоты стимуляции носит U-образный характер (рис. 3). Латманизова называет эту частоту оптимальным ритмом для данного воз-

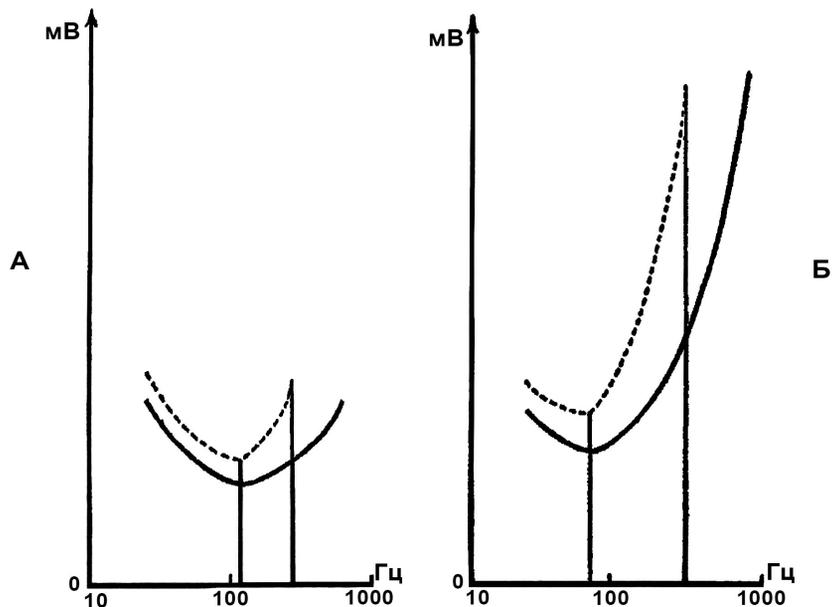


Рис. 3. Оптимальный ритм (Латманизова 1949). По оси абсцисс — частота раздражения (логарифмическая шкала), по оси ординат — пороговая интенсивность раздражения. Сплошная линия — порог первых реакций, пунктирная линия — порог синхронизированных ответов. А — оптимальный ритм возбуждения 120/сек; максимальный ритм возбуждения 300/сек. Б — оптимальный ритм возбуждения 75/сек; максимальный ритм возбуждения 250/сек

Fig. 3. Optimal rhythm (according to Latmanizova 1949). X-axis—stimulation frequency (a logarithmic scale); Y-axis—threshold of intensity stimulation. The solid line is the threshold of the first reactions, the dotted line is the threshold of synchronized responses. A—optimal excitation rhythm 120/sec; maximum excitation rhythm 300/sec. B—optimal excitation rhythm 75/sec; maximum excitation rhythm 250/sec

будимого субстрата. Она отмечает, что в общем виде такая закономерность уже была показана ранее для нерва целиком, но не для отдельных возбудимых элементов, и считает, что на характер кривой влияют краткое время действия одиночной волны для высокочастотного ритма и процесс аккомодации для низкочастотного ритма.

Можно отметить, что разница между двумя упомянутыми порогами минимальна именно на частоте оптимального ритма, а также что график не является полностью симметричным, правый край скошен. По данным Латманизовой, для двигательных нервных волокон лягушки частота оптимального ритма возбуждения преимущественно колеблется в пределах 75 (реже 50) — 150/сек, для двигательной единицы оптимальный ритм возбуждения значительно ниже и равен 20–50/сек. Близкие к данной частоте устойчивые ответы также часто наблюдаются при крайне высоких частотах стимуляции, в связи с чем этот ритм также иногда именуется собственным.

Латманизова считает, что ее данные — это экспериментальное подтверждение теоретического положения Ухтомского об оптимальном ритме. «Наши выводы, построенные на изучении закономерностей активности возбудимых единиц, находят поддержку в высказываниях Ухтомского ... предвосхищая экспериментальные поиски, один из основоположников нашей физиологической школы подчеркнул важную роль “собственного”, оптимального ритма в концепции лабильности и тем определил путь для дальнейшей разработки этой проблемы» (Латманизова 1949, 80).

При этом она полагает, что частота оптимального ритма является полезной характеристикой состояния возбудимой ткани, дополнительной к традиционной оценке лабильности по частоте максимального воспроизводимого ритма стимуляции.

Людмила Владимировна пытается не отвергнуть классический показатель лабильности, а, скорее, дополнить его. В частности, ее исследование парабиоза показывает, что во время парабиотического процесса частота максимального воспроизводимого ритма меняется сильнее и изменения начинаются раньше, чем частота оптимального ритма. Таким образом, физиологическая лабильность гораздо чувствительнее как показатель изменений состояния возбудимой ткани в ходе парабиотического процесса, чем оптимальный ритм.

Разница между частотами оптимального и максимального ритмов возбудимого элемента фактически определяет и диапазон усвоения

ритмов. Латманизовой отмечено, что скорость усвоения ритма зависит от разницы между оптимальным ритмом и навязываемым ритмом. Чем больше различие частот, тем медленнее происходит усвоение ритма.

Заключительная часть монографии Латманизовой 1949 года посвящена периэлектротону (Латманизова 1949). Согласно Введенскому, явление периэлектротона заключается в закономерном влиянии раздражения возбудимой ткани на состояние соседних, удаленных от нее участков, при этом наблюдаются оппонентные эффекты — стимуляция участка, вызывающая деполяризацию, приводит к гиперполяризации удаленного от точки раздражения участка, и наоборот.

Достоинством этой главы является подробный обзор литературы. Приведенные в нем данные демонстрируют, что периэлектротон — это явление, которое наблюдается далеко не всегда. Чаще изменения, происходящие в результате протекания локального парабиотического процесса, проявляются удаленно в виде схожих по знаку, а не противоположных сдвигов. Латманизова обсуждает гипотезы, объясняющие различия между этими двумя случаями, в частности связывая их с разницей в силе поляризующего тока.

Латманизова делает вывод, что главное в этих результатах — это сам факт удаленного тонического влияния, которое (по ее мнению) не может объясняться суммацией потенциалов действия. Она считает, что это свидетельствует о двойном кодировании в нервной системе — за счет распространяющихся потенциалов действия и за счет стационарного неволнового низкоамплитудного тонического возбуждения. Начальная деполяризация, предшествующая возникновению потенциала действия, оказывает немедленное (стационарное неволновое) влияние на удаленные участки возбудимого элемента. Это влияние постоянное, ослабевающее с расстоянием, но начинающееся практически мгновенно. Приходящий в эти точки потенциал действия действует на мембрану, которая уже находится не в исходном состоянии, а немного изменившемся в результате такого стационарного влияния. Это гипотетическое влияние слабое по сравнению с амплитудой потенциала действия и во многих случаях незаметное. Однако оно способно к суммированию, поэтому при ритмической стимуляции и особенно при парабиозе способно влиять на результат.

На наш взгляд, дальнейшее развитие изучения периэлектротона может быть связано с вери-

фикацией феномена на основе современных методов исследования, отбора экспериментальных моделей, при которых такие явления происходят достаточно далеко, чтобы их можно было объяснить обычным распространением локальных потенциалов, но в то же время достаточно близко, чтобы на этом расстоянии не было бы ни одного синапса.

Для понимания историко-физиологического контекста изложенных в книге (Латманизова 1949) результатов и их трактовок важно учитывать, что в то время процессы, происходящие в синапсах, еще только начинали исследовать. В этом аспекте любопытной представляется следующая цитата Латманизовой: «Икклс (1946) в своей недавней работе обнаружил наличие длительных негативных сдвигов потенциала в спинном мозгу кошки и лягушки, связываемых им с активностью синапсов. Этот длительный “синаптический” потенциал — гомологичный потенциалу двигательных окончаний скелетной мышцы — проявляет способность к электротоническому распространению по нервным путям и является, по мнению Икклса, основным возбуждающим фактором в механизме синаптического проведения» (Латманизова 1949, 195). Само понятие «постсинаптический потенциал» стало широко распространенным позднее, в 1950-е годы (Coombs et al. 1955). Поэтому, хотя Латманизова и обращает внимание на важность синаптической передачи в изменении функционального состояния возбудимых тканей, все же в объяснениях результатов синаптический уровень используется ею достаточно редко.

Отдельные потенциалы действия к тому времени уже регистрировали, но модель Ходжкина — Хаксли была опубликована позднее (Hodgkin, Huxley 1952). В этом аспекте современному читателю любопытно наблюдать за активным научным поиском, попытками разгадать загадки в тех вопросах, ответы на которые сейчас излагаются в учебниках, а еще совсем недавно являлись границей познания.

С одной стороны, это лучше позволяет понять ход мыслей ученых определенной исторической эпохи, лишенных привычных нам направляющих в интерпретации. С другой стороны, развитие науки демонстрирует множество примеров, в которых первичное объяснение некоторого феномена приводило к упрощенному пониманию картины, и лишь позднее ученые обращались к нюансам для полноценного объяснения.

В этом плане закономерности Введенского вспоминаются каждый раз, когда мы сталкиваемся в нервной системе с процессами, близкими

к типичным условиям стимуляции в экспериментах школы Введенского — Ухтомского, такими как ритмические воздействия или тонические влияния. Современные исследования свидетельствуют, что многие нейроны в центральной нервной системе *in vivo* во время своей обычной активности более деполяризованы, чем во время анестезии или во время регистрации в культуре ткани. Этот результат можно объяснить тоническими синаптическими влияниями от множества афферентных входов (Destexhe et al. 2003).

Парабиоз и закономерности развития в онтогенезе

В рамках научной школы Введенского — Ухтомского Латманизова наряду с И. А. Аршавским (Kurismaa 2021) могут быть отмечены как исследователи, уделявшие наибольшее внимание вопросам развития в онтогенезе. В работах Латманизовой видна попытка обнаружить глубокие связи между закономерностями развития организма и закономерностями взаимодействия организма с окружающей средой.

По мнению Людмилы Владимировны (Латманизова 1970), эволюционно клетка сталкивается с необходимостью поддерживать постоянство своей внутренней среды независимо от колебаний окружающей. Изменение окружающей среды, в частности ее ионного состава, с одной стороны, непосредственно влияет на значение мембранного потенциала, с другой стороны, определяет величину давления среды на клетку.

Изменения в условиях окружающей среды, приводящие к сдвигам уровня мембранного потенциала, могут требовать от клетки реакции, перестройки, а в случае резкой деполяризации в результате нарушения целостности мембраны — экстренной реакции. Поэтому градуальная деполяризация клетки рассматривалась как собственная активная реакция на раздражитель. Гиперполяризация же может отражать не только пассивную реакцию мембраны вследствие изменения состояния окружающей или внутренней среды, но и способность клетки не откликаться на воздействие, тем самым противостоять давлению среды. В результате в школе Введенского — Ухтомского умеренную деполяризацию рассматривали как эволюционно наиболее раннюю реакцию клетки на воздействие, тогда как гиперполяризацию — как более позднее эволюционное приобретение, связанное с адаптационной способностью клетки приспособиться к окружающей среде, не реагируя на недоста-

точно значимые (второстепенные) сигналы (Голиков 1968; Латманизова 1970; Павлова 2017).

Изучение мембранных потенциалов у животных с донервной организацией (простейшие, губки) показало их широкую распространенность, схожие механизмы генерации и регуляции, основанные на избирательной проницаемости ионов, а также реакцию на изменения в условиях окружающей среды (Шемарова 2007; Brunet, Arendt 2016).

Отмечая, что развитие сопровождается клеточной дифференцировкой, Латманизова ищет различия между уровнем мембранных потенциалов клеток разных тканей, находящихся на различных стадиях развития (Латманизова 1970). Латманизова отмечает характерные закономерности в уровне мембранных потенциалов разных тканей, от наиболее низкого в эпителиальных тканях до максимально высокого в нервной и мышечной. При этом величина абсолютных значений мембранного потенциала клетки влияет на выраженность парабактериальной реакции. Для нервной и мышечной клетки можно наблюдать типичную реакцию парабактериоза с выраженными стадиями его развития. Для клеток соединительной ткани и в еще большей степени для эпителиальных клеток развитие парабактериоза происходит более сглаженно, с меньшей выраженностью отдельных фаз.

По мнению Латманизовой, эти различия в значении уровня потенциала покоя формируются в результате развития и дифференцировки клеток. Увеличение значения мембранного потенциала в раннем онтогенезе ею было показано для разных типов клеток, в первую очередь мышечных (Латманизова 1970). Особенно наглядно эта закономерность видна в клетках эпителиальной ткани, в которой разные слои клеток находятся на разных этапах жизненного цикла клетки.

В свою очередь, старение организма может сопровождаться умеренным снижением величины мембранного потенциала, в частности обнаруженным для мышечной ткани.

Это дало основание Латманизовой сделать вывод о полезности использования парабактериоза как модели для изучения изменения морфофункциональных функций клеток в онтогенезе. Закономерности развивающегося парабактериоза в этом случае могут быть оценены как общие закономерности морфологической и функциональной дедифференцировки ткани под влиянием изменений условий ее

существования, а характер восстановления свойств ткани после прекращения действия вызывающих парабактериоз стимулов демонстрирует процесс последовательной морфологической и функциональной специализации ткани.

Характерная для онкологических заболеваний утрата специализации клеток позволила Латманизовой успешно изучать патофизиологические закономерности, связанные с измененным уровнем мембранных потенциалов у раковых клеток (Latmanizova 1956; 1966).

Латманизовой проводились сравнительные исследования онкологических больных разных стадий (преимущественно раком желудка), больных с предраковыми состояниями, анализ трансплантированных опухолей у кроликов и белых мышей.

Исследования клеток карциномы человека, как и клеток трансплантированных злокачественных опухолей животных, показали низкую величину их мембранного потенциала. Средние значения мембранного потенциала в клетках культуры *HEp-2* были близки к значениям мембранного потенциала карциномы человека (12–13 мВ) и трансплантированных злокачественных опухолей животных, но демонстрировали большую вариабельность (от 4–5 до 25–28 мВ в отдельных клетках). Этот результат Латманизовой (Latmanizova 1966) вскоре был подтвержден в публикации японских исследователей в журнале *Nature* (Kanno, Matsui 1968).

Низкие значения мембранных потенциалов клеток раковой ткани можно рассматривать как свидетельство структурно-физиологической дедифференциации раковой ткани, утраты ею функциональной специализации. По мнению Латманизовой, раковая клетка живет в условиях постоянной и своеобразной активности. Характер этой активности можно в какой-то степени объяснить изучением динамики мембранных потенциалов клеток раковой ткани при воздействии на нее различных внешних агентов.

Базовые характеристики нервной ткани по мере развития онкологического процесса претерпевают закономерную динамику (Latmanizova 1956). Так, для первых стадий рака отмечается увеличение значений показателя аккомодации нервной ткани (показателя лямбда), на более поздних стадиях уровень аккомодации уменьшается. Латманизова отмечает, что такие фазные реакции могут приводить к явлению ложной нормализации, когда измеряемый показатель временно оказывается в диапазоне значений, близком к его исходному уровню у здорового человека. Для показателя аккомодации нервной ткани такая переходная стадия

обычно возникает при раке III стадии, но процесс не одновременен для всей нервной системы, его начало наблюдается раньше в менее стабильных структурах. Понимание этих закономерностей может иметь диагностическое значение.

Схожие фазовые закономерности наблюдаются и в суммарной электрической активности головного мозга. Латманизовой были проанализированы особенности электрической активности подкорковых областей электроэнцефалограммы онкологических больных. В то время как активность коры у пациентов этой группы прогрессивно уменьшалась, в подкорковой активности наблюдалась двухфазная реакция. При раке I и II стадий отмечалось выраженное усиление подкорковой деятельности, включая амплитуду потенциалов, тогда как при III и IV стадиях эти показатели прогрессивно уменьшались. Латманизовой также отмечено уменьшение частотной вариабельности подкорковых волн на поздней стадии рака.

В целом эти исследования демонстрируют наличие динамики в развитии патологических процессов в нервной системе у онкологических больных.

Заключение

Хотя исследования Людмилы Владимировны Латманизовой за ее долгую и плодотворную научную жизнь касались различных вопросов, в них можно увидеть определенный вектор, связанный с учетом динамики состояний живых систем, зависящих от исходного состояния

и характера воздействий на них, характерных для школы Введенского — Ухтомского. Изучение общих закономерностей реагирования возбудимых тканей, связь между реакцией отдельных возбудимых элементов и системным ответом позволили позднее Латманизовой перейти к успешному исследованию клеточных электрофизиологических процессов в онтогенезе. Работы Латманизовой демонстрируют важность и схожие закономерности динамики электрических процессов в клетках животных в процессах различной природы.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Благодарности

Автор благодарен Л. П. Павловой и Т. А. Смирновой за плодотворное обсуждение истории школы Введенского — Ухтомского.

Acknowledgements

The author would like to extend his gratitude to L. P. Pavlova and T. A. Smirnova for a fruitful discussion on the history of the Vvedensky—Ukhtomsky school of thought.

Литература

- Введенский, Н. Е. (1951) *Избранные произведения: в 2 ч. Ч. 2*. М.: Академия наук СССР, 855 с.
- Голиков, Н. В. (1968) *Механизмы работы мозга*. Л.: Знание, 48 с.
- Латманизова, Л. В. (1949) *Закономерности Введенского в электрической активности возбудимых единиц*. Л.: Ленинградский университет им. А. А. Жданова, 227 с.
- Латманизова, Л. В. (ред.). (1962) *Некоторые вопросы учения Н. Е. Введенского*. Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 168 с.
- Латманизова, Л. В. (ред.). (1965) *Вопросы возрастной физиологии и морфологии*. Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 212 с.
- Латманизова, Л. В. (1968) *Лекции по физиологии нервной системы*. 2-е изд. М.: Высшая школа, 312 с.
- Латманизова, Л. В. (1970) Вопросы биологического моделирования в онтофизиологии. В кн.: *Молекулярные и функциональные основы онтогенеза*. М.: Медицина, с. 288–308.
- Латманизова, Л. В. (1971) *Электрофизиология раковой клетки: курс лекций*. Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 244 с.
- Латманизова, Л. В. (1972а) *Очерк физиологии возбуждения*. М.: Высшая школа, 272 с.
- Латманизова, Л. В. (ред.). (1972b) *Сравнительная и возрастная микроэлектрофизиология*. Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 204 с.
- Латманизова, Л. В. (1973) *Возрастная микроэлектрофизиология: Курс лекций*. Л.: Изд-во ЛГПИ им. А. И. Герцена, 234 с.
- Павлова, Л. П. (2017) *Доминанты деятельного мозга человека. Системный психофизиологический подход к анализу ЭЭГ*. СПб.: Информ-Навигатор, 432 с.

- Павлова, А. П., Ноздрачев, А. Д. (2005) Физиологическая лабильность и принцип доминанты в проблеме функционального состояния. *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 3. Биология*, т. 2, с. 91–106.
- Смирнова, Т. А. (2017) Из истории изучения физиологии на кафедре анатомии и физиологии человека и животных. В кн.: Н. Д. Андреева (ред.). *Биологическое и экологическое образование в школе и вузе: теория, методика, практика. Сборник статей Международной научно-практической конференции. Вып. 15*. СПб.: «Свое издательство», с. 300–303.
- Шемарова, И. В. (2007) Роль сдвигов мембранных потенциалов на начальных стадиях проведения сигнала в клетках низших эукариот. *Цитология*, т. 49, № 11, с. 952–962.
- Brunet, T., Arendt, D. (2016) From damage response to action potentials: Early evolution of neural and contractile modules in stem eukaryotes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 371, no. 1685, article 20150043. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0043>
- Coombs, J. S., Eccles, J. C., Fatt, P. (1955) Excitatory synaptic action in motoneurons. *The Journal of Physiology*, vol. 130, no. 2, pp. 374–395. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1955.sp005413>
- Destexhe, A., Rudolph, M., Paré, D. (2003) The high-conductance state of neocortical neurons *in vivo*. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, no. 9, pp. 739–751. <https://doi.org/10.1038/nrn1198>
- Gurwitsch, A. G. (1937) *Mitogenetic analysis of the excitation of the nervous system*. Amsterdam: N. V. Noord-Hollandsche Uitgeversmaatschappij Publ., 141 p.
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
- Kanno, Y., Matsui, Y. (1968) Cellular uncoupling in cancerous stomach epithelium. *Nature*, vol. 218, no. 5143, pp. 775–776. <https://doi.org/10.1038/218775b0>
- Kurismaa, A. (2021) The negentropic theory of ontogeny: A new model of eutherian life history transitions? *Biosemiotics*, vol. 14, no. 2, pp. 391–417. <https://doi.org/10.1007/s12304-021-09408-0>
- Latmanizova, L. V., Rakov, A. I., Ivanov, G. G. et al. (1956) Physiological study of functional peculiarities of the nervous system of gastric cancer patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 41, no. 3, pp. 211–214. <https://doi.org/10.1007/BF00824312>
- Latmanizova, L. V., Basova, Yu. B., Zharzhevskaya, G. I. et al. (1966) Cell potentials of a cancer tissue culture. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 62, no. 3, pp. 1049–1051. <https://doi.org/10.1007/BF00787214>
- Monsivais, P., Rubel, E. W. (2001) Accommodation enhances depolarizing inhibition in central neurons. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 19, pp. 7823–7830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-19-07823.2001>
- Yordanova, T. (2020) Research on anthropometric factors and balance stability of figure skaters. *Journal of Applied Sports Sciences*, vol. 1, pp. 87–98. <https://doi.org/10.37393/JASS.2020.01.7>

References

- Brunet, T., Arendt, D. (2016) From damage response to action potentials: Early evolution of neural and contractile modules in stem eukaryotes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 371, no. 1685, article 20150043. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0043> (In English)
- Coombs, J. S., Eccles, J. C., Fatt, P. (1955) Excitatory synaptic action in motoneurons. *The Journal of Physiology*, vol. 130, no. 2, pp. 374–395. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1955.sp005413> (In English)
- Destexhe, A., Rudolph, M., Paré, D. (2003) The high-conductance state of neocortical neurons *in vivo*. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, no. 9, pp. 739–751. <https://doi.org/10.1038/nrn1198> (In English)
- Golikov, N. V. (1968) *Mekhanizmy raboty mozga [Mechanisms of the brain]*. Leningrad: Znanie Publ., 48 p. (In Russian)
- Gurwitsch, A. G. (1937) *Mitogenetic analysis of the excitation of the nervous system*. Amsterdam: N. V. Noord-Hollandsche Uitgeversmaatschappij Publ., 141 p. (In English)
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764> (In English)
- Kanno, Y., Matsui, Y. (1968) Cellular uncoupling in cancerous stomach epithelium. *Nature*, vol. 218, no. 5143, pp. 775–776. <https://doi.org/10.1038/218775b0> (In English)
- Kurismaa, A. (2021) The negentropic theory of ontogeny: A new model of eutherian life history transitions? *Biosemiotics*, vol. 14, no. 2, pp. 391–417. <https://doi.org/10.1007/s12304-021-09408-0> (In English)
- Latmanizova, L. V. (1949) *Zakonomernosti Vvedenskogo v elektricheskoy aktivnosti vozбудimykh edinits [Vvedensky regularities in the electrical activity of excitable units]*. Leningrad: Leningrad State University named after A. A. Zhdanova Publ., 227 p. (In Russian)
- Latmanizova, L. V. (ed.). (1962) *Nekotorye voprosy ucheniya N. E. Vvedenskogo [Some questions of the teachings of N. E. Vvedensky]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 168 p. (In Russian)

- Latmanizova, L. V. (ed.). (1965) *Voprosy vozrastnoj fiziologii i morfologii [Questions of age physiology and morphology]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 212 p. (In Russian)
- Latmanizova, L. V. (1968) *Lektsii po fiziologii nervnoj sistemy [Lectures on the physiology of the nervous system]*. 2nd ed. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 312 p. (In Russian)
- Latmanizova L. V. (1970) Voprosy biologicheskogo modelirovaniya v ontofiziologii [Questions of biological modeling in ontophysiology]. In: *Molekulyarnye i funktsional'nye osnovy ontogeneza [Molecular and functional bases of ontogenesis]*. Moscow: Meditsina Publ., pp. 288–308. (In Russian)
- Latmanizova L. V. (1971) *Elektrofiziologiya rakovoj kletki: kurs leksij [Electrophysiology of a cancer cell: A course of lectures]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 244 p. (In Russian)
- Latmanizova L. V. (1972a) *Ocherk fiziologii vzbuzhdeniya [Essay on the physiology of arousal]*. Moscow: Vysshaya shkola, 272 p. (In Russian)
- Latmanizova, L. V. (ed.). (1972b) *Sravnitel'naya i vozrastnaya mikroelektrofiziologiya [Comparative and age microelectrophysiology]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 204 p. (In Russian)
- Latmanizova L. V. (1973) *Vozrastnaya mikroelektrofiziologiya: Kurs leksij [Age-related microelectrophysiology: A course of lectures]*. Leningrad: Leningrad State Pedagogical Institute named after A. I. Herzen Publ., 234 p. (In Russian)
- Latmanizova, L. V., Rakov, A. I., Ivanov, G. G. et al. (1956) Physiological study of functional peculiarities of the nervous system of gastric cancer patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 41, no. 3, pp. 211–214. <https://doi.org/10.1007/BF00824312> (In English)
- Latmanizova, L. V., Basova, Yu. B., Zharzhevskaya, G. I. et al. (1966) Cell potentials of a cancer tissue culture. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 62, no. 3, pp. 1049–1051. <https://doi.org/10.1007/BF00787214> (In English)
- Monsivais, P., Rubel, E. W. (2001) Accommodation enhances depolarizing inhibition in central neurons. *Journal of Neuroscience*, vol. 21, no. 19, pp. 7823–7830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-19-07823.2001> (In English)
- Pavlova, L. P. (2017) *Dominanty deyatel'nogo mozga cheloveka. Sistemnyj psikhofiziologicheskij podkhod k analizu EEG [Dominants of the active human brain. Systemic psychophysiological approach to EEG analysis]*. Saint Petersburg: Inform-Navigator Publ., 432 p. (In Russian)
- Pavlova, L. P., Nozdrachev, A. D. (2005) Fiziologicheskaya labil'nost' i printsip dominanty v probleme funktsional'nogo sostoyaniya [Physiological lability and the principle of dominance in the problem of functional state]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 3. Biologiya — Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology*, no. 2, pp. 91–106. (In Russian)
- Smirnova, T. A. (2017) Iz istorii izucheniya fiziologii na kafedre anatomii i fiziologii cheloveka i zhivotnykh [From the history of the study of physiology at the Department of Anatomy and Physiology of Humans and Animals]. In: N. D. Andreeva (ed.). *Biologicheskoe i ekologicheskoe obrazovanie v shkole i vuze: teoriya, metodika, praktika. Sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii. Vyp. 15 [Biological and ecological education at school and university: Theory, methodology, and practice. Proceedings of articles of the International Scientific-Practical Conference. Iss. 15]*. Saint Petersburg: "Svoe izdatel'stvo" Publ., pp. 300–303. (In Russian)
- Shemarova, I. V. (2007) Rol' sdvigov membrannykh potentsialov na nachal'nykh stadiyakh provedeniya signala v kletkakh nizshikh eukariot [The role of membrane potential shifts at the initial stages of signal transduction in lower eukaryotic cells]. *Tsitologiya*, vol. 49, no. 11, pp. 952–962. (In Russian)
- Vvedenskij, N. E. (1951) *Izbrannye proizvedeniya: v 2 ch. Ch. 2 [Selected works: In 2 pts. Pt. 2]*. Moscow: USSR Academy of Sciences Publ., 855 p. (In Russian)
- Yordanova, T. (2020) Research on anthropometric factors and balance stability of figure skaters. *Journal of Applied Sports Sciences*, vol. 1, pp. 87–98. <https://doi.org/10.37393/JASS.2020.01.7> (In English)



Check for updates

Обзоры

УДК 81.232

EDN CCQZXS

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-169-184>

Обзор совместных исследований детской речи (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН и РГПУ им. А. И. Герцена)

Э. И. Столярова^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Эльвира Ивановна Столярова, SPIN-код: 9196-9852, ORCID: 0000-0002-4784-6156, e-mail: Elvirast74@gmail.com

Для цитирования: Столярова, Э. И. (2022) Обзор совместных исследований детской речи (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН и РГПУ им. А. И. Герцена). *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 169–184.

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-169-184> EDN CCQZXS

Получена 17 апреля 2022; прошла рецензирование 21 мая 2022; принята 28 мая 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030) (тема 63.2).

Права: © Э. И. Столярова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В статье содержится обзор работ, проведенных в лаборатории психофизиологии речи и лаборатории информационных технологий и математического моделирования Института физиологии им. И. П. Павлова РАН совместно с кафедрами РГПУ им. А. И. Герцена в период с 1991 г. по сегодняшний день. Основное направление совместных исследований — изучение освоения русской речи детьми — носителями русского языка, детьми-билингвами и детьми-инофонами. В 1994 г. была выпущена первая в России книга «Речь русского ребенка. Звучащая хрестоматия», к которой прилагалась кассета с записью звукового материала; в 2004 г. выпущен DVD-диск с результатами лонгитюдного наблюдения «Влада от 3 мес. до 3 лет». Все материалы записей речи детей вошли в Фонд данных детской речи и используются в современных исследованиях детской речи. В статье представлены работы, посвященные анализу речи детей в различных ситуациях речевого общения. В период 2012–2014 гг. совместно разрабатывались компьютерные программы для обучения русскому языку детей-инофонов и сурдопедагогики «Учись слушать» и «Аудиовизуальный глоссарий». С 2003 г. проводились работы по адаптации МакАртуровского опросника к русскоязычной среде, в 2021 г. вышло третье издание русской версии опросника. На протяжении всех лет сотрудники активно участвовали в международных конференциях «Проблемы онтолингвистики», организуемых в РГПУ им. А. И. Герцена.

Ключевые слова: онтолингвистика, фонд детской речи, цифровой архив детской речи, инофоны, билингвизм, МакАртуровский опросник

Pavlov Institute of Physiology and Herzen University: An overview of collaborative research on children's speaking skills

E. I. Stolyarova^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Elvira I. Stolyarova, SPIN: 9196-9852, ORCID: 0000-0002-4784-6156, e-mail: Elvirast74@gmail.com

For citation: Stolyarova, E. I. (2022) Pavlov Institute of Physiology and Herzen University: An overview of collaborative research on children's speaking skills. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 169–184. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-169-184> EDN CCQZXS

Received 17 April 2022; reviewed 21 May 2022; accepted 28 May 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019-2030) (63.1).

Copyright: © E. I. Stolyarova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The article is an overview of research projects implemented from 1991 to date in the laboratories of psychophysiology of speech, information technology and mathematical modeling of Pavlov Institute of Physiology (Russian Academy of Sciences) in collaboration with the departments of Herzen University. Joint research mainly explores the development of Russian speaking skills in children: native, bilingual and non-native speakers. The year 1994 saw the first Russian edition of “Speaking Skills of Russian Children: A Sounding Book of Reference” with an audio cassette with the recorded sound material and 2004 witnessed the production of a DVD “Vlada: From 3 Months to 3 Years Old” with the results of a longitudinal observation. All the recordings are part of the Children's Speech Data Repository and used in contemporary research on children's speech development. The article provides an overview of works investigating children's speech in a range of settings. In 2003 the joint research team embarked on the adaptation of MacArthur questionnaire to the Russian-speaking environment. As a result, in 2021 the revised and enlarged adapted edition was published already for the third time. From 2012 to 2014, the joint research efforts resulted in the development of computer programmes “Learn to Listen” and “Audiovisual Glossary” for deaf education and teaching Russian to foreign children. Throughout the years, Pavlov Institute of Physiology have actively participated in the international conference “Issues in Ontolinguistics” hosted by Herzen University.

Keywords: ontolinguistics, Children's Speech Data Repository, digital archive of children's speech, bilinguals, MacArthur questionnaire

Введение

В 90-е годы прошлого столетия основное направление работ в нашей лаборатории¹ было связано с исследованиями механизмов обработки речевых сигналов в слуховой системе, наряду с этим большой интерес вызывали исследования процесса освоения детьми речевых навыков — лингвистика детской речи (позднее получившая название «онтолингвистика»). В те годы исследования лингвистической структуры

речи детей базировались на основе анализа орфографических записей текстов, а звуковая структура детской речи оставалась в тени. Для ее изучения в первую очередь необходимо было иметь акустические записи образов детской речи.

В поисках таких записей в 1991 г. мы и познакомились с замечательным коллективом кафедры детской речи РГПУ им. А. И. Герцена под руководством профессора С. Н. Цейтлин. Было запланировано создание фонда структурно организованных качественных записей детской речи, но для этого необходимо было располагать техническим оборудованием высокого уровня. Помощь в получении такого оборудования пришла благодаря профессору Бохумского университета (кафедра славистики) Кристиану Саппоку (Christian Sappok) — известному специалисту в области русистики, проявлявшему большой интерес к эксперимен-

¹ В период сотрудничества менялись названия подразделений и их руководство. В ИФ РАН: до 2005 г. — лаборатория физиологии речи, сектор исследования речевых сигналов (зав. В. В. Люблинская); с 2005 г. — сектор и с 2009 г. — лаборатория психофизиологии речи (зав. Е. А. Огородникова). В РГПУ им. А. И. Герцена: до 2011 г. — кафедра детской речи (зав. проф. С. Н. Цейтлин); с 2011 г. — кафедра языкового и литературного образования ребенка (зав. М. Б. Елисева); с 1993 г. по настоящее время — лаборатория детской речи (зав. С. Н. Цейтлин).

тально-фонетическим исследованиям звуковой системы русского языка. Он явился инициатором издания приложений к Бюллетеню Фонетического фонда русского языка для публикации работ немецких и российских ученых, в том числе издания т. н. «звучащих хрестоматий» (фонохрестоматий), в которых в дополнение к текстовому материалу прилагалась 90-минутная кассета с аудиозаписями.

Создание первой фонохрестоматии речи русского ребенка

Работа по созданию книги «Речь русского ребенка. Звучащая хрестоматия» была поручена кафедре детской речи РГПУ им. А. И. Герцена и лаборатории физиологии речи Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (ИФ РАН). Следует заметить, что профессор К. Саппок предоставил нашей лаборатории первоклассное (90-е годы прошлого столетия!) оборудование для этой работы: переносной магнитофон UHER-1200 с выносными микрофонами EW116, персональный компьютер PENTIUM со звуковой платой Sound Blaster и заводским АЦП для последующей оцифровки записей; авторскую программу обработки звуковых сигналов SONY (Книпшильд 1988; Knipschild, Sappok 1991).

В создании фонохрестоматии от кафедры детской речи принимали участие проф. Цейтлин, преподаватели Т. В. Кузьмина и М. В. Русакова. От лаборатории физиологии речи — научные сотрудники Э. И. Столярова, Е. В. Ягунова, инженер Е. Н. Зотова. Основная концепция создания звучащей хрестоматии — включение в состав книги образцов речи детей в возрасте

от 1 года 3 месяцев до 6 лет 6 месяцев — была разработана Цейтлин и представлена в материалах профильной конференции «Проблемы детской речи» (Кузьмина и др. 1994а). Магнитофонные записи речи детей, компоновка демонстрационной кассеты, орфографическая расшифровка записей и подготовка текстов для печати были осуществлены Кузьминой и Столяровой. Введение и послетекстовые комментарии фрагментов фонохрестоматии написаны ответственным редактором фонохрестоматии Цейтлин; сведения о детях, предваряющие каждый фрагмент текста, — Кузьминой. Техническое редактирование приложения обеспечили Е. Н. Зотова и Е. В. Ягунова. В 1994 г. фонохрестоматия была издана (Кузьмина и др. 1994б) (рис. 1). Эта работа осуществлялась при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований.

Создание цифрового архива образцов детской речи

Материалом для создания цифрового архива послужили записи речи детей в фонохрестоматии (Столярова и др. 1998). В первую очередь аналоговые записи речи были оцифрованы и сохранены в файле FONO.sig. Затем с помощью программы SONA звуковые массивы сегментировали на отдельные предложения и сохраняли в файлах звукового (*.sig) и текстового (*.doc) формата с орфографической расшифровкой соответствующих фрагментов. Для удобства пользователей цифровой архив имел структурированную организацию: каждый звуковой фрагмент фонохрестоматии (Текст 1, Текст 2 и т. д.) размещали в своей директории, в названии



Рис. 1. Книга «Речь русского ребенка. Звучащая хрестоматия». Титульные страницы и кассета с записями
 Fig. 1. The book “Speaking Skills of Russian Children: A Sounding Book of Reference”, title pages and a cassette with recordings

файлов зашифровывали тип данных — номер текста (от 1 до 16), номер реплики в тексте (1, 2 и т. д.), принадлежность реплики (взрослый/ребенок). Например, «Текст 1. Реплика 1. Предложение 1. Говорит ребенок»; «Текст 1. Реплика 1. Предложение 1. Говорит взрослый». Цифровой архив был скопирован на ZIP-дискету, которую предоставляли для работы всем желающим. Материалы фонохрестоматии и цифрового архива вошли в Фонд данных детской речи и использовались в учебных и исследовательских целях (Казаконская 1999; 2006; Чернова и др. 2001; Ягунова и др. 1998; 1999). Их актуальность сохраняется и в настоящее время в первую очередь в контексте кроссязыковых исследований билингвизма (Краснощечкова, Галкина 2020; Gagarina et al. 2021), проблем обучения русскому языку инофонов (носителей других языков) и освоения речи детьми с сенсорно-когнитивными нарушениями развития (Огородникова и др. 2014; Столярова, Белова 2019; Столярова и др. 2022; Столярова, Шамро 2018).

Совместный проект «Интеграция»

В период с 1998 по 2004 гг. наше сотрудничество с университетом расширилось за счет контактов с Учебно-научным центром компьютерных исследований языка и речи РГПУ им. А. И. Герцена (рук. проф. Р. Г. Пиотровский). Совместную работу проводили в рамках ФЦП «Интеграция» и при ее финансовой поддержке. В рамках этой программы был выполнен комплекс работ, представленных ниже. В качестве материала для исследований были использованы записи из цифрового архива фонохрестоматии и проводимые дополнительно магнитофонные и видеозаписи детей в возрасте до 6 лет.

Синтагматическая организация спонтанного детского текста

Целью этой работы являлось исследование синтагматической организации спонтанного детского текста и ее просодических коррелятов (Ягунова и др. 1998). Анализ осуществляли на основе записи рассказа девочки (5 лет 6 мес.) о том, как она провела лето. Была использована следующая методика: с целью деления звучащего текста на синтагмы и фонетические слова (ФС) проводили психоакустический эксперимент; по его результатам проставляли знаки членения в орфографической записи текста, затем в программе SONA по осциллограммам и спектрограммам сигналов производили сегментирование речи с выделением пауз и определением соотношения границ синтагм с паузами внутри и в конце реплики. Было показано, что 84%

синтагм внутри реплики выделяются за счет пауз. Это свидетельствовало о том, что паузация является просодическим признаком, используемым для структурирования данного звучащего текста. Кроме того, в структуре отдельных синтагм присутствовали разные семантико-грамматические типы (предложения, словосочетания, отдельные ФС). Диапазон количества ФС, составляющих синтагмы, составлял от 1 до 6, причем 30% синтагм содержали от 4 до 6 ФС. Полученные данные позволили сделать вывод о сложной и хорошо структурированной синтагматической организации исследуемого текста, что свидетельствует о хорошем уровне владения русским языком этой девочкой. Работа представляла интерес не только полученным результатом, но и оригинальным методическим подходом к проведению экспериментального исследования звучащего детского текста.

Просодические корреляты синтагматической организации звучащего детского текста

Данная работа стала продолжением предыдущей и была выполнена на том же речевом материале (Ягунова и др. 1999). Дополнительно был проведен анализ интонационных характеристик высказываний (мелодических контуров частоты основного тона голоса — ЧОТ). В результате были выделены типы перепадов ЧОТ («восходящий — нисходящий — ровный») на границах синтагм и фраз, измерена их величина в полутонах, определено относительное число границ с тем или иным типом перепадов и оценено влияние величины паузы на величину перепада ЧОТ. Полученные данные свидетельствовали, что величина и тип изменения частоты основного тона, как и паузация, выступают просодическими признаками, используемыми для структурирования спонтанного высказывания.

Сегментный анализ речи детей в диалогах со взрослыми

Эта работа была посвящена изучению сегментной и временной структуры речи детей в диалогах со взрослыми (Чернова и др. 2001). При ее проведении использовали записи двух разговорных диалогов «ребенок — взрослый» (девочки 4 лет 3 мес. и 5 лет 6 мес.) и двух монологических диалогов (девочки 4 года 9 мес. и 5 лет 6 мес.) в качестве материала для сравнения. При сегментировании текста выделяли следующие типы речевых форм: реплика, фраза, непрерывный фрагмент внутри фразы, фонетическое слово по методике, отмеченной ранее.

Далее определяли их временные характеристики: темп, длину фраз и непрерывных фрагментов, выраженную в количестве ФС, и длину ФС, выраженную в слогах. Анализ полученных характеристик свидетельствовал, что длина реплик и фраз больше в монологических диалогах, в разговорных диалогах с взрослым преобладают короткие фразы, а темп речи выше в разговорных диалогах. Также были выявлены различия в распределениях числа фраз от количества ФС во фразе: для разговорных диалогов характерен четкий максимум в 1–2 ФС; для монологических диалогов он отсутствует, но выделяется область фраз длиной от 1 до 6–7 ФС. В отношении непрерывных фрагментов различий в графиках распределений для обоих диалогов обнаружено не было — кривые оказались близкими и монотонно убывающими в зависимости от длины фрагмента от 1 до 7–8 ФС. Ограничение длины непрерывного фрагмента в 7–8 ФС может быть связано как с возможностями оперативной памяти, так и с физическими возможностями (артикуляция, дыхание) ребенка. Максимальная длительность непрерывных фрагментов не превышала 3,3–4,4 сек. Близость распределений дает основание предполагать, что непрерывный фрагмент используется в процессе построения речи детьми. Распределения фонетических слов от их длины, выраженной в слогах, близки для всех четырех анализируемых записей и согласуются с данными по статистике русского языка, что свидетельствует о лексической сформированности речи детей, участвовавших в диалогах.

Языковое творчество детей раннего возраста

В качестве материала для выполнения этой работы (Столярова, Ягунова 2000) служили выбранные образцы из записей детей в возрасте от 11 мес. до 6 лет в следующих ситуациях: спонтанная речь ребенка наедине с собой, ребенок в игре (11 мес. — 1 год 3 мес.); ответ на предложение взрослого рассказать о каком-нибудь житейском событии (1 год 11 мес. — 6 лет); ответ на предложение взрослого пересказать известную сказку или стихотворение (2 года — 5 лет); самостоятельно сочиненная сказка (2 года 7 мес. — 5 лет 7 мес.). Тексты анализировали по ряду параметров: 1 — объем текста (во фразах); 2 — число сложных синтаксических конструкций; 3 — цельность текста (следование одной и той же теме); 4 — связность текста (логическая связ-

ность предложений друг с другом); 5 — интонационно-эмоциональные особенности. Показано, что с возрастом идет усложнение текста по всем параметрам, а способность к созданию монологического текста проявляется у детей не ранее двух с половиной лет. При этом языковая компетенция ребенка в значительной степени определяется интонационным, лексическим и синтаксическим разнообразием речи матери.

Следует отметить, что все предыдущие работы, отмеченные в обзоре, выполняли на основе магнитофонных записей детской речи. Появление у нас профессиональной видеотехники (сначала аналоговой, затем цифровой) обеспечило возможность проведения видеозаписей детей и анализировать не только звуковую сторону речи, но и их коммуникативные навыки и используемые ими средства невербальной коммуникации.

Становление речи в онтогенезе на материале лонгитюдного наблюдения

В рамках этого исследования проводили магнитофонные и видеозаписи девочки от 2 месяцев до 3 лет в различных ситуациях речевого общения (Столярова 2001). В результате была сформирована демонстрационная видеокассета «Влада от 3 месяцев до 3 лет» (163 мин) с приложениями к ней — текстовым файлом, содержащим орфографическую расшифровку звуковых фрагментов и хронометраж кассеты.

В дальнейшем этот материал был оцифрован и выпущен на дисках: DVD-формат с видеофрагментами записей и звуковых файлов (*.wav) (рис. 2); CD-формат с набором соответствующих текстовых файлов. При просмотре материала DVD были доступны опции сквозного прослушивания записей или использования меню для выбора определенных фрагментов (рис. 3А). После входа в основное меню можно было выбрать фрагмент — в нашем примере «Про цветочки. Огонь горячий» (1 год 10 мес. 14 дн.) — и войти в режим его просмотра (рис. 3В). Дополнительно на диске были доступны звуковые файлы записей в стандартном формате *.wav. — в нашем случае файл «vlada1g10m14d.wav».

Текстовый материал был сформирован в виде таблиц, куда вносили результаты орфографической расшифровки звукового материала и сведения об участниках записи, времени и месте ее проведения (табл. 1).

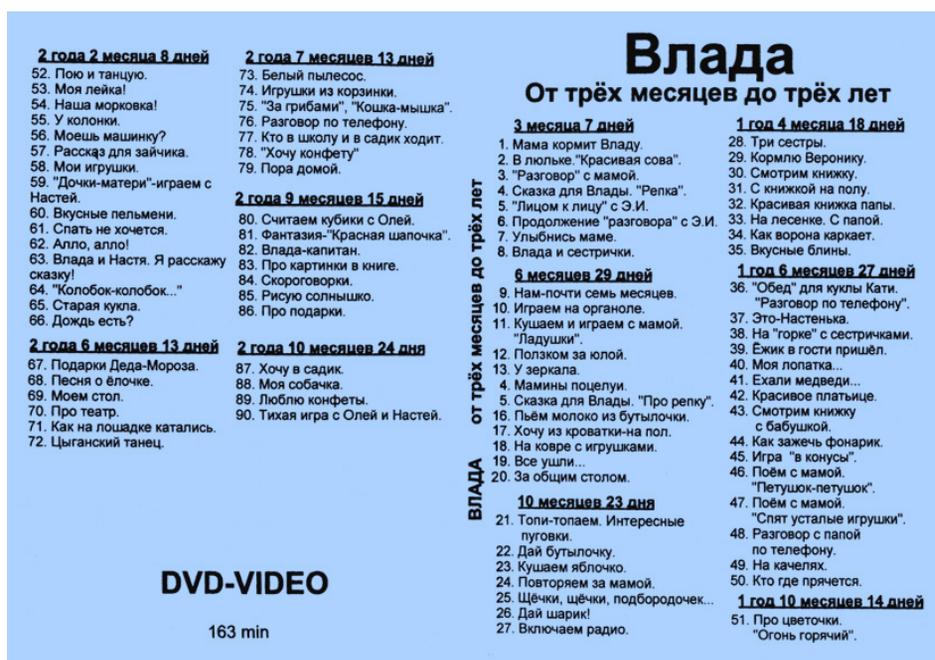


Рис. 2. Обложка DVD — видео «Влада от 3 мес. до 3 лет»
 Fig. 2. Cover of the DVD “Vlada: From 3 Months to 3 Years Old”



Рис. 3. А — вид экрана с основным меню для выбора материала просмотра. В — вид экрана после выбора фрагмента записи (слева) с названием этого фрагмента «Про цветы» (справа)

Fig. 3. A—a screen view with the main menu for selecting the video material. B—a screen view after selecting a fragment of the recording (on the left) with the name of the fragment “About the Flowers” (on the right)

Табл. 1. Оформление текста расшифровки звучащего текста «Про цветочки»

<p>Фрагмент 55: «Про цветочки».</p> <p>Запись произведена в лесу, вблизи поселка Лемболово. Влада с мамой, бабушкой и сестрами участвовала в весеннем походе «любителей сон-травы». 16.05.1999.</p> <p>Возраст Влады 1 год 10 месяцев 14 дней.</p> <p>Видеозапись: Столярова Э. И.</p>	
Про цветочки	
<i>Влада и бабушка стоят на лесной поляне</i>	
Бабушка:	Ты цветочки видела?
Влада:	Да.
Бабушка:	Какие?
Влада:	Тут.
Бабушка:	Тут было много, да?
Влада:	Много.
Бабушка:	Они такие лиловые, да?
Влада:	Лиловые.
Бабушка:	С желтенькой серединочкой.
Влада:	Да. Маленькие. Красивые.

Table 1. The transcript of the text “About the Flowers”

<p>Fragment 55: About the Flowers</p> <p>The recording was made in the forest, near the village Lembolovo. Vlada, Vlada’s mother, grandmother and sisters took part in the spring campaign “Lovers of Cutleaf Anemones”,</p> <p>16 May 1999</p> <p>Vlada is 22 months 14 days old</p> <p>Video recorded by E. I. Stolyarova</p>	
About the Flowers	
<i>Vlada and her grandmother are standing in a forest clearing</i>	
Grandmother	Have you seen the flowers?
Vlada	Yes.
Grandmother	What kind?
Vlada	Here.
Grandmother	There was a lot, right?
Vlada	A lot.
Grandmother	They’re so purple, aren’t they?
Vlada	Purple.
Grandmother	With a yellow center.
Vlada	Yes. Small. Beautiful.

Сравнительный анализ экспериментальных процедур организации интерактивного диалога между детьми

В этом исследовании оценивали разные процедуры организации интерактивных диалогов в плане выделения тех или иных особенностей речевого и коммуникативного поведения детей в процессе совместной деятельности (Люблинская и др. 2004). Были проведены видеозаписи двух пар детей (в каждой паре — мальчик и девочка) в возрасте 5–6 лет в процессе совместного выполнения заданий: раскладывание картинок на тему «В зоопарке», сборка картинки из кубиков, рисование общей картинки, сборка пирамиды. Запись вели в изолированном помещении без присутствия взрослых. Для анализа коммуникативного поведения использовали просмотр видеозаписей, речевое поведение оценивали по звуковым записям и их орфографической расшифровке. Наиболее интересным с точки зрения получения разнообразной информации оказалось выполнение задания «Сборка пирамиды» в двух вариантах. Обстановка первого варианта записи была следующей: дети сидят напротив друг друга за столиком, на котором стоит перегородка. Около каждого из детей в коробке лежат детали пирамиды (примерно поровну). У Вовы в руках — рисунок пирамиды, он руководит сборкой. У Кати — стержень, на который она надевает нужные детали. Обстановка второго варианта: перегородка убрана, дети собирают пирамиду вместе, сверяя сборку с рисунком.

Создание методических материалов

В 2003 году на основе видеозаписей был выпущен учебный видеofilm «Диалогическое взаимодействие матери и ребенка на ранних этапах развития» (45 мин), включающий в себя материалы записей четырех диад «мать – ребенок» (возраст детей 2 мес. — 2 года) и приложения — файлы, содержащие хронометраж кассеты и орфографическую расшифровку текстов.

В 2005 году издано методическое пособие «Проведение лонгитюдного наблюдения за речевым развитием детей раннего возраста» с DVD- и CD-дисками в качестве приложений (Столярова, Охарева 2005).

Освоение русского языка детьми-билингвами

Во всех ранее рассмотренных работах фигурировали материалы записей речи детей-монолингвов, являющихся носителями русского языка и развивающихся в русскоязычных семьях.

В то же время существует проблема речевого и языкового развития детей-билингвов, воспитывающихся в семьях, где родители принадлежат к разным языковым группам. На кафедре детской речи проблемам билингвизма традиционно уделяется большое внимание. С приходом в нашу лабораторию Е. В. Галкиной исследования по данной тематике стали проводиться и у нас. Так, на международной конференции «Проблемы онтолингвистики — 2014: двуязычие» был представлен доклад по этой проблематике (Галкина, Уржумова 2015), а также доклады на специальных секциях по билингвизму ежегодных конференций «Проблемы онтолингвистики» (Галкина 2021; Галкина, Краснощекова 2019). В настоящее время Е. В. Галкина работает над диссертацией на тему «Выражение причинно-следственных отношений в речи русскоязычных детей раннего возраста» (рук. проф. Цейтлин).

Программы для обучения инофонов русскому языку

Еще одним направлением сотрудничества стала разработка и внедрение в образовательную практику вспомогательных компьютерных программ. В 2011–2014 гг. в связи с наплывом мигрантов в Россию в детских садах и школах появилось большое число детей, не владеющих русским языком, что затрудняло их социальную адаптацию и получение образования. Как дополнение к педагогическим методикам обучения детей-инофонов была рассмотрена возможность применения компьютерных программ, разработанных в нашей лаборатории, и их адаптация к задачам освоения русского языка инофонами (Кузьмина и др. 2012; Огородникова и др. 2012). В совместной публикации «К вопросу о роли визуальных стимулов в формировании русского словаря у детей-инофонов» (Кузьмина и др. 2014) рассматривалась проблема подбора адекватного дидактического материала для таких программ, который учитывал бы ранее сложившиеся у инофонов образные и понятийные представления об окружающем предметном мире.

В результате была проведена адаптация ряда обучающих и тестирующих программ к задачам освоения русского языка детьми-инофонами. В первую очередь рассматривалась возможность обеспечения условий для развития процессов слухоречевого восприятия и освоения системы перцептивных признаков устной русской речи (формантная структура гласных звуков, фразовая интонация, различение голоса говорящего,

слоговой ритмики, одно- разносложных слов в исполнении разных дикторов, помехоустойчивость восприятия). Этой цели послужили наборы тестов из тренажерной системы «Учись слушать» — совместной разработки Института физиологии им И. П. Павлова РАН и СПбНИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, поддержанной специалистами кафедры сурдопедагогики РГПУ им. А. И. Герцена (проф. Г. Н. Пенин, проф. И. В. Королева) для применения в коррекционной образовательной практике (Белова и др. 2013; Королева и др. 2013; Люблинская и др. 2009; Ogorodnikova et al. 2009). В программе предусмотрено использование двух режимов — обучения и тестирования. При обучении дополнительно включаются опции повторного прослушивания и обратной связи. Результаты обучения и тестирования (правильные ответы, ошибки, пропуски стимулов, время реакции) фиксируются в цифровых протоколах, реализованных в формате таблиц EXCEL для возможности дальнейшего анализа и сопоставления полученных данных (рис. 4).

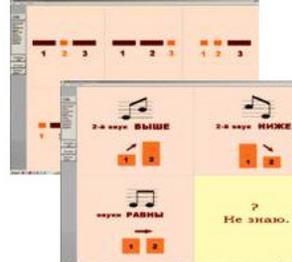
Вторая задача определялась необходимостью расширения и правильного использования словарного состава русской речи в рамках различных предметных терминологий с демонстрацией написания слов и фраз и их произнесения — видеопримеры артикуляции специалиста-логопеда (рис. 5). Это направление опиралось на программу начального обучения слабослышащих с элементами освоения простых грамматических конструкций, характерных для русского языка, «Аудиовизуальный глоссарий» (Огородникова и др. 2012; 2014).

При апробации этих программ в процессе обучения русскому языку детей-инофонов учитывали специфические особенности их родного языка, обуславливающие определенные трудности при освоении русской речи и ее языковых правил. Наш опыт был представлен реализацией блока заданий для тюркоязычных детей. В них нашли отражение: затруднения при произнесении слов с чередованием гласных «И» — «И», «Ю» — «У»; при различении твердых и мягких согласных (угол — уголь); при освоении

Система "Учись слушать"

ВИДЕО-подкрепление
Режимы обучения и тестирования
Наборы тестов (разной сложности)
ФИКСАЦИЯ ответов, время реакции





1	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
2	Урок	Идентификация многословных слов (капитан, музыкант, машинист, продавец - 1 диктор - Елена)								
3	Фамилия слушателя	Чумакова								
4	Режим	Тестирование								
5	Дата	19.11.2014								
6	л/п стимула	стимул	ответ	время реакции (сек)	правильно	ошибка	пропуск (не знаю)	всего	пауза (заданная)	
7	1	Ka-EI st1	Капитан	0.64	1	0	0	0	0.7	
8	2	Po-EI st1	Продавец	0.31	1	0	0	0	0.7	
9	3	Mb-EI st1	Машинист	0.64	1	0	0	0	0.7	
10	4	Mb-EI st1	Музыкант	0.48	1	0	0	0	0.7	
11	5	Po-EI st1	Продавец	0.52	1	0	0	0	0.7	
12	6	Ka-EI st1	Капитан	0.42	1	0	0	0	0.7	
13	7	Mb-EI st1	Машинист	0.41	1	0	0	0	0.7	
14	8	Po-EI st1	Продавец	0.59	1	0	0	0	0.7	
15	9	Mb-EI st1	Музыкант	0.41	1	0	0	0	0.7	
16	10	Mb-EI st1	Музыкант	0.63	1	0	0	0	0.7	
17	11	Ka-EI st1	Капитан	0.39	1	0	0	0	0.7	
18	12	Mb-EI st1	Машинист	0.53	1	0	0	0	0.7	
19	13	Ka-EI st1	Капитан	0.67	1	0	0	0	0.7	
20	14	Po-EI st1	Продавец	0.47	1	0	0	0	0.7	
21	15	Mb-EI st1	Музыкант	0.44	1	0	0	0	0.7	
22	16	Mb-EI st1	Машинист	0.92	1	0	0	0	0.7	
23					Т реакции, среднее					
24	Итого	16	16	0.53	16	0	0	16		
25		подано	ответов							
26					%	100	0	0	100	





Рис. 4. Общая характеристика программы «Учись слушать», примеры ее тестов и их выполнения пациентами с кохлеарными имплантами

Fig. 4. General view of the programme “Learn to Listen” with the examples of tests and photos of patients with cochlear implants doing the tests

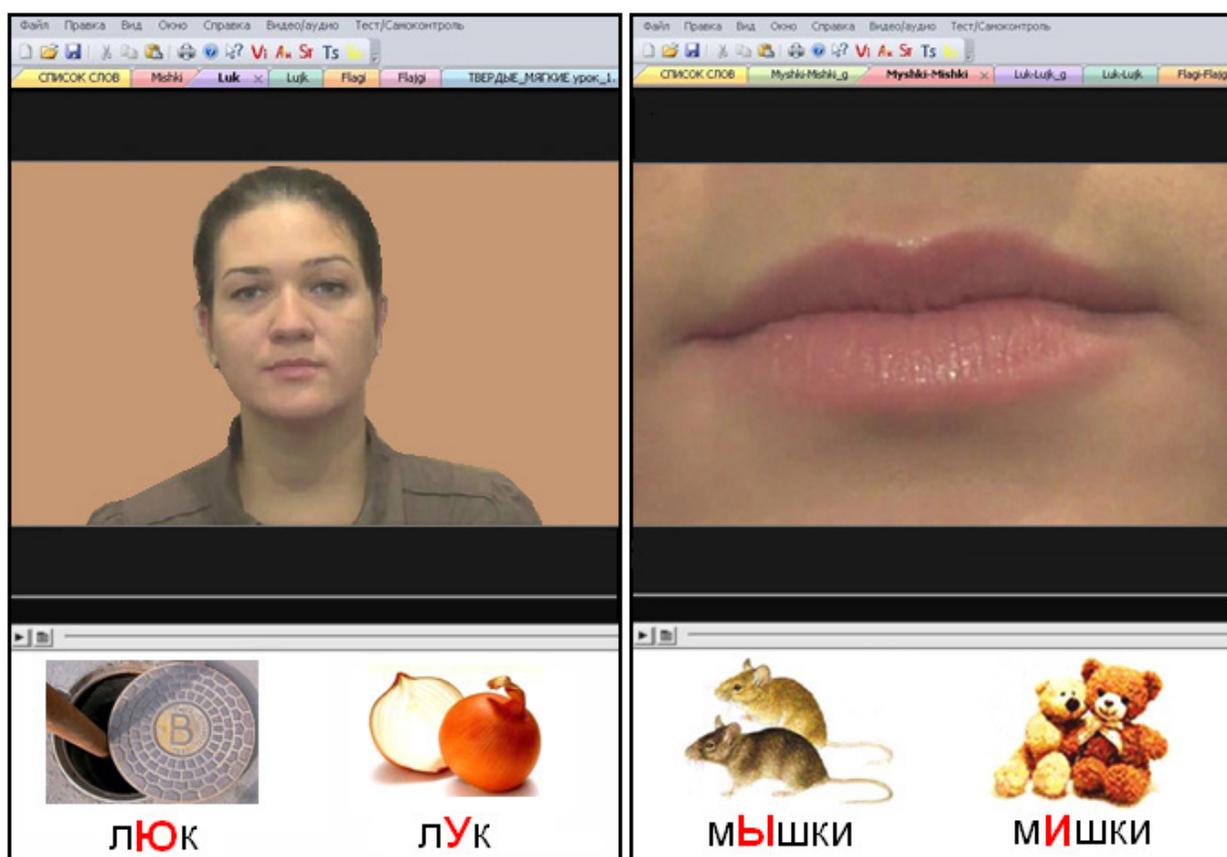


Рис. 5. Примеры отображения информации на экране монитора в разделах программы «Аудиовизуальный глоссарий»

Fig. 5. Examples from different sections of the “Audiovisual Glossary” programme

грамматических категорий «род, число», предложно-падежных окончаний и др. Эти разделы заданий были успешно реализованы в программах и использованы в образовательном процессе при обучении детей-инофонов, а также детей со слухоречевыми нарушениями (школа-интернат № 1, школа № 10 Калининского р-на Санкт-Петербурга) (Белова и др. 2013; Столярова, Белова 2019). Этот опыт был также учтен при создании вспомогательного аппаратно-программного комплекса для учителей-дефектологов и логопедической практики (Столярова и др. 2022).

МакАртуровский опросник: русская версия

С 2003 г. сотрудники лаборатории детской речи / кафедры детской речи М. Б. Елисеева, В. А. Рыскина, проф. С. Н. Цейтлин совместно со старшим научным сотрудником лаборатории информационных технологий и математического моделирования ИФ РАН Е. А. Вершининой активно занимались русификацией и апробацией американского МакАртуровского опросника речевого и коммуникативного развития ребен-

ка раннего возраста (Елисеева, Вершинина 2007; 2009). В 2013 г. работы завершились и был получен патент «Тест речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных МАКАРТ-РУС №2013620489 от 10 апреля 2013 г.); в 2021 году было выпущено уже 3-е издание книги (Елисеева и др. 2021) (рис. 6).

В составе опросника две части: «Тест речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста: слова и жесты» (для детей от 8 мес. до полутора лет включительно) и «Тест речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста: слова и предложения» (для детей от 1 года 6 мес. до 3 лет). На материале обработанных ответов родителей на вопросы опросника проводятся исследовательские и диагностические работы, посвященные вопросам формирования коммуникативных и языковых навыков у детей раннего возраста. Не так давно, в апреле 2022 г., на конференции «Онтолингвистика 2022» авторы опросника представили доклад «Развитие детского синтаксиса до трех лет (по данным спонтанной речи и МакАртуровских опросников)». Опросник



Рис. 6. Обложка книги «МакАртуровский опросник. Русская версия»
Fig. 6. Cover of the “MacArthur Questionnaire. Russian Version”

пользуется большой популярностью среди сотрудников коррекционных центров развития детей. Не менее важное значение он имеет и для родителей, которые с его помощью могут получить не только объективную оценку уровня развития своего ребенка, но и навыки внимательного наблюдения за его поведением.

Заключение

Участие в создании книги «Речь русского ребенка. Звучащая хрестоматия» подарило нам на долгие годы дружбу и плодотворное сотрудничество с коллективом энтузиастов и высоких профессионалов во главе с профессором Цейтлин, изучающих процесс освоения ребенком родного языка и давших название этой области исследований — онтолингвистика. Материалы их книг (Елисеева 2008; Казаковская 2006; Кузьмина и др. 1994b; Цейтлин 2000), участие в лабораторных семинарах и конференциях по проблемам детской речи, общение с сотрудниками кафедры (Г. Доброва, М. А. Еливанова, М. Б. Елисеева, Т. А. Круглякова, Т. В. Кузьмина, С. Н. Цейтлин), выполнение совместных работ помогло нам освоить азы онтолингвистики и использовать полученные знания в дальнейшем. Так, в исследованиях становления речевых и коммуникативных навыков детей с нарушениями развития, проводимых в ИФ РАН, были широко использованы материалы из Фонда детской речи, которые выступали в качестве

образцов речи типично развивающихся детей; а материалы научных работ сотрудников кафедры составили важную часть предметной основы при разработке методики оценки речевого и коммуникативного поведения детей с социальной депривацией, синдромом Дауна и нарушениями слухоречевого развития (Ляско, Столярова 2008; Столярова 2018; Столярова и др. 2008; 2022; Столярова, Белова 2019; Столярова, Шамро 2018). При любых затруднениях мы всегда могли рассчитывать на квалифицированную и доброжелательную консультацию наших партнеров из РГПУ им. А. И. Герцена. Лишенные в последнее время из-за коронавируса полноценного личного общения с сотрудниками кафедры и лаборатории детской речи, мы с нетерпением ждем, когда полностью отменят все запреты и мы сможем снова встретиться все вместе в доме № 80 по Московскому проспекту (Институт детства РГПУ им. А. И. Герцена).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Благодарности

Автор выражает благодарность В. В. Люблинской, оказавшей помощь в получении сведений о работах, проводимых по теме статьи в период с 1991 по 2008 гг., а также Е. А. Огородниковой, участвовавшей в подготовке части материалов к публикации.

Acknowledgements

Author would like to extend gratitude to V. V. Lyublinskaya for her assistance in obtaining information about the projects implemented from 1991 to 2008. Author would also like to thank E. A. Ogorodnikova who assisted in the preparation of materials for the publication

Литература

- Белова, Н. Ю., Ермакова, А. Г., Огородникова, Е. А. и др. (2013) Использование компьютерного тренажера «Учись слушать» для развития слухоречевого восприятия детей с нарушениями слуха и речи в условиях образовательного учреждения. *Российская оториноларингология*, № 3 (64), с. 15–23.
- Галкина, Е. В. (2021) Выражение причинно-следственной связи в ранних высказываниях русскоязычных детей о явлениях физического мира. *Acta Linguistica Petropolitana*, т. 17, № 2, с. 38–72. <https://www.doi.org/10.30842/alp230657371723872>
- Галкина, Е. В., Краснощекова, С. В. (2019) Особенности освоения грамматических категорий русского языка (род, число, падеж) детьми в норме, в ситуации двуязычия, с диагнозом ОНР и ДЦП. В кн.: *Ранняя помощь детям и их семьям. Вопросы сопровождения в образовательном процессе*. СПб.: ЛЕМА, с. 72–76.
- Галкина, Е. В., Уржумова, Н. Н. (2015) Особенности употребления имен существительных детьми-билингвами в ситуации русско-нидерландского двуязычия. В кн.: *Проблемы онтолингвистики — 2014: двуязычие. Материалы международной научной конференции*. СПб.: Златоуст, с. 23–29.
- Елисеева, М. Б. (2008) *Фонетическое и лексическое развитие ребенка раннего возраста*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 172 с.
- Елисеева, М. Б., Вершинина, Е. А. (2007) МакАртуровский опросник как источник сведений о речевом развитии ребенка. *Логопед*, № 6, с. 72–76.
- Елисеева, М. Б., Вершинина, Е. А. (2009) Некоторые нормативы речевого развития детей от 18 до 36 месяцев (по материалам МакАртуровского опросника). В кн.: *Проблемы онтолингвистики — 2009. Материалы международной конференции*. СПб.: Златоуст, с. 22–29.
- Елисеева, М. Б., Вершинина, Е. А., Рыскина, В. А. (2021) *МакАртуровский опросник: русская версия. Оценка речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста. Нормы развития. Образцы анализа. Комментарии*. 3-е изд. Иваново: Листос, 80 с.
- Казаковская, В. В. (1999) Вопросно-ответные комплексы в диалоге «взрослый — ребенок» (по материалам фонохрестоматии «Речь русского ребенка»). В кн.: *Речевая деятельность в норме и патологии: материалы межотраслевой научно-методической конференции*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, с. 31–35.
- Казаковская, В. В. (2006) *Вопросно-ответные единства в диалоге «взрослый — ребенок»*. СПб.: Наука, 456 с.
- Книпшильд, М. (1988) Краткое руководство к системе SAP/SONA. В кн.: *Бюллетень фонетического фонда русского языка*. Т. 1. А.; Бохум: Ruhr-Univ Bochum Publ., с. 57–66.
- Королева, И. В., Огородникова, Е. А., Пак С. П. (2013) Методические подходы к оценке динамики развития процессов слухоречевого восприятия у детей с кохлеарными имплантатами. *Российская оториноларингология*, № 3 (64), с. 75–84.
- Краснощекова, С. В., Галкина, Е. В. (2020) *История русского языка для иностранцев: конспект лекций*. СПб.: ЛЕМА, 179 с.
- Кузьмина, Т. В., Огородникова, Е. А., Столярова, Э. И. и др. (2012) К вопросу об использовании комплекса специализированных программ при обучении инофонов русскому языку. В кн.: *Проблемы онтолингвистики — 2012. Материалы международной научной конференции*. СПб.: Златоуст, с. 605–609.
- Кузьмина, Т. В., Огородникова, Е. А., Пак, С. П. и др. (2014) К вопросу о роли визуальных стимулов в формировании русского словаря у детей-инофонов. В кн.: *Проблемы онтолингвистики — 2014: двуязычие. Материалы международной научной конференции*. СПб.: Златоуст, с. 113–119.
- Кузьмина, Т. В., Столярова, Э. И., Цейтлин, С. Н. (1994а) Речь русского ребенка (первый опыт создания звучащей хрестоматии). В кн.: *Проблемы детской речи: Материалы межвузовской конференции*. СПб.: Образование, с. 69–70.
- Кузьмина, Т. В., Столярова, Э. И., Цейтлин, С. Н. (1994б) *Речь русского ребенка. Звучащая хрестоматия*. СПб.: Бохум, 125 с.
- Люблинская, В. В., Столярова, Э. И., Корнев, А. Н. (2004) Сравнительный анализ экспериментальных процедур организации интерактивного диалога между детьми. В кн.: *Детская речь как предмет лингвистического исследования: материалы Международной научной конференции*. СПб.: Наука, с. 34–36.

- Люблинская, В. В., Огородникова, Е. А., Королева, И. В. и др. (2009) Опыт использования компьютера при исследовании и тренировке слухоречевого восприятия у пациентов после кохlearной имплантации. *Речевые технологии*, № 1, с. 43–53.
- Ляко, Е. Е., Столярова, Э. И. (2008) Специфика реализации речевых навыков 4–5-летних детей в диалоге со взрослым. *Психологический журнал*, т. 29, № 3, с. 48–57.
- Огородникова, Е. А., Октябрьский, В. П., Пак, С. П. и др. (2014) Использование программных средств для обучения слабослышащих и инофонов. *Сенсорные системы*, т. 28, № 4, с. 22–30.
- Огородникова, Е. А., Столярова, Э. И., Балякова, А. А. и др. (2012) Адаптация методик тренинга слухоречевой функции к задачам освоения русского языка инофонами. В кн.: *Шестой междисциплинарный семинар «Анализ разговорной русской речи» (АРЗ–2012)*. СПб.: СПИИРАН–СПбГУ, с. 69–73.
- Столярова, Э. И. (2001) Опыт лонгитюдного наблюдения за речевым развитием детей до трех лет. В кн.: *Ребенок как партнер в диалоге: Труды постоянно действующего семинара по онтолингвистике. Вып. 2*. СПб.: Союз, с. 212–217.
- Столярова, Э. И. (2018) Особенности диалога с детьми раннего возраста с синдромом Дауна. В кн.: *Проблемы онтолингвистики-2018. Материалы ежегодной международной научной конференции*. Иваново: ЛИСТОС, с. 286–291.
- Столярова, Э. И., Белова, Н. Ю. (2019) Особенности слухоречевой функции у школьников 5–9 классов с речевыми нарушениями. В кн.: *Современная онтолингвистика: проблемы, методы, открытия. Материалы ежегодной международной научной конференции*. Иваново: ЛИСТОС, с. 554–560.
- Столярова, Э. И., Белова, Н. Ю., Солнушкин, С. Д. и др. (2022) Программный комплекс для коррекционной работы и тестирования детей со слухоречевыми нарушениями. *Психолого-педагогические исследования*, т. 14, № 1, с. 77–94. <https://doi.org/10.17759/psyedu.2022140106>
- Столярова, Э. И., Жуков, С. Я., Люблинская, В. В. и др. (1998) Цифровой архив образцов детской речи. В кн.: *Проблемы детской речи. Доклады Всероссийской научной конференции*. Череповец: ЧГУ, с. 79–81.
- Столярова, Э. И., Охарева, Н. Г. (2005) *Проведение лонгитюдного наблюдения за речевым развитием детей раннего возраста*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 20 с.
- Столярова, Э. И., Охарева, Н. Г., Ляко, Е. Е. (2008) Сравнительный анализ коммуникативно-речевого взаимодействия детей 4–5 лет в диалогах со сверстниками и взрослыми собеседниками. В кн.: *Проблемы онтолингвистики-2018. Материалы ежегодной международной научной конференции*. Иваново: ЛИСТОС, с. 164–166.
- Столярова, Э. И., Шамро, Е. В. (2018) *Формирование двигательных и коммуникативных навыков детей раннего возраста с синдромом Дауна*. СПб.: ЛЕМА, 101 с.
- Столярова, Э. И., Ягунова, Е. В. (2000) Языковое творчество детей раннего возраста. В кн.: *Материалы Международной конференции «Ребенок в современном мире. Детство и творчество»*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, с. 143–144.
- Чернова, Е. И., Люблинская, В. В., Охарева, Н. Г. (2001) Сегментный анализ речи детей в диалогах со взрослыми. В кн.: *Ребенок как партнер в диалоге: Труды постоянно действующего семинара по онтолингвистике. Вып. 2*. СПб.: Союз, с. 201–211.
- Цейтлин, С. Н. (2000) *Язык и ребенок. Лингвистика детской речи*. М.: ВЛАДОС, 239 с.
- Ягунова, Е. В., Казаковская, В. В., Чернова, Е. И. (1998) Синтагматическая организация звучащего детского текста. В кн.: *Проблемы детской речи. Доклады Всероссийской научной конференции*. Череповец: ЧГУ, с. 99–102.
- Ягунова, Е. В., Чернова, Е. И., Казаковская, В. В. (1999) Просодические корреляты синтагматической организации звучащего детского текста. В кн.: *Речевая деятельность в норме и патологии. Материалы межотраслевой научно-методической конференции*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, с. 49–53.
- Gagarina, N., Fichman, S., Galkina, E. et al. (2021) How oral texts are organized in monolingual and heritage Russian: Evidence from six countries. In: S. Armon-Lotem, K. K. Grohmann (eds.). *Language impairment in multilingual settings: LITMUS in action across Europe*. Amsterdam: John Benjamins Publ., pp. 48–75. <http://dx.doi.org/10.1075/tilar.29.02gag>
- Knipschild, M., Sappok, Ch. (1991) Akustische Zeichenverarbeitung durch SONA und VERSTEU. In: *Fortschritte der Akustik-DAGA*. Bad Honnet: DGP-GmbH Publ., pp. 1045–1048.
- Ogorodnikova, E. A., Koroleva, I. V., Lyublinskaya, V. V et al. (2009) Computer in rehabilitation of patients with cochlear implants. In: *Proceedings of 13th International Conference “Speech and Computer—SPECOM’2009”*. Saint Petersburg: SPIIRAS Publ., pp. 483–486.

References

- Belova, N. Yu., Ermakova, A. G., Ogorodnikova, E. A. et al. (2013) Ispol'zovanie komp'yuternogo trenazhera “Uchis' slushat' ” dlya razvitiya slukhorechevogo vospriyatiya detej s narusheniyami slukha i rechi v usloviyakh obrazovatel'nogo uchrezhdeniya [Using of a computer-based training simulator “Learn to listen” for the development of auditory perception of children with hearing and speech disorders in education set]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya — Russian Otorhinolaryngology*, no. 3 (64), pp. 15–23. (In Russian)

- Chernova, E. I., Lyublinskaya, V. V., Okhareva N. G. (2001) Segmentnyj analiz rechi detej v dialogakh so vzroslymi [Segment analysis of children's speech in dialogue with adults]. In: *Rebenok kak partner v dialoge: Trudy postoyanno dejstvuyushchego seminara po ontolingvistike. Vyp. 2 [Child as a partner in dialogue: Proceedings of a permanent seminar on ontolinguistics. Iss. 2]*. Saint Petersburg: Soyuz Publ., pp. 201–211. (In Russian)
- Gagarina, N., Fichman, S., Galkina, E. et al. (2021) How oral texts are organized in monolingual and heritage Russian: Evidence from six countries. In: S. Armon-Lotem, K. K. Grohmann (eds.). *Language impairment in multilingual settings: LITMUS in action across Europe*. Amsterdam: John Benjamins Publ., pp. 48–75. <http://dx.doi.org/10.1075/tilar.29.02gag> (In English)
- Galkina, E. V. (2021) Vyrashenie prichinno-sledstvennoj svyazi v rannikh vyskazyvaniyakh russkoyazychnykh detej o yavleniyakh fizicheskogo mira [The linguistic expression of causal relationships in early statements by Russian-speaking children about things and physical phenomena]. *Acta Linguistica Petropolitana*, vol. 17, no. 2, pp. 38–72. <https://www.doi.org/10.30842/alp230657371723872> (In Russian)
- Galkina, E. V., Krasnoshchekova, S. V. (2019) Osobennosti osvoeniya grammaticheskikh kategorij russkogo yazyka (rod, chislo, padezh) det'mi v norme, v situatsii dvuyazychiya, s diaznozom ONR i DTSP [Features of the development of grammatical categories of the Russian language (genus, number, case) by children are normal, in a situation of bilingualism, with a diagnosis of general underdevelopment of speech and cerebral palsy]. In: *Rannyyaya pomoshch' detyam i ikh sem'yam. Voprosy soprovozhdeniya v obrazovatel'nom protsesse [Early assistance to children and their families. Issues of support in the educational process]*. Saint Petersburg: LEMA Publ., pp. 72–76. (In Russian)
- Galkina, E. V., Urzhumova, N. N. (2015) Osobennosti upotrebleniya imen sushchestvitel'nykh det'mi-bilingvami v situatsii russko-niderlandskogo dvuyazychiya [Specific usage of nouns by bilingual children in a Russian-Dutch bilingual situation]. In: *Problemy ontolingvistiki—2014: dvuyazychie. Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Problems of Ontolinguistics—2014: Bilingualism. Proceedings of the International Scientific Conference]*. Saint Petersburg: Zlatoust Publ., pp. 23–29. (In Russian)
- Eliseeva, M. B. (2008) *Foneticheskoe i leksicheskoe razvitie rebenka rannego vozrasta [Phonetic and lexical development of a young child]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., 172 p. (In Russian)
- Eliseeva, M. B., Vershinina, E. A. (2007) MakArturovskij oprosnik kak istochnik svedenij o rechevom razvitii rebenka [MacArthur Questionnaire as a source of information about the speech development of the child]. *Logoped*, no. 6, pp. 72–76. (In Russian)
- Eliseeva, M. B., Vershinina, E. A. (2009) Nekotorye normativy rechevogo razvitiya detej ot 18 do 36 mesyatsev (po materialam MakArturovskogo oprosnika) [Some norms of language development of children from 18 to 36 months (according to the materials of the MacArthur questionnaire)]. In: *Problemy ontolingvistiki—2009. Materialy mezhdunarodnoj konferentsii [Problems of Ontolinguistics—2009. International Conference Proceedings]*. Saint Petersburg: Zlatoust Publ., pp. 22–29. (In Russian)
- Eliseeva, M. B., Vershinina, E. A., Ryskina, V. L. (2021) MakArturovskij oprosnik: russkaya versiya. Otsenka rechevogo i kommunikativnogo razvitiya detej rannego vozrasta. Normy razvitiya. Obraztsy analiza. Kommentarii [MacArthur questionnaire: Russian version. Evaluation of early childhood speech and communication development. Development norms. Analysis samples. Comments]. 3rd ed. Ivanovo: Listos Publ., 80 p. (In Russian)
- Kazakovskaya, V. V. (1999) Voprosno-otvetnye komplekxy v dialoge “vzroslyj-rebenok” (po materialam fonokhrestomatii “Rech' russkogo rebenka”) [Question-response complexes in the adult-child dialogue (based on the materials of the phonochrestomy “Speech of the Russian Child”).] In: *Rehevaya deyatelnost' v norme i patologii. Materialy mezhotraslevoj nauchno-metodicheskoy konferentsii [Speech activity in normal and pathology. Proceedings of the Intersectoral scientific and methodological conference]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., pp. 31–35. (In Russian)
- Kazakovskaya, V. V. (2006) *Voprosno-otvetnye edinstva v dialoge “vzroslyj—rebenok” [Question-and-answer unities in adult-child dialogue]*. Saint Petersburg: Nauka Publ., 456 p. (In Russian)
- Knipshild, M. (1988) *Kratkoe rukovodstvo k sisteme SAP/SONA [SAP/SONA Quick Start Guide]*. In: *Byulleten' foneticheskogo fonda russkogo yazyka [Bulletin of the phonetic fund of the Russian language]*. Vol. 1. Leningrad; Bokhum: Ruhr-Univ Bochum Publ., pp. 59–66. (In Russian)
- Knipschild, M., Sappok, Ch. (1991) Akustische Zeichenverarbeitung durch SONA und VERSTEU [Acoustic character processing by SONA and VERSTEU]. In: *Fortschritte der Akustik-DAGA [Progress of the acoustic DAGA]*. Bad Honnet: DGP-GmbH Publ., pp. 1045–1048. (In German)
- Koroleva, I. V., Ogorodnikova, E. A., Pak, S. P. et al. (2013) Metodicheskie podkhody k otsenke dinamiki razvitiya protsessov slukhorechevogo vospriyatiya u detei s kokhlearnymi implantami [Methodological approaches to assessing the dynamics of the development of processes of auditory perception in children with cochlear implants]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya — Russian Otorhinolaryngology*, no. 3 (64), pp. 75–84. (In Russian)
- Krasnoshchekova, S. V., Galkina, E. V. (2020) *Istoriya russkogo yazyka dlya inostrantsev: konspekt lektsij [History of the Russian language for foreigners: Lecture summary]*. Saint Petersburg: LEMA Publ., 179 p. (In Russian)
- Kuz'mina, T. V., Ogorodnikova, E. A., Stolyarova, E. I. et al. (2012) K voprosu ob ispol'zovanii kompleksa spetsializirovannykh programm pri obuchenii inofonov russkomu yazyku [On the issue of using a set of specialized programs when teaching inophones in the Russian language]. In: *Problemy ontolingvistiki—2012*.

- Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Problems of Ontolinguistics—2012. Materials of the International Scientific Conference]*. Saint Petersburg: Zlatoust Publ., pp. 605–609. (In Russian)
- Kuz'mina, T. V., Ogorodnikova, E. A., Pak, S. P. et al. (2014) K voprosu o roli vizual'nykh stimulov v formirovanii russkogo slovarya u detej-inofonov [To the question of the role of visual stimuli in the formation of the Russian dictionary in children-inophones]. In: *Problemy ontolingvistiki—2014: dvuyazychie. Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Problems of Ontolinguistics—2014: Bilingualism. Proceedings of the International Scientific Conference]*. Saint Petersburg: Zlatoust Publ., pp. 113–119. (In Russian)
- Kuz'mina, T. V., Stolyarova, E. I., Tsejtin, S. N. (1994a) Rech' russkogo rebenka (pervyj opyt sozdaniya zvuchashchej khrestomatii) [The speech of a Russian child (the first experience of creating a sounding textbook)]. In: *Problemy detskoj rechi: Materialy Rossijskoj mezhvuzovskoj konferentsii [Problems of Children's Speech: Proceedings of the Russian Intercollegiate Conference]*. Saint Petersburg: Obrazovanie Publ., pp. 69–70. (In Russian)
- Kuz'mina, T. V., Stolyarova, E. I., Tsejtin, S. N. (1994b) *Rech' russkogo rebenka. Zvuchashchaya khrestomatiya [Speech of a Russian child. Sounding Textbook]*. Saint Petersburg: Bokhum Publ., 125 p. (In Russian)
- Lyakso, E. E., Stolyarova, E. I. (2008) Spetsifika realizatsii rechevykh navykov 4–5-letnikh detej v dialoge so vzroslym [The characteristics of 4–5 years olds speech skills manifestation in dialogues with adult]. *Psikhologicheskij zhurnal — Psychological Journal*, vol. 29, no. 3, pp. 48–57. (In Russian)
- Lyublinskaya, V. V., Ogorodnikova, E. A., Koroleva, I. V. et al. (2009) Opyt ispol'zovaniya komp'yutera pri issledovanii i trenirovke slukhorechevogo vospriyatiya u patsientov posle kokhlearnoj implantatsii [Experience of using a computer in the study and training of auditory perception in patients after cochlear implantation]. *Rechevye tekhnologii — Speech Technology*, no. 1, pp. 43–53. (In Russian)
- Lyublinskaya, V. V., Stolyarova, E. I., Kornev, A. N. (2004) Sravnitel'nyj analiz eksperimental'nykh protsedur organizatsii interaktivnogo dialoga mezhdet'mi [Comparative analysis of experimental procedures for organizing interactive dialogue between children]. In: *Detskaya rech' kak predmet lingvisticheskogo issledovaniya: materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Child language as the object of linguistic researches: Proceedings of the International scientific conference]*. Saint Petersburg: Nauka Publ., pp. 34–36. (In Russian)
- Ogorodnikova, E. A., Koroleva, I. V., Lyublinskaya, V. V. et al. (2009) Computer in rehabilitation of patients with cochlear implants. In: *Proceedings of 13th International Conference “Speech and Computer—SPECOM'2009”*. Saint Petersburg: SPIIRAS Publ., pp. 483–486. (In English)
- Ogorodnikova, E. A., Oktyabrsky, V. P., Pak, S. P. et al. (2014) Ispol'zovanie programnykh sredstv dlya obucheniya slaboslyshashchikh i inofonov [Assistance software units for subjects with impaired hearing and non-native speakers of Russian education]. *Sensornye sistemy — Sensory Systems*, vol. 28, no. 4, pp. 22–30. (In Russian)
- Ogorodnikova, E. A., Stolyarova, E. I., Balyakova, A. A. et al. (2012) Adaptatsiya metodik treninga sluhorechevoj funktsii k zadacham osvoeniya russkogo yazyka inofonami [Adaptation of training methods for auditory speech function to the tasks of mastering the Russian language by inophones]. In: *Shestoj mezhdistsiplinarnyj seminar “Analiz razgovornoj russkoj rechi” (AR3—2012) [Sixth interdisciplinary seminar “Analysis of colloquial Russian speech” (AR3—2012)]*. Saint Petersburg: SPIIRAN-SPbGU Publ., pp. 69–73. (In Russian)
- Stolyarova, E. I. (2001) Opyt longityudnogo nablyudeniya za rechevym razvitiem detej do trekh let [Experience of longitudinal observation of speech development of children under three years of age]. In: *Rebenok kak partner v dialoge: Trudy postoyanno dejstvuyushchego ceminara po ontolingvistike. Vyp. 2 [Child as a partner in dialogue: Proceedings of a permanent seminar on ontolinguistics. Iss. 2]*. Saint Petersburg: Soyuz Publ., pp. 212–217. (In Russian)
- Stolyarova, E. I. (2018) Osobennosti dialoga s det'mi rannego vozrasta s sindromom Dauna [Features of dialogue with young children with Down syndrome]. In: *Problemy ontolingvistiki-2018. Materialy ezhegodnoj mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Problems of Ontolinguistics-2018. Proceedings of the Annual International Scientific Conference]*. Ivanovo: LISTOS Publ., pp. 286–291. (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Belova, N. Yu. (2019) Osobennosti slukhorechevoj funktsii u shkol'nikov 5–9 klassov s rechevymi narusheniyami [Features of auditory speech function in schoolchildren in grades 5–9 with speech disorders]. In: *Sovremennaya ontolingvistika: problemy, metody, otkrytiya. Materialy ezhegodnoj mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Modern ontolinguistics: Problems, methods, discoveries. Proceedings of the International Conference]*. Ivanovo: LISTOS Publ., pp. 554–560. (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Belova, N. Yu., Solnushkin, S. D. et al. (2022) Programnyj kompleks dlya korrektsionnoj raboty i testirovaniya detej so slukhorechevymi narusheniyami [Software package for special teaching and testing of children with hearing and speech impairments]. *Psikhologo-pedagogicheskie issledovaniya — Psychological-Educational Studies*, vol. 14, no. 1, pp. 77–94. <https://doi.org/10.17759/psyedu.2022140106> (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Okhareva, N. G. (2005) *Provedenie longityudnogo nablyudeniya za rechevym razvitiem detej rannego vozrasta [Longitudinal monitoring of early childhood speech development]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., 20 p. (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Okhareva, N. G., Lyakso, E. E. (2008) Sravnitel'nyj analiz kommunikativno-rechevogo vzaimodejstviya detej 4–5 let v dialogakh so sverstnikami i vzroslymi sobesednikami [Comparative analysis of communication-speech interaction of children 4–5 years old in dialogues with peers and adult interlocutors]. In: *Problemy*

- ontolingvistiki-2018. *Materialy ezhegodnoj mezhdunarodnoj nauchnoj konferentsii [Problems of Ontolinguistics-2018. Proceedings of the Annual International Scientific Conference]*. Ivanovo: LISTOS Publ., pp. 164–166. (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Shamro, E. V. (2018) *Formirovanie dvigatel'nykh i kommunikativnykh navykov detej rannego vozrasta s sindromom Dauna [Formation of motor and communication skills of young children with Down syndrome]*. Saint Petersburg: LEMA Publ., 101 p. (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Yagunova, E. V. (2000) Yazykovoe tvorchestvo detej rannego vozrasta [Language creativity of young children]. In: *Materialy mezhdunarodnoj konferentsii "Rebenok v sovremennom mire. Detstvo i tvorchestvo" [Proceedings of the international conference "Child in the modern world. Childhood and creativity"]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., pp. 143–144. (In Russian)
- Stolyarova, E. I., Zhukov, S. Ya., Lyublinskaya, V. V. et al. (1998) Tsifrovoy arkhiv obraztsov detskoj rechi [Digital archive of samples of children's speech]. In: *Problemy detskoj rechi. Doklady Vserossijskoj nauchnoj konferentsii [Problems of children's speech. Reports of the All-Russian Scientific Conference]*. Cherepovets: Cherepovets State University Publ., pp. 79–81. (In Russian)
- Tseitlin, S. N. (2000) *Yazyk i rebenok. Lingvistika detskoj rechi [Language and child. Linguistics of children's speech]*. Moscow: VLADOS Publ., 239 p. (In Russian)
- Yagunova, E. V., Kazakovskaya, V. V., Chernova, E. I. (1998) Sintagmatische organizatsiya zvuchashchego detskogo teksta [Syntagmatic organization of the sounding children's text]. In: *Problemy detskoj rechi. Doklady Vserossijskoj nauchnoj konferentsii [Problems of children's speech. Reports of the All-Russian Scientific Conference]*. Cherepovets: Cherepovets State University Publ., pp. 99–102. (In Russian)
- Yagunova, E. V., Chernova, E. I., Kazakovskaya, V. V. (1999) Prosodicheskie korrelyaty sintagmaticheskoy organizatsii zvuchashchego detskogo teksta [Prosodic correlates of syntagmatic organization of the sounding children's text]. In: *Rechevaya dejatel'nost' v norme i patologii. Materialy mezhotraslevoj nauchno-metodicheskoy konferentsii [Speech activity is normal and pathological. Proceedings of the Inter-sectoral scientific and methodological conference]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., pp. 49–53. (In Russian)



Check for updates

Обзоры

УДК 577.218

EDN IXRERA

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-185-203>

Организация некодирующих элементов в геномах птиц

А. Ф. Сайфитдинова^{✉1}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторе

Алсу Фаритовна Сайфитдинова, SPIN-код: [5114-4844](#), Scopus AuthorID: [6603195889](#), ResearcherID: [C-1104-2011](#), ORCID: [0000-0002-1221-479X](#), e-mail: saitfdinova@mail.ru

Для цитирования: Сайфитдинова, А. Ф. (2022) Организация некодирующих элементов в геномах птиц. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 185–203. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-185-203> EDN IXRERA

Получена 22 марта 2022; прошла рецензирование 4 мая 2022; принята 12 мая 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © А. Ф. Сайфитдинова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Обзор посвящен характеристике некодирующих элементов в геномах птиц. Как и большинство живых организмов, птицы в своем геноме несут значительное количество некодирующих последовательностей, которые, по формальным причинам, не могут быть отнесены к категории генов. Традиционно к таким элементам принято относить участки ДНК, выполняющие структурные функции, которые отличаются высоким уровнем консерватизма, а также значительное количество последовательностей, в том числе повторяющихся элементов, функции которых до сих пор не выяснены. В контексте общей характеристики тандемных повторяющихся элементов в геномах птиц особое внимание уделено различиям в количестве копий отдельных повторяющихся элементов. Интересно, что это непосредственно коррелирует с сокращением размеров геномов у птиц. В обзоре подробно описано участие повторяющихся последовательностей в структурной и функциональной организации центромерных и теломерных районов с акцентом на особенности организации перичентромерного и субтеломерного гетерохроматина и их отличия от собственно центромерных и теломерных последовательностей. Данные о распространенности в геномах птиц различных повторов и особенностях их организации соотнесены с уровнем их консерватизма и ролью в поддержании структурной и функциональной организации генома.

Ключевые слова: организация генома, некодирующие ДНК, повторяющиеся последовательности, гетерохроматин, повторы высокого порядка

Organisation of non-coding elements in avian genomes

A. F. Saifitdinova^{✉1}

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Author

Alsu F. Saifitdinova, SPIN: [5114-4844](#), Scopus AuthorID: [6603195889](#), ResearcherID: [C-1104-2011](#), ORCID: [0000-0002-1221-479X](#), e-mail: saitfdinova@mail.ru

For citation: Saifitdinova, A. F. (2022) Organisation of non-coding elements in avian genomes. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 185–203. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-185-203> EDN IXRERA

Received 22 March 2022; reviewed 4 May 2022; accepted 12 May 2022.

Funding: The study did not receive any external funding

Copyright: © A. F. Saifitdinova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. The review focuses on non-coding elements in bird genomes. Like most living organisms, birds carry a significant number of non-coding sequences in their genome. Technically, these sequences cannot be classified as genes. They include DNA regions with structural functions and high level of conservatism as well as a considerable number of sequences, including repetitive fractions, whose functions are not yet known. Apart from a general overview of tandem repeats in avian genomes, the paper provides a special focus on differences in copy number of individual repeats. Interestingly, this number directly correlates with a reduction in genome size in birds. Besides, the review provides a detailed description of how repetitive sequences are involved in structural and functional organisation of centromeric and telomeric regions with a special emphasis given to the organisation of pericentromeric and subtelomeric heterochromatin. It also describes what makes these regions different from centromeric and telomeric sequences per se. The data on the distribution of repeats in bird genomes and their specific organisation are compared with the level of their conservatism and their role in maintaining structural and functional organisation of the genome.

Keywords: genome organisation, non-coding DNA, repetitive sequences, heterochromatin, high-order repeats

Введение

Геномы эукариот, помимо кодирующих последовательностей, несущих информацию об аминокислотных последовательностях, включают существенную долю некодирующих белки элементов. Некоторые из них транскрибируются с образованием различных типов РНК, а для части последовательностей транскрипты до сих пор не удалось обнаружить ни в каких типах клеток. Реализация международного исследовательского проекта «Функциональная аннотация геномов животных» (Functional Annotation of Animal Genome, FAANG) позволила подробно охарактеризовать различные компоненты геномов некоторых видов домашних животных, это значительно увеличило объем информации о составе геномов и позволило подробно аннотировать не только гены, но и различные некодирующие элементы (Andersson et al. 2015). Представители класса Птицы характеризуются стабильным кариотипом, который сформирован двумя группами отличающихся по структурным и молекулярным характеристикам хромосом, имеющими разные размеры и получившими название микрохромосом и макрохромосом (Rodionov 1996). Несмотря на то, что размеры геномов у птиц меньше, чем у большинства видов позвоночных (Karusta, Suh 2017), по данным проекта FAANG, число кодирующих последовательностей в геноме курицы не уступает таковому у других видов позвоночных и составляет около 23 тысяч. Сокращение размера генома у представителей этого таксона произошло за счет уменьшения доли повторяющихся элементов, причем псевдогены найдены только у 24% генов, доля повторов в геноме составляет всего 16%, из них на сателлиты и простые повторы приходится около 7%, и только 9% составляют мобильные элементы различной природы, что существенно отличает

птиц от других видов позвоночных. Для объяснения этого феномена высказывались предположения, что наряду с активной утратой повторяющихся элементов и позитивным действием отбора в этом направлении, обусловленным требованиями облегчения веса для обеспечения полета, в клетках зародышевой линии у птиц сформировались препятствующие проникновению и распространению мобильных элементов (Wallis et al. 2004; Wicker et al. 2005). Это может быть связано с более ранним, по сравнению с млекопитающими, определением судьбы клеток зародышевого пути в эмбриогенезе у птиц. В настоящий момент высказанные предположения все еще не имеют экспериментального обоснования, однако данные исследований геномов птиц доказали, что существенному сокращению подверглись сателлиты, а также некоторые виды рассеянных повторов, включая псевдогены и сегментные дубликации, а также ограниченное распространение получили эндогенные вирусы различной природы (Warren et al. 2017; Zhang et al. 2014a). Сохранившиеся некодирующие последовательности отличаются по степени консерватизма, функциональному статусу хроматина и распределению в геноме. К таким элементам принято относить участки ДНК, выполняющие структурные функции, которые отличаются высоким уровнем консерватизма, а также значительное количество последовательностей, функции которых до сих пор не выяснены. К наиболее консервативным некодирующим элементам относятся различные виды структурных и регуляторных элементов, тогда как псевдогены, мобильные элементы, эндогенные вирусы и сателлитные ДНК, составляющие гетерохроматиновые районы, характеризуются низкой степенью консерватизма, как в пределах вида, так и в составе генома одной особи.

Особенности регуляторных элементов у птиц

К регуляторным последовательностям относятся: промоторы и сайты связывания транскрипционных факторов; удаленные регуляторные элементы, такие как повышающие уровень транскрипции гена или группы генов энхансеры и приводящие к понижению или полному подавлению транскрипции гена сайленсеры; различные операторы, в том числе отвечающие за интенсивность транскрипции подконтрольных генов и альтернативный сплайсинг; а также последовательности ДНК, способные блокировать взаимодействие между регуляторными элементами, отвечающие за поддержание топологически ассоциированных доменов хроматина архитектурные элементы. У птиц, как у и большинства видов позвоночных, поддержание пространственной организации хроматина зависит от связывания с белком CTCF (СССТС-связывающий фактор), который впервые был описан именно у курицы (Lobanekov et al. 1990). Его распределение в геномах птиц подробно изучено в рамках реализации международного исследовательского проекта «Энциклопедия элементов ДНК» (ENCODE). Промоторные районы генов у птиц имеют некоторые характерные особенности, отличающие их от большинства очень консервативных регуляторных последовательностей и сайтов связывания транскрипционных факторов (Abe, Gemmell 2014). У курицы средняя длина коровой области промоторов, ответственных за связывание с РНК-полимеразой, короче, чем у млекопитающих, что может объясняться более высокой частотой присутствия в них ТАТА-бокса. Содержание GC пар в их составе варьирует в широком диапазоне от 31,9% до 73,6% (среднее значение составляет 51,5%), причем содержание GC постепенно увеличивается по мере приближения к сайту инициации транскрипции. CpG-островки обнаружены в промоторах 58,3% всех генов, что свидетельствует о высокой роли эпигенетической регуляции. Коровые районы промоторов курицы обогащены полипуриновыми мотивами и G-квадруплексами, в то время как в других районах генома они встречаются редко. Несмотря на общее сокращение числа коротких тандемных повторов (STR), более 10% генов содержат STR в регуляторной области промотора (Abe, Gemmell 2014). Присутствие повторяющихся элементов является характеристикой регулируемых промоторов, способных подстраивать интенсивность транскрипции под потребности клетки в ответ на внешние сигнала

лы (Zopl et al. 1990). Наши исследования также показали высокую частоту локализации STR в интронах; особенно часто такие элементы встречаются в генах, кодирующих трансмембранные белки и транскрипционные факторы (Bolshakova, Saifitdinova 2020), что говорит об их функциональном значении и возможном участии в регуляции альтернативного сплайсинга.

Характеристика повторяющихся элементов у птиц

Сокращение числа копий повторяющихся элементов у птиц создало сложности для их идентификации и клонирования из тотальной ДНК в догеномную эру на основе рутинных методов анализа, т. к. они не образовывали характерных для сателлитов фракций, пригодных для препаративного выделения. Тем не менее некоторые последовательности были охарактеризованы главным образом благодаря рестрикционному анализу и структурным особенностям самих последовательностей. В таблице 1 представлен список депонированных в базу данных GenBank повторяющихся элементов птиц.

Большинство некодирующих элементов представлено в геноме множественными копиями, распределение которых может носить как рассеянный характер, так и тандемный, причем ориентация в пределах блока тандемных повторов может быть как «голова к хвосту», так и «голова к голове», а также их сочетания, что дополнительно может определять свойства как самой последовательности ДНК, так и образующихся транскриптов. Особенности организации таких элементов в геноме создают трудности для сборки и их правильной локализации при анализе данных. В четвертой версии сборки генома курицы Gallus_gallus-4.0 (GCA_000002315.2) их доля составила всего около 12,5%. Улучшение методов анализа позволило увеличить эту цифру до 16,4% в следующей версии сборки Gallus_gallus-5.0 (GCA_000002315.3), однако в основном это коснулось рассеянных повторов. Области тандемно повторенных последовательностей остались непредставленными в сборке до хромосом и обнаруживались фрагментарно в составе отдельных нелокализованных контигов, объединенных под названием chromosome unknown («неопределенная хромосома»).

Шестая версия генома курицы Gallus_gallus-6.0 (GCA_000002315.5) основана на ресеквенированных данных и включает также данные

Табл. 1. Список клонированных и охарактеризованных повторов птиц

Название элемента	Регистрационный номер	Объекты исследования	Ссылка на источник
GGXhoI	M24754	<i>Gallus gallus domesticus</i>	Kodama et al. 1987
CNM	X51431	<i>G. g. domesticus</i>	Matzke et al. 1990
GGSAT (<i>EcoRI</i>)	X57344	<i>G. g.domesticus</i>	Saitoh et al. 1991
TM	X66696	<i>Melleagris gallopavo</i>	Matzke et al. 1992
PR1	X97402	<i>Columba livia</i>	Solovei et al. 1996
CR1	U88211	<i>G. g.domesticus</i>	Haas et al. 1997
CJA- <i>Bgl</i> II	AB035968	<i>Coturnix japonica</i>	Tanaka et al. 2000
FCP	AF160980	<i>Fringilla coelebs</i>	Saifitdinova et al. 2000
MHM	AB046699	<i>G. g.domesticus</i>	Teranishi et al. 2001
GGSpI	AB074190	<i>G. g.domesticus</i>	Itoh, Mizuno 2002
CCH-L3	AB104632	<i>Coturnix chinensis</i>	Yamada et al. 2002
CCH-S7	AB104630	<i>C. chinensis</i>	Yamada et al. 2002
CCH-S9	AB104631	<i>C. chinensis</i>	Yamada et al. 2002
KBL- <i>EcoRI</i>	AB103252	<i>Bubo blakistoni</i>	Yamada et al. 2004
SUH- <i>EcoRI</i>	AB103288	<i>Strix uralensis</i>	Yamada et al. 2004
PO41	CL269118	<i>G. g.domesticus</i>	Wicker et al. 2005
PIR	AF124927	<i>G. g.domesticus</i>	Wicker et al. 2005
NME- <i>Apa</i> I	AB189147	<i>Numida meleagris</i>	Yamada et al. 2006
CCXbaI	AY491001	<i>G. g.domesticus</i>	Li et al. 2007
ZBM1	EU099581	<i>Taeniopygia guttata</i>	Itoh et al. 2008
ZBM2	EU099582	<i>T. guttata</i>	Itoh et al. 2008
LL2R	KT952327	<i>G. g.domesticus</i>	Krasikova et al. 2010
CVI- <i>Msp</i> I	AB872148	<i>Colinus virginianus</i>	Ishishita et al. 2014
CVI- <i>Nsi</i> I	AB872150	<i>C. virginianus</i>	Ishishita et al. 2014
CVI- <i>Hae</i> III	AB872146	<i>C. virginianus</i>	Ishishita et al. 2014
ACH- <i>Sau</i> 3AI	AB872160	<i>Alectoris chukar</i>	Ishishita et al. 2014
CjapSAT	MH475922	<i>C. japonica</i>	Kulak et al. 2018
APL- <i>Hae</i> III	LC416791	<i>Anas platyrhynchos</i>	Uno et al. 2019
AFA- <i>Hinfl</i> -S	LC416770	<i>Anser fabalis</i>	Uno et al. 2019
AFA- <i>Hinfl</i> -L	LC416774	<i>A. fabalis</i>	Uno et al. 2019
CCY- <i>Apa</i> I	LC416776	<i>Cygnus cygnus</i>	Uno et al. 2019

Table 1. List of cloned and described avian repeats

Name of the element	Accession numbers	Species names	References
GGXhoI	M24754	<i>Gallus gallus domesticus</i>	Kodama et al. 1987
CNM	X51431	<i>G. g. domesticus</i>	Matzke et al. 1990
GGSAT (<i>EcoRI</i>)	X57344	<i>G. g.domesticus</i>	Saitoh et al. 1991
TM	X66696	<i>Melleagris gallopavo</i>	Matzke et al. 1992
PR1	X97402	<i>Columba livia</i>	Solovei et al. 1996
CR1	U88211	<i>G. g.domesticus</i>	Haas et al. 1997
CJA- <i>Bgl</i> II	AB035968	<i>Coturnix japonica</i>	Tanaka et al. 2000
FCP	AF160980	<i>Fringilla coelebs</i>	Saifitdinova et al. 2000
MHM	AB046699	<i>G. g.domesticus</i>	Teranishi et al. 2001
GGSpI	AB074190	<i>G. g.domesticus</i>	Itoh, Mizuno 2002
CCH-L3	AB104632	<i>Coturnix chinensis</i>	Yamada et al. 2002
CCH-S7	AB104630	<i>C. chinensis</i>	Yamada et al. 2002
CCH-S9	AB104631	<i>C. chinensis</i>	Yamada et al. 2002
KBL- <i>EcoRI</i>	AB103252	<i>Bubo blakistoni</i>	Yamada et al. 2004
SUH- <i>EcoRI</i>	AB103288	<i>Strix uralensis</i>	Yamada et al. 2004
PO41	CL269118	<i>G. g.domesticus</i>	Wicker et al. 2005
PIR	AF124927	<i>G. g.domesticus</i>	Wicker et al. 2005
NME- <i>Apa</i> I	AB189147	<i>Numida meleagris</i>	Yamada et al. 2006
CCXbaI	AY491001	<i>G. g.domesticus</i>	Li et al. 2007
ZBM1	EU099581	<i>Taeniopygia guttata</i>	Itoh et al. 2008
ZBM2	EU099582	<i>T. guttata</i>	Itoh et al. 2008
LL2R	KT952327	<i>G. g.domesticus</i>	Krasikova et al. 2010
CVI- <i>Msp</i> I	AB872148	<i>Colinus virginianus</i>	Ishishita et al. 2014
CVI- <i>Nsi</i> I	AB872150	<i>C. virginianus</i>	Ishishita et al. 2014
CVI- <i>Hae</i> III	AB872146	<i>C. virginianus</i>	Ishishita et al. 2014
ACH- <i>Sau</i> 3AI	AB872160	<i>Alectoris chukar</i>	Ishishita et al. 2014
CjapSAT	MH475922	<i>C. japonica</i>	Kulak et al. 2018
APL- <i>Hae</i> III	LC416791	<i>Anas platyrhynchos</i>	Uno et al. 2019
AFA- <i>Hinfl</i> -S	LC416770	<i>Anser fabalis</i>	Uno et al. 2019
AFA- <i>Hinfl</i> -L	LC416774	<i>A. fabalis</i>	Uno et al. 2019
CCY- <i>Apa</i> I	LC416776	<i>Cygnus cygnus</i>	Uno et al. 2019

транскриптомов (Lawal et al. 2018), однако и это не позволило восполнить все существующие проблемы в районах локализации tandemных повторов. Существенным преимуществом этой версии является полная доступность для анализа сырых данных, депонированных в GenBank под номером SRP142580. Результаты наших исследований, полученные на основе анализа сырых данных полногеномного секвенирования, дополнили картину разнообразия повторяющихся элементов и особенно информацию о составе tandemных повторов (Komissarov et al. 2018). Данные о наиболее представленных tandemных повторах в геноме курицы подтверждают общую тенденцию к утрате повторяющихся элементов в геномах птиц с преобладанием представителей различных микросателлитов.

Это исследование также позволило дополнить информацию о составе половых хромосом у курицы на основе различий в числе копий отдельных элементов в геномах самцов и самок, а также описать и локализовать на хромосоме W курицы второй по представленности в геноме самок tandemный повтор (GGAAA)n (Komissarov et al. 2018). Дифференцировка нерекombинирующей хромосомы связана с накоплением tandemных повторов, принадлежащих к разным классам, что характерно для эволюции гетероморфных половых хромосом у разных организмов (O’Meally et al. 2010). У птиц с гетерогаметным женским полом доказано монофилетическое происхождение половых хромосом, однако эволюция нерекombинирующей хромосомы W шла с разной скоростью, что привело к существенным структурным отличиям этой половой хромосомы у представителей разных таксонов (Zhou et al. 2014). Несмотря на происхождение от одной и той же пары аутосом, сходство

в организации хромосомы W у разных видов птиц сохраняется главным образом в псевдоаутосомных районах, тогда как спектр и количество tandemных повторов может существенно варьировать (Itoh et al. 2006). Этим объясняется тот факт, что цельнохромосомный зонд к хромосоме W курицы не дает специфичного сигнала на соответствующей хромосоме зебровой амадины, имеющей общее с ней аутосомное происхождение (Itoh, Arnold 2005). У большинства изученных представителей курообразных в состав половой хромосомы W входят протяженные блоки tandemных повторов, относящиеся к следующим семействам: *XhoI*, помимо курицы присутствующие в геномах индейки и обыкновенного фазана; *SspI*, найденные, помимо курицы, в геномах зеленого фазана, японского перепела, павлина, азиатского кеклика и цесарки, а также *ApaI*, обнаруженные в составе половой хромосомы W японского перепела и цесарки (Itoh et al. 2008; Yamada et al. 2006). Повторяющийся элемент PIR входит в состав половых хромосом многих видов, образуя различные варианты минисателлитов с длиной мономера 41 п.н. (Deryusheva et al. 2007; Itoh et al. 2008; Krasikova et al. 2006; Wang et al. 2002). На сегодняшний день половая хромосома W курицы остается наиболее подробно изученной. Для нее определены и картированы основные представители семейств tandemных повторов (табл. 2), составляющих около 82% ее ДНК, тогда как на долю различных рассеянных повторов приходится лишь около 13%. Также для хромосомы W локализованы и подробно охарактеризованы псевдоаутосомные районы с полной сборкой кодирующих элементов (Bellott et al. 2017), которые составляют около 5% от общей длины нуклеотидной последовательности этой хромосомы.

Табл. 2. Tandemные повторы в составе половой хромосомы W курицы

Название элемента	Характеристика	Ссылка на источник
GGSAT (<i>EcoRI</i>)	сателлит с мономером 1,2 т.п. н.	Saitoh, Mizuno 1992
GGXhoI (TTAGGG)n	сателлит с мономером 0,7 т. п. н. теломерный повтор	Saitoh, Mizuno 1992 Solovei et al. 1994
GGSpI	сателлит с мономером 508 п. н.	Itoh, Mizuno 2002
CNM	минисателлит с мономером 41 п. н.	Krasikova et al. 2006
PO41	минисателлит с мономером 41 п. н.	Deryusheva et al. 2007
(GGAAA)n	микросателлит	Komissarov et al. 2018

Table 2. Tandem repeats in the chicken W sex chromosome

Name of the element	Description	References
GGSAT (<i>EcoRI</i>)	satellite with a 1.2 kbp monomer	Saitoh, Mizuno 1992
GGXhoI (TTAGGG)n	satellite with a 0.7 kbp monomer telomere repeat	Saitoh, Mizuno 1992 Solovei et al. 1994
GGSpI	satellite with a 508 bp monomer	Itoh, Mizuno 2002
CNM	minisatellite with a 41 bp monomer	Krasikova et al. 2006
PO41	minisatellite with a 41 bp monomer	Deryusheva et al. 2007
(GGAAA)n	microsatellite	Komissarov et al. 2018

Функциональное значение отдельных повторяющихся элементов в составе хромосомы W курицы все еще остается не до конца понятным. Обнаруженные тандемные повторы отличаются не только длиной мономера, нуклеотидным составом и уровнем консерватизма, они могут по-разному вести себя в соматических клетках. Например, GGSAT и GGXhoI входят в состав конститутивного гетерохроматина, тогда как GGSsp1 и (GGAAA)_n в интерфазных ядрах диспергированы (Itoh, Mizuno 2002; Komisarov et al. 2018). Повторяющийся элемент (GGAAA)_n, помимо формирования крупных блоков на гетероморфной половой хромосоме, присутствует в составе транскрибируемых некодирующих районов различных генов. Некоторые данные свидетельствуют о возможном участии самих повторов или их транскриптов в регуляции активности промоторов или переключении полимеразных комплексов на альтернативные промоторы для получения разных вариантов транскриптов (Bolshakova, Saifitdinova 2020). Повторяющаяся последовательность (GGAAA)_n описана в составе 5' транскрибирующейся некодирующей области гена овотрансферрина у фазана; в геноме курицы описаны два родственных повтора в составе регуляторных областей генов, отвечающих за дифференцировку гонад (Maroteaux et al. 1983). Эта последовательность описана ранее в составе регулируемого промотора гена промежуточного нейрофиламента у курицы (Zopl et al. 1990).

Были обнаружены индивидуальные отличия по числу копий повторяющихся последовательностей у птиц (Wang, Byer 2014). У представителей различных пород кур выявлены различия в количестве некоторых видов повторяющихся элементов, что может объясняться давлением отбора в ходе одомашнивания и приспособления к условиям среды (Lawal et al. 2018; Piégu et al. 2020; Solovei et al. 1994). Имеются данные о развитии фенотипических признаков, связанных с изменением числа копий отдельных последовательностей в некоторых локусах, что приводит к локальному изменению архитектуры хроматина (Griffin et al. 2008; Seol et al. 2019). Хорошо известный фенотип гороховидного гребешка у кур связан с экспансией множественных копий повторяющихся последовательностей в интроне гена транскрипционного фактора SOX5 (Wright et al. 2009). Дупликация 20 т. п. н. (тысяч п. н.) участка в регуляторной области гена эумезодермина EOMES приводит к возникновению раздвоенного гребешка у кур (Dorshorst et al. 2015). Инсерция участка повторов длиной 73 т. п. н., соответствующего фрагменту хромо-

сомы 1, в регуляторную область транскрипционного фактора WNT11 на хромосоме 3 у курицы и вызванное им изменение характера экспрессии гена рецептора к ретиноевой кислоте в ходе развития определяет возникновение признака голошеести у кур (Mou et al. 2011). Инвертированная дупликация участка длиной 400 т. п. н. на хромосоме 20 приводит к комплексным изменениям морфогенеза, вызывающим гиперпигментацию кожи и соединительной ткани, а также потерю бородок высокого порядка в маховых перьях у представителей китайской шелковой породы кур (Dorshorst et al. 2015; Shinomiya et al. 2012). Развитие технологий полногеномного секвенирования и анализа данных постепенно расширяет информацию о роли повторяющихся элементов в формировании индивидуальных морфологических признаков.

Еще большие различия выявляются при сравнении геномов близких видов, о чем свидетельствуют различия в числе копий отдельных повторов у разных видов голубей (Kretschmer et al. 2018; Solovei et al. 1996). Происходит эволюционирование отдельных видов тандемных повторов, в том числе с изменением их локализации. Такие изменения затрагивают и спектр представленных в геноме микросателлитов, которые эволюционируют быстрее всего. Анализ геномов 16 видов птиц из разных систематических групп позволил определить районы, подвергавшиеся дупликациям в эволюции птиц, и эти данные свидетельствуют о том, что такие события происходили у них гораздо реже, чем у млекопитающих. В то же время гораздо чаще они имели место в микрохромосомах, причем решающее значение имел не физический размер хромосомы у данного вида, а ее анцестральное состояние (Skinner et al. 2014). Это свидетельствует о роли конкретного нуклеотидного контекста в создании условий для увеличения числа копий отдельных последовательностей в геноме.

Уникальный пример происходящих изменений на большой эволюционной дистанции демонстрирует сравнение спектра и числа копий повторяющихся элементов в пределах Курообразных на примере геномов домашней курицы и японского перепела. Несмотря на общую тенденцию в эволюции птиц к сокращению числа повторяющихся элементов, здесь можно видеть пример обратного процесса. Геном японского перепела больше при сохранении числа хромосом и основных групп синтении (Nakamura et al. 1990; Schmid et al. 1982). По сравнению с домашней курицей, в геноме японского пере-

пела шире представлены различные повторяющиеся элементы на основе мономера (TATGGGGCAGG). Этот базовый мономер, в свою очередь, участвует в формировании не только наиболее распространенных tandemных повторов с длиной мономера 40–41 п. н., но и образует гетеродимеры и гетеротримеры разной длины, входящие в состав tandemных повторов и повторов высокого порядка (HOR, high order repeat). Анализ геномных данных подтвердил наличие в геноме японского перепела сложных HOR с участием элементов PO41 и CJA-BglII (Deryusheva et al. 2007). Направление отдельных мономеров в составе таких HOR может быть различным, что создает возможности образования транскриптов отдельного элемента в обоих направлениях при сквозной транскрипции и возможности образования фрагментов двунитевых РНК. Разные варианты организации tandemных повторов представлены на рисунке 1.

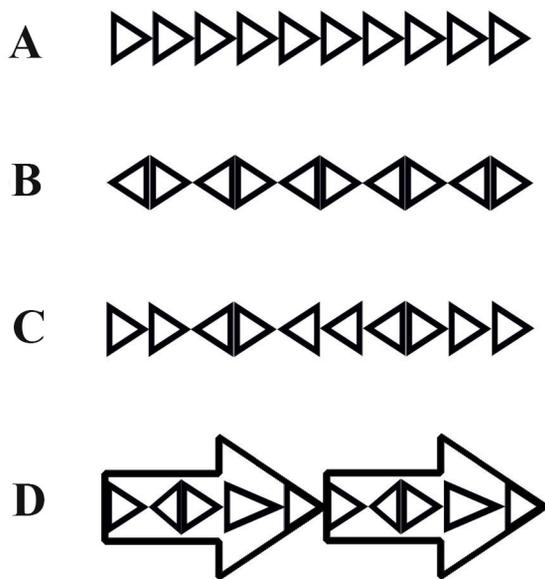


Рис. 1. Схематическое представление организации tandemных повторов в геноме. А. Расположение мономеров друг за другом «голова к хвосту». В. Расположение мономеров во встречных направлениях. С. Расположение мономеров в разном направлении. D. Tandemные повторы в составе HOR могут включать разные мономеры в разной ориентации, образуя мономер более высокого порядка

Fig. 1. A schematic representation of the organisation of tandem repeats in the genome. A. Head-to-tail arrangement of monomers one after another. B. Arrangement of monomers in opposite directions. C. Arrangement of monomers in different directions. D. Tandem repeats within HOR can include different monomers with different orientations, forming a higher order monomer

Представители разных видов птиц характеризуются определенным спектром не только tandemных, но и рассеянных элементов, принадлежащих к разным классам (Wicker et al. 2007). Информация о составе и количестве диспергированных повторяющихся последовательностей в геномах различных видов птиц лучше представлена по сравнению с tandemными повторами в аннотированных полных геномах и базах данных собранных до контигов геномов. Рассеянные повторы представлены разными классами мобильных элементов как полностью функциональными, так и их производными. К ним относятся эндогенные вирусные элементы, включающие сохранившиеся в геноме после инфицирования и проникновения в линию клеток зародышевого пути последовательности однонитевых ДНК и РНК вирусов, а также двунитевых ДНК вирусов, однако у разных видов птиц число копий таких элементов не превышает десятка (Cui et al. 2014). В геномах птиц практически все мобильные элементы представлены ретротранспозонами, относящимися к ретровирусам (ERV, endogenous retroviruses), содержащими длинные терминальные повторы (LTR, long terminal repeats) или их производными (Wicker et al. 2007). В полностью функциональных элементах между двумя идентичными LTR находятся последовательности, кодирующие белок капсида, аспарагиновую протеазу, обратную транскриптазу, РНКазу H, интегразу и белок оболочки. По периферии LTR находятся дублированные таргетные последовательности, по количеству и нуклеотидной последовательности таких повторов, LTR в геномах птиц подразделяют на подсемейства ERV1, ERVK и ERVL (Kapusta, Suh 2017). Особенности организации таргетных последовательностей позволяют идентифицировать и классифицировать даже единичные ERV, оставшиеся после удаления кодирующих последовательностей в результате неаллельной гомологичной рекомбинации (рис. 2А, В). Ретротранспозоны, не имеющие LTR, представлены у птиц длинными рассеянными повторами (LINE, long interspersed nuclear element) и короткими рассеянными повторами (SINE, short interspersed nuclear element), они характеризуются наличием 3'-концевых повторов (рис. 2 С, D, E). В геномах птиц представлены два основных надсемейства LINE, различающиеся по составу 3'-концевых повторов: AviRTE, характеризующиеся последовательностью (ATG)_n, а также CR1, несущие (SATTCTRT)_n (Weissensteiner, Suh 2019). Кодирующая последовательность функциональных LINE несет две открытые рамки

считывания для синтеза эндонуклеазы и обратной транскриптазы, тогда как SINE кодируют малые РНК, а у птиц в основном эти последовательности имеют в своем составе дериваты транспортной РНК (Wicker et al. 2007). То есть SINE относятся к неавтономным элементам и могут перемещаться только за счет активности LINE. Интересно, что если в геноме человека число SINE превосходит 1,5 миллиона копий на геном и они имеют тенденцию к накоплению в обогащенных генами районах, то у представителей разных видов птиц число SINE колеблется в пределах от 6 до 17 тысяч (Karusta, Suh 2017).

ДНК-транспозоны в геномах птиц представлены несущими инвертированные терминальные повторы элементами (рис. 2 F, G). Функциональные полноразмерные мобильные элементы содержат последовательность, кодирующую транспозазу, тогда как дериваты представляют собой миниатюрные инвертированные повторяющиеся элементы, способные к неавтономной транспозиции (Wicker et al. 2007). Независимая эволюция птиц привела к формированию характерных для их геномов особенностей состава и распределения рассеянных повторяющихся элементов, которые сформировались в геноме их общего предка. В отличие от ближайших родственников из числа рептилий, птицы утратили значительную часть ERV, а также существенно сократили долю в геноме коротких рассеянных повторов (Cui et al. 2014; Wallis et al. 2004; Zhang et al. 2014b). В геномах некоторых изученных птиц практически полностью отсутствуют эндогенные вирусные элементы и активные копии SINE, которые в геномах служат источниками вариативности и основой для эволюции благодаря новой функциональности, что ограничивает возможности их распространения даже при снятии давления отбора (Morris et al. 2020; Warren et al. 2017; Wicker et al. 2005).

Наиболее распространенным типом рассеянных повторов у птиц оказались дериваты элемента CR1 (Haas et al. 1997; Morris et al. 2020; Treplin, Tiedemann 2007; Warren et al. 2017; Watanabe et al. 2006). Полноразмерный мономер CR1 из генома курицы (регистрационный номер в GenBank U88211) представляет собой ретротранспозон, относящийся к классу LINE, который содержит две открытые рамки считывания (Haas et al. 1997). В геноме курицы полноразмерные, частично вырожденные и укороченные элементы, относящиеся к семейству CR1 и его производным, составляют до 80% всех рассеянных повторов (Wallis et al. 2004; Warren et al.

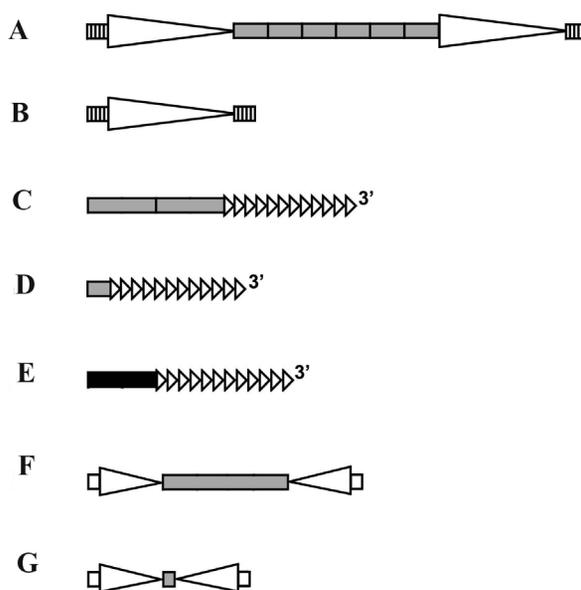


Рис. 2. Схемы организации представленных в геномах птиц рассеянных повторяющихся элементов. Серые прямоугольные блоки показывают белок-кодирующие последовательности мобильных элементов или их дериваты, черные блоки показывают последовательности малых РНК, треугольники обозначают повторяющиеся элементы в составе мобильного элемента, белые прямоугольные блоки обозначают повторы таргетных последовательностей. А. Функциональный LTR ретротранспозон. В. Одиночный LTR. С. Функциональный LINE. D. Неавтономный дериват LINE. E. SINE. F. Функциональный ДНК-транспозон. G. Миниатюрный инвертированный мобильный элемент, представляющий из себя дериват ДНК-транспозона, сохранивший терминальные инвертированные элементы и утративший значительную часть гена транспозазы

Fig. 2. Organisation of scattered repetitive fractions in bird genomes. Gray rectangular blocks show protein-coding sequences of mobile elements or their derivatives; black blocks show small RNA sequences; triangles indicate repetitive fractions in the mobile element; white rectangular blocks indicate repeats of target sequences. A. Functional LTR retrotransposon. B. Single LTR. C. Functional LINE. D. A non-autonomous derivative of LINE. E. SINE. F. Functional DNA transposon. G. A miniature inverted mobile element—a derivative of a DNA transposon that retained terminal inverted elements and lost a significant part of the transposase gene

2017; Wicker et al. 2005). Для встраивания в геном CR1 использует механизм, сходный с теми, которые характерны для других представителей LINE. Он основан на инициации разрыва и праймировании последовательности 3'-конца. Несмотря на то, что подавляющее большинство повторов CR1 представляет собой небольшой

фрагмент производной 3'-концевого повтора мобильного элемента, содержащего в большинстве случаев консенсусную последовательность (CATTC²TRT)(GATTC²TRT)₁₋₃, в геноме курицы были обнаружены и полноразмерные копии длиной 4558 п. н., имеющие в составе функциональные гены эндонуклеазы и обратной транскриптазы (Haas et al. 1997). Это свидетельствует о сохраняющейся способности этого элемента к ретротранспозиции и обеспечению перемещения некоторых укороченных элементов. Подавляющее большинство повторяющихся элементов CR1 утратили способность к транспозиции и дивергировали с образованием различных подсемейств тандемных и рассеянных повторов (Wallis et al. 2004; Wicker et al. 2005). Было показано, что в геномах птиц производные CR1 предпочтительно локализуются в обогащенных генами районах, что нехарактерно для представителей LINE у других групп организмов (Wallen et al. 1996). Это свидетельствует о том, что утрата большинства SINE у предков птиц позволила дериватам CR1 распространиться в районы эухроматина. Подтверждением этому служат результаты физического картирования CR1 у представителей разных видов птиц, относящихся к разным отрядам (Coullin et al. 2005).

Широкое распространение CR1 привело к его эволюционированию даже внутри отдельных геномов, хотя представленность этого повтора у разных видов птиц варьирует в широких пределах (Liu et al. 2009; Watanabe et al. 2006). На основании различий 5'- и 3'-некодирующих районов в геноме курицы были выделены 14 основных подсемейств CR1 (Haas et al. 1997; John, Quinn 2008; Kapusta, Suh 2017), которые, в свою очередь, подразделяются на более мелкие группы на основании различий последовательностей и комбинации 5'- и 3'-концов (Liu et al. 2009). Анализ филогенетических взаимоотношений между различными подсемействами CR1 у курицы и насыщенность их CpG позволила определить их возраст, распределение по хромосомам и степень дивергенции. Наиболее молодые элементы, такие как CR1-B2-2, находятся в обогащенных генами районах микрохромосом, представители самого распространенного семейства CR1-C4 имеют умеренный возраст, и именно они оккупируют обогащенные генами районы макрохромосом, а самое древнее и наименее консервативное семейство CR1-Y4-4 наиболее представлено на хромосоме Z, где степень дивергенции этих элементов достигает почти 30% (Liu et al. 2009).

Другие типы рассеянных повторов у птиц распространены значительно меньше, по срав-

нению с представителями LINE. В геноме курицы содержится приблизительно в пять раз меньше мобильных элементов, относящихся к LTR ретротранспозонам, по сравнению с CR1 (Warren et al. 2017). Более ранние данные указывали на повышенную представленность таких элементов в составе макрохромосом (Wallis et al. 2004), однако с увеличением качества геномных сборок, в особенности в части восполнения пробелов в микрохромосомах, наблюдается выравнивание этого показателя (Warren et al. 2017). Большинство LTR ретротранспозонов в геноме курицы потеряли функциональность и представлены укороченными последовательностями, утратившими некоторые кодирующие элементы, или одиночными LTR, однако около 40% всех найденных элементов оказались интактными и способными к транспозиции. Функциональные LTR ретротранспозоны, вне зависимости от возраста вставки и происхождения, были идентифицированы в составе кластеров, где плотность таких элементов была в пять раз выше, чем в среднем по геному (Wallis et al. 2004). Такие кластеры главным образом локализуются в районах аутосом, характеризующихся низкой скоростью рекомбинации (Warren et al. 2017). Анализ содержания LTR в 48 геномах птиц из разных систематических групп выявил довольно широкий разброс по этому показателю у представителей разных эволюционных ветвей (Zhang et al. 2014b). Активность мобильных элементов стала основной причиной увеличения размеров блоков гетерохроматина у японского перепела (Morris et al. 2020; Saifitdinova et al. 2019). Большая роль экспансии повторяющихся элементов в эволюции гетероморфных половых хромосом уже обсуждалась выше, но здесь важно отметить различия в типах повторяющихся элементов, накапливающихся на разных половых хромосомах, и особенностях их распределения (Komissarov et al. 2018; Saifitdinova et al. 2016). Половая хромосома Z имеет плотность распределения LTR элементов на 64% выше, чем можно было бы ожидать на аутосоме курицы той же длины (Warren et al. 2017). Аналогичные процессы, по-видимому, происходили в эволюции хромосомы линии зародышевого пути (GRC, germ line restricted chromosome) у певчих птиц, в частности у амадины (Torgasheva et al. 2019). Особенности поддержания этой хромосомы в геноме в ряду поколений и отсутствие давления отбора, направленного на облегчение веса организма из-за происходящей в соматических клетках диминуции хроматина, привели к накоплению в ней повторов, относящихся к разным классам. У певчих птиц наблюдается особенно

высокое содержание LTR в геномах, их активность приводит к увеличению разнообразия и независимому эволюционированию этих видов рассеянных повторов (Weissensteiner, Suh 2019).

Анализ геномов разных видов птиц позволил проследить историю внедрения, распространения и эволюции некоторых ДНК-транспозонов (Bertocchi et al. 2017; Morris et al. 2020), хотя их доля по сравнению с описанными выше элементами в геномах птиц существенно ниже. В геномах птиц не обнаружены другие типы ДНК транспозонов, кроме характеризующихся наличием терминальных инвертированных повторов. Фланги терминальных инвертированных повторов несут последовательности, представляющие собой дубликации таргетного сайта. Длина и особенность этих последовательностей помогает определить их принадлежность к конкретной группе элементов, т. к. большинство ДНК транспозонов в геноме потеряли автономность из-за частичной или полной утраты последовательности, кодирующей транспозазу с образованием неавтономных миниатюрных инвертированных мобильных элементов (Wicker et al. 2007). Большая часть ДНК-транспозонов в геномах птиц принадлежит к двум суперсемействам: Tc1/Mariner и hAT (Kapusta, Suh 2017; Warren et al. 2010; Wicker et al. 2005). Элемент Charlie7, принадлежащий к hAT, накапливался в геномах в ходе раннего периода эволюции птиц и присутствует как у курицы, так и у амадины (Kapusta, Suh 2017). У домашней курицы в качестве рассеянных повторяющихся элементов наиболее широко представлены два достаточно древних семейства ДНК-транспозонов Charlie12 и Galluhor (Wallis et al. 2004; Wicker et al. 2005). Последний относится к Mariner-подобным элементам и обнаружен в разном количестве в геномах пяти видов курообразных: домашней курицы, индейки, японского перепела, виргинской американской куропатки и тетерева-косача, а также у одного из видов птиц-носорогов — малайского калао (Bertocchi et al. 2017). Проникновение транспозона Galluhor в геномы представителей обеих групп произошло, по-видимому, путем горизонтального переноса. Количество копий этого транспозона варьирует в широких пределах: от 5 у японского перепела до более чем 10 тысяч у домашней курицы, причем взрывной характер и распространение транспозона Galluhor имело место у общего предка курицы и индейки (Bertocchi et al. 2017).

Организация центромерных районов хромосом

Многие тандемные повторы в геноме выполняют структурные функции, к их числу от-

носятся центромерные и теломерные повторы. Центромеры отвечают за сборку кинетохора, необходимого для прикрепления к микротрубочкам веретена деления и правильной сегрегации хромосом во время клеточных делений. Центромерные районы хромосом имеют особый эпигенетический статус, отличающий их как от эухроматиновых районов генома, так и от гетерохроматина, в том числе непосредственно прилегающего к области формирования кинетохора (Hori et al. 2014; Shang et al. 2016). Ключевым элементом в формировании центромеры является включение в состав нуклеосом центромерного варианта гистона H3 — белка CENP-A (Müller, Almouzni 2017). На культурах клеток курицы было показано, что для его привлечения необходимо ацетилирование гистона H4 по лизиновым остаткам в 5 и 12 положениях (Shang et al. 2016). Эта модификация характерна именно для центромер, тогда как ацетилирование гистона H4 по лизину в 20 положении является характеристикой транскрипционно активного хроматина, однако эта модификация также оказалась необходимой как для формирования функциональных центромер у человека, так и у птиц (Hori et al. 2014; Sullivan, Karpen 2004). Ацетилирование гистона H4, а также невозможность осуществления типичных для гетерохроматина модификаций гистона H3 из-за структурных особенностей его центромерного варианта отличает центромерный хроматин от гетерохроматина, также возникающего в местах локализации тандемных повторов. Дополнительно отличие выражается в отсутствии метилирования цитозина в составе ДНК, участвующей в формировании кинетохора. Эпигенетические особенности являются необходимыми и достаточными для того, чтобы инициировать сборку кинетохора (Bergmann et al. 2011).

Для многих видов было показано наличие в составе центромерной ДНК специфического взаимодействия с другим кинетохорным белком CENP-B, опосредованного высококонсервативным элементом генома, получившим название CENP-B бокса (Masumoto et al. 1989). Собственно центромерные последовательности охарактеризованы у двух видов птиц: последовательность PR1 с длиной мономера 0,9 т. п. н. у скалистого голубя (Solovei et al. 1996), а также GGSAT с длиной мономера 1,2 т. п. н. у домашней курицы, впервые описанный как специфичный для хромосомы W повтор GG*EcoRI* (Saitoh et al. 1991). Обе эти тандемно повторяющиеся последовательности характеризуются наличием CENP-B бокса в составе мономера. У скалисто-

го голубя последовательность PR1 составляет 5% генома, что говорит о ее избыточности. Интересно, что у вяхиря этот повтор выходит за границы собственно центромеры и входит в состав перицентромерного гетерохроматина, тогда как у голубя только на хромосоме 2 он выходит за границы собственно центромеры (Solovei et al. 1996). Присутствующие блоки повтора *GGEcoRI* на хромосоме *W* курицы, составляющие 0,6 % генома, характеризуются наличием вырожденной CENP-B связывающей последовательности и более низким уровнем консерватизма (около 68%) (Saitoh et al. 1991), в то время как центромерные элементы этого повтора (собственно *GGSAT*) составляют не более 0,1% генома (Komissarov et al. 2018). Они характеризуются более высоким консерватизмом и наличием консенсусной последовательности, имеющей сходство с CENP-B боксом млекопитающих: *tTTTCGnnnnAaaCGGgAg*. Считается, что присутствие в составе центромерных последовательностей CENP-B бокса повышает точность связывания кинетохорных белков; в то же время функциональные центромеры формируются и без такого элемента. В этом случае решающую роль играет тандемный характер организации последовательности (Craig et al. 1999).

За исключением почкующихся дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* и 25 других видов одноклеточных грибов, принадлежащих к разным родам, центромеры которых формируются исключительно за счет сиквенс-специфического взаимодействия с белками кинетохора (Guin et al. 2020; Ng et al. 1986), у подавляющего большинства изученных на сегодняшний момент эукариот центромерные районы состоят из тандемно повторенных элементов. Отдельные мономеры центромерных сателлитов в них перемежаются другими сателлитами, которые могут различаться между собой, однако последовательности NOR в пределах центромеры отдельной хромосомы имеют очень высокий уровень гомологии, который составляет 95–98%. Протяженность полей NOR может варьировать от 0,5 до 5 миллионов п. н., причем размер центромерного блока отдельной хромосом набора может существенно отличаться у различных индивидов. У курицы аутосомы 5 и 27, а также половая хромосома имеют очень маленькие центромеры (Shang et al. 2010). Индивидуальные особенности центромерных районов, сформированные благодаря участию разных повторяющихся элементов, обеспечивают функциональное сходство и поддерживают индивидуальные видо- и хромосомспецифичные различия.

Определенные последовательности отдельных NOR, сформированные из комбинации различных сателлитов, служат не только для формирования функциональной центромеры, прикрепляющейся к веретену деления, но и участвуют в организации хромосом в ядре, а также могут играть важную роль при конъюгации хромосом в мейозе и поддержании пространственной организации центромерных районов хромосом на разных этапах клеточного цикла (Aldrup-Macdonald et al. 2016; Ivanova et al. 2019; Saifitdinova et al. 2003). Высококонсервативная центромерная повторяющаяся последовательность, ответственная за когезию хроматина и поддержание пространственной организации хромосом, была обнаружена в геноме обыкновенного зяблика (Saifitdinova et al. 2001). Было показано, что она играет важную роль в пространственной организации хромосом не только в митотически делящихся клетках, но и в профазе первого деления мейоза (Saifitdinova et al. 2003). Эта последовательность характеризуется высоким консерватизмом не только в пределах генома одной особи, но и в пределах вида. В то же время у близких видов вьюрковых птиц обнаруживаются повторяющиеся элементы, имеющие сходство с нуклеотидной последовательностью FCP, но не имеющие центромерной локализации и характеризующиеся значительно меньшим уровнем консерватизма. В структуре мономера FCP из генома зяблика были обнаружены регуляторные элементы, характерные для лишенных ТАТА-боксов промоторов РНК-полимеразы II и транскрипционных факторов (Saifitdinova et al. 2001). Имеются данные о том, что транскрипция центромерных районов в интерфазе может играть важную роль для последующей корректной сегрегации хромосом (Sadeghi et al. 2014).

Тандемные повторы распространяются за границы функциональной центромеры и формируют перицентромерные гетерохроматиновые районы, стабилизирующие коровую область центромеры. Присутствующие в них сателлиты обеспечивают взаимодействие между сестринскими хроматидами, способствуя их правильному расхождению во время клеточных делений (Schalch, Steiner 2017; Yi et al. 2018). Увеличение числа копий мономеров в этих районах происходит преимущественно благодаря процессам репарации двунитевых разрывов и рекомбинации (McFarlane, Humphrey 2010; Talbert, Henikoff 2010), причем особенности организации перицентромерных районов разных хромосом у человека свидетельствуют о том, что в формировании гетерохроматиновых

блоков преобладают межхромосомные обмены (Warburton et al. 1996). Хроматин перицентромерных районов имеет типичные черты конститутивного гетерохроматина с высокой степенью метилирования ДНК, компактной упаковкой с участием гетерохроматинового белка HP1 и обогащением коровых нуклеосом гистонам H3, триметилированным по лизину во 2 и 9 положениях (Peng, Kargen 2008). Конститутивный гетерохроматин перицентромерных районов, фланкирующих центромеры, состоит из комбинации различных сателлитных последовательностей и мобильных элементов генома, которые характеризуются снижением уровня гомогенности повторяющихся элементов высокого порядка (Klein, O'Neill 2018). В то же время эти последовательности не являются транскрипционно инертными (Erukashvily, Ponomartsev 2013). Транскрипты этих последовательностей играют важную роль и могут принимать участие в установлении характерного для перицентромерного гетерохроматина статуса на ранних этапах эмбрионального развития (Casanova et al. 2013; Probst et al. 2010). Функциональное значение сателлитных последовательностей и других повторяющихся элементов генома, участвующих в формировании перицентромерного гетерохроматина, на сегодняшний момент не вызывает сомнения (Biscotti et al. 2015; Podgornaya et al. 2018).

Хотя геномы птиц характеризуются значительно более низким содержанием повторяющихся элементов, данные о составе и организации перицентромерного гетерохроматина очень ограничены. В его состав могут входить разные типы сателлитов. Повторяющиеся последовательности с длиной мономера от 42 до 191 п. н. описаны в составе перицентромерного гетерохроматина и относятся к числу мажорных повторов у таких видов, как кряква, зебровая амадина и некоторые виды попугаев (Madsen et al. 1992; Melters et al. 2013; Takki et al. 2022). У многих видов птиц в перицентромерном гетерохроматине обнаружены минисателлиты, такие как CNM у курицы, изначально выделенный из заякоренной на ядерной мембране фракции ДНК (Matzke et al. 1990). В составе перицентромерного гетерохроматина курицы описаны мономеры высокополиморфного инвертированного повтора PIR (Li et al. 2007; Wicker et al. 2005). Повторяющиеся последовательности с длиной мономера около нуклеосомного повтора, имеющие частичную гомологию с 41 п. н. повтором CNM, также описаны в центромерных районах хромосом у некоторых гусеобразных (Uno et al. 2019). Последовательности этих ми-

нисателлитов консервативны для курообразных и часто локализируются в составе перицентромерного гетерохроматина у индейки, виргинской куропатки и разных видов перепелов (Ishishita et al. 2014; Matzke et al. 1992; Tanaka et al. 2000; Wang et al. 2002; Yamada et al. 2002). В ходе эволюции последовательности перицентромерного гетерохроматина подвергаются гомогенизации, которая может происходить хромосомно-специфично (Ishishita et al. 2014), а может формировать сателлиты, характерные для макро- и микрохромосом (Kulak et al. 2018; Takki et al. 2022; Yamada et al. 2002) или, как у азиатского кеклика, приводить к образованию повторяющегося элемента ACH-Sau3AI, характерного для всех хромосом набора (Ishishita et al. 2014). Различные минисателлиты с мономером 41 п. н. также обнаружены в составе центромерных HOR и перицентромерного гетерохроматина всех хромосом у рыбного филина и длиннохвостой неясыти, у которых они формируют не обладающие высоким консерватизмом мономеры более высокого порядка длиной около 167–190 п. н. (Yamada et al. 2004). Мажорные сателлиты с мономерами большей длины входят в состав перицентромерного гетерохроматина у зебровой амадины, китайского и японского перепелов (Kulak et al. 2018; Takki et al. 2022; Yamada et al. 2002). В состав HOR перицентромерного гетерохроматина у японского перепела также могут входить последовательности мобильных элементов, а также фрагменты рибосомных генов (Saifitdinova et al. 2019). Интересно, что GC-состав последовательностей перицентромерного гетерохроматина варьирует в широких пределах (Melters et al. 2013), что также свидетельствует о высокой скорости эволюционирования этих районов хромосом у птиц.

Организация теломерных и субтеломерных районов

Теломеры обеспечивают полную репликацию на концах хромосом, защищают концы линейных хромосом от деградации, препятствуют дестабилизирующей активности незамкнутых нитей ДНК на концах хромосом за счет выступающего 3'-конца, обогащенного гуаниновыми остатками (Wang, Zakian 1990), обеспечивающего работу теломеразного комплекса и способного к формированию внутримолекулярного G-квадруплекса (Kar et al. 2018). У всех изученных видов птиц теломеры образованы каноническим для большинства позвоночных животных тандемным повтором (TTAGGG)_n (Meune et al.

1989), количество копий которого может различаться у представителей разных видов и в клетках разного типа дифференцировки, причем сокращение длины менее чем до 13 повторов, происходящее из-за невозможности репликации 5'-конца отстающей цепи, нарушает функциональность теломеры и ее способность защищать концы хромосом (Carper et al. 2007).

У некоторых видов птиц теломерный повтор относится к числу мажорных, а у домашней курицы он является наиболее представленным в геноме. На его долю приходится до 4% всей ДНК, что составляет более 30 м. п. н. (миллионов п. н.) на гаплоидный геном (Delany et al. 2003; Komissarov et al. 2018). Отчасти такое количество теломерных повторов в геномах птиц объясняется присутствием интерстициальных сайтов (TTAGGG)_n (Galkina et al. 2005; Liangouzov et al. 2002; Nanda, Schmid 1994; Saifitdinova et al. 2003; Solovei et al. 1994). Помимо распространения интерстициальных сайтов, в геноме курицы произошла экспансия теломерного повтора с терминальной локализацией, которая привела к формированию протяженных полей теломерного повтора на концах некоторых хромосом с формированием так называемых «мегателомер» (Delany et al. 2003; 2007). Такие последовательности не могут функционально заместить теломеры на концах хромосом, но они входят в состав субтеломерного гетерохроматина, повышая уровень его хромосомспецифичности за счет усложнения последовательности NOR отдельных субтеломерных районов.

Субтеломерные районы хромосом участвуют в обеспечении связи хромосом с элементами цитоскелета и поддержании определенной пространственной организации в интерфазном ядре благодаря заякориванию хромосом на его оболочке, а также играют важную роль в пространственной организации хромосом в ходе подготовки к клеточным делениям и синапсису гомологов в профазе первого деления мейоза (Calderon et al. 2015; Riethman et al. 2005). В отличие от теломер, которые не подвергаются метилированию из-за особенностей нуклеотидной последовательности, субтеломерные районы характеризуются снижением уровня гомогенности повторов и наличием CpG островков (Blasco 2007), а также присутствием характерных для гетерохроматина модификаций (Gonzalo et al. 2006; Vaquero-Sedas, Vega-Palas 2011). Существенную роль в формировании протяженных полей гетерохроматина субтеломерных районов хромосом играют повторяющиеся элементы разной природы, попадающие в эти районы гены

подвергаются сайленсингу, что хорошо описано как эффект положения гена (Weiler, Wakimoto 1995). Структурно-функциональные особенности субтеломерного гетерохроматина птиц свидетельствуют о том, что он может играть важную роль одновременно в обеспечении уникальности хромосомспецифичного синапсиса гомологов и поддержании структурного единообразия, необходимого для связи с комплексом белков ядерной оболочки.

Заключение

Геномы птиц характеризуются рядом особенностей, связанных с существенным сокращением их размеров, что привело к утрате существенной части повторяющихся последовательностей. Сохранившиеся некодирующие элементы у представителей этой группы имеют ряд характерных особенностей, которые позволяют использовать их в качестве модельных объектов для изучения отдельных классов таких последовательностей. Несмотря на существенное сокращение доли повторяющихся элементов, их распределение и организация свидетельствуют о возможности выполнения важных структурных и регуляторных функций. Исследование их организации может стать ключом к пониманию закономерностей функционирования некодирующих элементов генома, в том числе тех, значение которых до сих пор не удалось установить. Свойства таких последовательностей на молекулярном уровне могут определять их роль в регуляции активности генов и поддержании функциональной архитектуры ядра.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Для подготовки статьи не проводились исследования с участием животных или людей.

Ethics Approval

No research involving animal or human subjects was conducted to prepare this article.

References

- Abe, H., Gemmell, N. J. (2014) Abundance, arrangement, and function of sequence motifs in the chicken promoters. *BMC Genomics*, vol. 15, article 900. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-900> (In English)
- Aldrup-Macdonald, M. E., Kuo, M. E., Sullivan, L. L. et al. (2016) Genomic variation within alpha satellite DNA influences centromere location on human chromosomes with metastable epialleles. *Genome Research*, vol. 26, no. 10, pp. 1301–1311. <https://doi.org/10.1101/gr.206706.116> (In English)
- Andersson, L., Archibald, A. L., Bottema, C. D. et al. (2015) Coordinated international action to accelerate genome-to-phenome with FAANG, the Functional Annotation of Animal Genomes project. *Genome Biology*, vol. 16, no. 1, article 57. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0622-4> (In English)
- Bellott, D. W., Skaletsky, H., Cho, T. J. et al. (2017) Avian W and mammalian Y chromosomes convergently retained dosage-sensitive regulators. *Nature Genetics*, vol. 49, no. 3, pp. 387–394. <https://doi.org/10.1038/ng.3778> (In English)
- Bergmann, J. H., Rodriguez, M. G., Martins, N. M. et al. (2011) Epigenetic engineering shows H3K4me2 is required for HJURP targeting and CENP-A assembly on a synthetic human kinetochore. *EMBO Journal*, vol. 30, no. 2, pp. 328–340. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.329> (In English)
- Bertocchi, N. A., Torres, F. P., del Valle Garnero, A. et al. (2017) Evolutionary history of the mariner element galluhop in avian genomes. *Mobile DNA*, vol. 8, article 11. <https://doi.org/10.1186/s13100-017-0094-z> (In English)
- Biscotti, M. A., Canapa, A., Forconi, M. et al. (2015) Transcription of tandemly repetitive DNA: Functional roles. *Chromosome Research*, vol. 23, no. 3, pp. 463–477. <https://doi.org/10.1007/s10577-015-9494-4> (In English)
- Blasco, M. A. (2007) The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nature Reviews Genetics*, vol. 8, no. 4, pp. 299–309. <https://doi.org/10.1038/nrg2047> (In English)
- Bolshakova, E. V., Saifitdinova, A. F. (2020) Poisk genov-kandidatov na rol' mishenej regulyatsii polovoj differentsirovki u kuritsy [The search for candidate genes to be targeted for regulation of sex differentiation in chicken]. *Geny i kletki — Genes and Cells*, vol. 15, no. 3, p. 127. (accessed 05.03.2022). (In Russian)
- Calderon, M., Rey, M., Cabrera, A. et al. (2015) The subtelomeric region is important for chromosome recognition and pairing during meiosis. *Scientific Reports*, vol. 4, article 6488. <https://doi.org/10.1038/srep06488> (In English)
- Capper, R., Britt-Compton, B., Tankimanova, M. et al. (2007) The nature of telomere fusion and a definition of the critical telomere length in human cells. *Genes and Development*, vol. 21, no. 19, pp. 2495–2508. <https://doi.org/10.1101/gad.439107> (In English)
- Casanova, M., Pasternak, M., el Marjou, F. et al. (2013) Heterochromatin reorganization during early mouse development requires a single-stranded noncoding transcript. *Cell Report*, vol. 4, no. 6, pp. 1156–1167. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.08.015> (In English)
- Coullin, P., Bed'Hom, B., Candelier, J. J. et al. (2005) Cytogenetic repartition of chicken CR₁ sequences evidenced by PRINS in Galliformes and some other birds. *Chromosome Research*, vol. 13, no. 7, pp. 665–673. <https://doi.org/10.1007/s10577-005-1004-7> (In English)
- Craig, J. M., Earnshaw, W. C., Vagnarelli, P. (1999) Mammalian centromeres: DNA sequence, protein composition, and role in cell cycle. *Experimental Cell Research*, vol. 246, no. 2, pp. 249–262. <https://doi.org/10.1006/excr.1998.4278> (In English)
- Cui, J., Zhao, W., Huang, Z. et al. (2014) Low frequency of paleoviral infiltration across the avian phylogeny. *Genome Biology*, vol. 15, no. 12, article 539. <https://doi.org/genomebiology.com/2014/15/12/539> (In English)
- Delany, M. E., Daniels, L. M., Swanberg, S. E. et al. (2003) Telomeres in the chicken: Genome stability and chromosome ends. *Poultry Science*, vol. 82, no. 6, pp. 917–926. <https://doi.org/10.1093/ps/82.6.917> (In English)
- Delany, M. E., Gessaro T. M., Rodrigues, K. L. et al. (2007) Chromosomal mapping of chicken mega-telomere arrays to GGA9, 16, 28 and W using a cytogenomic approach. *Cytogenetic and Genome Research*, vol. 117, no. 1, pp. 54–63. <https://doi.org/10.1159/000103165> (In English)
- Deryusheva, S., Krasikova, A., Kulikova, T. et al. (2007) Tandem 41-bp repeats in chicken and Japanese quail genomes: FISH mapping and transcription analysis on lampbrush chromosomes. *Chromosoma*, vol. 116, no. 6, pp. 519–530. <https://doi.org/10.1007/s00412-007-0117-5> (In English)
- Dorshorst, B., Harun-Or-Rashid, M., Bagherpoor, A. J. et al. (2015) A genomic duplication is associated with ectopic oesodermin expression in the embryonic chicken comb and two duplexcomb phenotypes. *PLoS Genetics*, vol. 11, no. 3, article e1004947. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004947> (In English)
- Enukashvily, N. I., Ponomartsev, N. V. (2013) Mammalian satellite DNA: A speaking dumb. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, vol. 90, pp. 31–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410523-2.00002-X> (In English)
- Galkina, S., Lukina, N., Zakharova, K. et al. (2005) Interstitial (TTAGGG)_n sequences are not hot spots of recombination in the chicken lampbrush macrochromosomes 1–3. *Chromosome Research*, vol. 13, no. 6, pp. 551–557. <https://doi.org/10.1007/s10577-005-0980-y> (In English)
- Gonzalo, S., Jaco, I., Fraga, M. F. et al. (2006) DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nature Cell Biology*, vol. 8, no. 4, pp. 416–424. <https://doi.org/10.1038/ncb1386> (In English)

- Griffin, D. K., Robertson, L. B., Tempest, H. G. et al. (2008) Whole genome comparative studies between chicken and turkey and their implications for avian genome evolution. *BMC Genomics*, vol. 9, article 168. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-9-168> (In English)
- Guin, K., Sreekumar, L., Sanyal, K. (2020) Implications of the Evolutionary Trajectory of Centromeres in the Fungal Kingdom. *Annual Review of Microbiology*, vol. 74, pp. 835–853. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-011720-122512> (In English)
- Haas, N. B., Grabowski, J. M., Sivitz, A. B. et al. (1997) Chicken Repeat 1 (CR1) elements, which define an ancient family of vertebrate non-LTR retrotransposons, contain two closely spaced open reading frames. *Gene*, vol. 197, no. 1–2, pp. 305–309. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(97\)00276-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(97)00276-x) (In English)
- Hori, T., Shang, W.-H., Toyoda, A. et al. (2014) Histone H4 Lys 20 monomethylation of the CENP-A nucleosome is essential for kinetochore assembly. *Developmental Cell*, vol. 29, no. 6, pp. 740–749. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.05.001> (In English)
- Ishishita, S., Tsuruta, Y., Uno, Y. et al. (2014) Chromosome size-correlated and chromosome size-uncorrelated homogenization of centromeric repetitive sequences in New World quails. *Chromosome Research*, vol. 22, no. 1, pp. 15–34. <https://doi.org/10.1007/s10577-014-9402-3> (In English)
- Itoh, Y., Arnold, A. P. (2005) Chromosomal polymorphism and comparative painting analysis in the zebra finch. *Chromosome Research*, vol. 13, no. 1, pp. 47–56. <https://doi.org/10.1007/s10577-005-6602-x> (In English)
- Itoh, Y., Kampf, K., Arnold, A. P. (2006) Comparison of the chicken and zebra finch Z chromosomes shows evolutionary rearrangements. *Chromosome Research*, vol. 14, no. 8, pp. 805–815. <https://doi.org/10.1007/s10577-006-1082-1> (In English)
- Itoh, Y., Kampf, K., Arnold, A. P. (2008) Molecular cloning of zebra finch W chromosome repetitive sequences: Evolution of the avian W chromosome. *Chromosoma*, vol. 117, no. 2, pp. 111–121. <https://doi.org/10.1007/s00412-007-0130-8> (In English)
- Itoh, Y., Mizuno, S. (2002) Molecular and cytological characterization of SspI-family repetitive sequence on the chicken W chromosome. *Chromosome Research*, vol. 10, no. 6, pp. 499–511. <https://doi.org/10.1023/a:1020944414750> (In English)
- Ivanova, N. G., Stefanova, V. N., Ostromyshenskii, D. I. et al. (2019) Tandem repeats in the genome of *Sus scrofa*, their localization on chromosomes and in the spermatogenic cell nuclei. *Russian Journal of Genetics*, vol. 55, no. 7, pp. 835–846. <https://doi.org/10.1134/S0016675819070075> (In English)
- John, St. J., Quinn, T. W. (2008) Identification of novel CR1 subfamilies in an avian order with recently active elements. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, vol. 49, no. 3, pp. 1008–1014. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2008.09.020> (In English)
- Kapusta, A., Suh, A. (2017) Evolution of bird genomes—a transposons-eye view. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1389, no. 1, pp. 164–185. <https://doi.org/10.1111/nyas.13295> (In English)
- Kar, A., Jones, N., Arat, N. Ö. et al. (2018) Long repeating (TTAGGG)_n single-stranded DNA self-condenses into compact beaded filaments stabilized by G-quadruplex formation. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 293, no. 24, pp. 9473–9485. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002158> (In English)
- Klein, S. J., O'Neill, R. J. (2018) Transposable elements: Genome innovation, chromosome diversity, and centromere conflict. *Chromosome Research*, vol. 26, no. 1–2, pp. 5–23. <https://doi.org/10.1007/s10577-017-9569-5> (In English)
- Kodama, H., Saitoh, H., Tone, M. et al. (1987) Nucleotide sequences and unusual electrophoretic behavior of the W chromosome-specific repeating DNA units of the domestic fowl, *Gallus gallus domesticus*. *Chromosoma*, vol. 96, no. 1, pp. 18–25. <https://doi.org/10.1007/BF00285878> (In English)
- Komissarov, A. S., Galkina, S. A., Koshel, E. I. et al. (2018) New high copy tandem repeat in the content of the chicken W chromosome. *Chromosoma*, vol. 127, no. 1, pp. 73–83. <https://doi.org/10.1007/s00412-017-0646-5> (In English)
- Krasikova, A., Deryusheva, S., Galkina, S. et al. (2006) On the positions of centromeres in chicken lampbrush chromosomes. *Chromosome Research*, vol. 14, no. 7, pp. 777–789. <https://doi.org/10.1007/s10577-006-1085-y> (In English)
- Krasikova, A. V., Vasilevskaya, E. V., Gaginskaya, E. R. (2010) Chicken lampbrush chromosomes: Transcription of tandemly repetitive DNA sequences. *Russian Journal of Genetics*, vol. 46, no. 10, pp. 1173–1177. <https://doi.org/10.1134/S1022795410100078> (In English)
- Kretschmer, R., de Oliveira, T. D., de Oliveira Furo, I. et al. (2018) Repetitive DNAs and shrink genomes: A chromosomal analysis in nine Columbidae species (Aves, Columbiformes). *Genetics and Molecular Biology*, vol. 41, no. 1, pp. 98–106. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0048> (In English)
- Kulak, M., Dyomin, A., Komissarov, A. et al. (2018) New pericentromeric repeat identified in the genome of *Japanese quail*. *Comparative Cytogenetics*, vol. 12, no. 3, pp. 337–338. <https://doi.org/10.3897/CompCytogen.v12i3.27748> (In English)
- Lawal, R. A., Al-Atiyat, R. M., Aljumaah, R. S. et al. (2018) Whole-genome resequencing of red junglefowl and indigenous village chicken reveal new insights on the genome dynamics of the species. *Frontiers in Genetics*, vol. 9, article 264. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00264> (In English)

- Li, J., Wang, X., Leung, F. C. (2007) The intragenomic polymorphism of a partially inverted repeat (PIR) in *Gallus gallus domesticus*, potential role of inverted repeats in satellite DNAs evolution. *Gene*, vol. 387, no. 1–2, pp. 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2006.08.033> (In English)
- Liangouzov, I. A., Derjusheva, S. E., Saifitdinova, A. F. et al. (2002) Monomers of a satellite DNA sequence of chaffinch (*Fringilla coelebs* L., Aves: Passeriformes) contain short clusters of the TTAGGG repeat. *Russian Journal of Genetics*, vol. 38, no. 12, pp. 1359–1364. <https://doi.org/10.1023/A:1021679520236> (In English)
- Liu, G. E., Jiang, L., Tian, F. et al. (2009) Calibration of mutation rates reveals diverse subfamily structure of galliform CR₁ repeats. *Genome Biology and Evolution*, vol. 1, pp. 119–130. <https://doi.org/10.1093/gbe/evp014> (In English)
- Lobanenkov, V. V., Nicolas, R. H., Adler, V. V. et al. (1990) A novel sequence-specific DNA binding protein which interacts with three regularly spaced direct repeats of the CCCTC-motif in the 5'-flanking sequence of the chicken c-myc gene. *Oncogene*, vol. 5, no. 12, pp. 1743–1753. PMID: 2284094 (In English)
- Madsen, C. S., de Kloet, D. H., Brooks, J. E. et al. (1992) Highly Repeated DNA sequences in birds: The structure and evolution of an abundant, tandemly repeated 190-bp DNA fragment in parrots. *Genomics*, vol. 14, no. 2, pp. 462–469. [https://doi.org/10.1016/s0888-7543\(05\)80242-3](https://doi.org/10.1016/s0888-7543(05)80242-3) (In English)
- Maroteaux, L., Heilig, R., Dupret, D. et al. (1983) Repetitive satellite-like sequences are present within or upstream from 3 avian protein-coding genes. *Nucleic Acids Research*, vol. 11, no. 5, pp. 1227–1243. <https://doi.org/10.1093/nar/11.5.1227> (In English)
- Masumoto, H., Masukata, H., Muro, Y. et al. (1989) A human centromere antigen (CENP-B) interacts with a short specific sequence in alphoid DNA, a human centromeric satellite. *Journal of Cell Biology*, vol. 109, no. 5, pp. 1963–1973. <https://doi.org/10.1083/jcb.109.5.1963> (In English)
- Matzke, M. A., Varga, F., Berger, H. et al. (1990) A 41–42 bp tandemly repeated sequence isolated from nuclear envelopes of chicken erythrocytes is located predominantly on microchromosomes. *Chromosoma*, vol. 99, no. 2, pp. 131–137. <https://doi.org/10.1007/bf01735329> (In English)
- Matzke, A. J. M., Varga, F., Gruendler, P. et al. (1992) Characterization of a new repetitive sequence that is enriched on microchromosomes of turkey. *Chromosoma*, vol. 102, no. 1, pp. 9–14. <https://doi.org/10.1007/BF00352284> (In English)
- McFarlane, R. J., Humphrey, T. C. (2010) A role for recombination in centromere function. *Trends in Genetics*, vol. 26, no. 5, pp. 209–213. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.02.005> (In English)
- Melters, D. P., Bradnam, K. R., Young, H. A. et al. (2013) Comparative analysis of tandem repeats from hundreds of species reveals unique insights into centromere evolution. *Genome Biology*, vol. 14, no. 1, article R10. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-1-r10> (In English)
- Meyne, J., Ratliff, R. L., Moyzis, R. K. (1989) Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 86, no. 18, pp. 7049–7053. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.18.7049> (In English)
- Morris, K. M., Hindle, M. M., Boitard, S. et al. (2020) The quail genome: Insights into social behaviour, seasonal biology and infectious disease response. *BMC Biology*, vol. 18, no. 1, article 14. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-0743-4> (In English)
- Mou, C., Pitel, F., Gourichon, D. (2011) Cryptic patterning of avian skin confers a developmental facility for loss of neck feathering. *PLOS Biology*, vol. 9, no. 3, article e1001028. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001028> (In English)
- Müller, S., Almouzni, G. (2017) Chromatin dynamics during the cell cycle. *Nature Reviews Genetics*, vol. 18, no. 3, pp. 192–208. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.157> (In English)
- Nakamura, D., Tiersch, T. R., Douglass, M. et al. (1990) Rapid identification of sex in birds by flow cytometry. *Cytogenetics and Cell Genetics*, vol. 53, no. 4, pp. 201–205. <https://doi.org/10.1159/000132930> (In English)
- Nanda, I., Schmid, M. (1994) Localization of the telomeric (TTAGGG)_n sequence in chicken (*Gallus Domesticus*) chromosomes. *Cytogenetics and Cell Genetics*, vol. 65, no. 3, pp. 190–193. <https://doi.org/10.1159/000133630> (In English)
- Ng, R., Ness, J., Carbon, J. (1986) Structural studies on centromeres in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Basic Life Sciences*, vol. 40, pp. 479–492. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5251-8_36 (In English)
- O'Meally, D., Patel, H. R., Stiglec, R. et al. (2010) Non-homologous sex chromosomes of birds and snakes share repetitive sequences. *Chromosome Research*, vol. 18, no. 7, pp. 787–800. <https://doi.org/10.1007/s10577-010-9152-9> (In English)
- Peng, J. C., Karpen, G. H. (2008) Epigenetic regulation of heterochromatic DNA stability. *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 18, no. 2, pp. 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.01.021> (In English)
- Piégu, B., Arensburger, P., Beauclair, L. et al. (2020) Variations in genome size between wild and domesticated lineages of fowls belonging to the *Gallus gallus* species. *Genomics*, vol. 112, no. 2, pp. 1660–1673. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.10.004> (In English)
- Podgornaya, O. I., Ostromyshenskii, D. I., Erukashvily, N. I. (2018) Who needs this junk, or genomic dark matter. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 83, no. 4, pp. 450–466. <https://doi.org/10.1134/S0006297918040156> (In English)

- Probst, A. V., Okamoto, I., Casanova, M. et al. (2010) A strand-specific burst in transcription of pericentric satellites is required for chromocenter formation and early mouse development. *Developmental Cell*, vol. 19, no. 4, pp. 625–638. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.09.002> (In English)
- Riethman, H., Ambrosini, A., Paul, S. (2005) Human subtelomere structure and variation. *Chromosome Research*, vol. 13, no. 5, pp. 505–515. <https://doi.org/10.1007/s10577-005-0998-1> (In English)
- Rodionov, A. V. (1996) Micro versus macro: A review of structure and functions of avian micro- and macrochromosomes. *Russian Journal of Genetics*, vol. 32, no. 5, pp. 517–527. (In English)
- Sadeghi, L., Siggins, L., Svensson, J. P. et al. (2014) Centromeric histone H2B monoubiquitination promotes noncoding transcription and chromatin integrity. *Nature Structural and Molecular Biology*, vol. 21, no. 3, pp. 236–243. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2776> (In English)
- Saifitdinova, A., Derjusheva, S., Krasikova, A. et al. (2003) Lampbrush chromosomes of the chaffinch (*Fringilla coelebs* L.). *Chromosome Research*, vol. 11, no. 2, pp. 99–113. <https://doi.org/10.1023/A:1022859713777> (In English)
- Saifitdinova, A. F., Derjusheva, S. E., Malykh, A. G. et al. (2001) Centromeric tandem repeat from the chaffinch genome: Isolation and molecular characterization. *Genome*, vol. 44, no. 1, pp. 96–103. <https://doi.org/10.1139/gen-44-1-96> (In English)
- Saifitdinova, A. F., Galkina, S. A., Koshel, E. I., Gaginskaya, E. R. (2016) Rol' povtoryayushchikhsya posledovatel'nostej v evolyutsii polovykh khromosom u ptits [The role of repetitive sequences in the evolution of sex chromosomes in birds]. *Tsitologiya*, vol. 58, no. 5, pp. 393–398. (In Russian)
- Saifitdinova, A., Galkina, S., Kulak, M. et al. (2019) Nucleolus organizers transposition in the genome of Japanese quail. *Molecular Cytogenetics*, vol. 12, no. 30, pp. 63. (In English)
- Saifitdinova, A. F., Timofejeva, L. P., Zhurov, V. G., Gaginskaya, E. R. (2000) A highly repeated FCP centromeric sequence from chaffinch (*Fringilla coelebs*) genome is revealed within interchromosomal connectives during. *Tsitologiya*, vol. 42, no. 6, pp. 588–593. PMID: [10953865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953865/) (In English)
- Saitoh, Y., Mizuno, S. (1992) Distribution of XhoI and EcoRI family repetitive DNA-sequences into separate domains in the chicken W-chromosome. *Chromosoma*, vol. 101, no. 8, pp. 474–477. <https://doi.org/10.1007/bf00352469> (In English)
- Saitoh, Y., Saitoh, H., Ohtomo, K. et al. (1991) Occupancy of the majority of DNA in the chicken W chromosome by bent-repetitive sequences. *Chromosoma*, vol. 101, no. 1, pp. 32–40. <https://doi.org/10.1007/BF00360684> (In English)
- Schalch, T., Steiner, F. A. (2017) Structure of centromere chromatin: from nucleosome to chromosomal architecture. *Chromosoma*, vol. 126, no. 4, pp. 443–455. <https://doi.org/10.1007/s00412-016-0620-7> (In English)
- Schmid, M., Loser, C., Schmidtke, J. et al. (1982) Evolutionary conservation of a common pattern of activity of nucleolus organizers during spermatogenesis in vertebrates. *Chromosoma*, vol. 86, no. 2, pp. 149–179. <https://doi.org/10.1007/bf00288674> (In English)
- Seol, D., Ko, B. J., Kim, B. et al. (2019) Identification of copy number variation in domestic chicken using whole-genome sequencing reveals evidence of selection in the genome. *Animals*, vol. 9, no. 10, article 809. <https://doi.org/10.3390/ani9100809> (In English)
- Shang, W.-H., Hori, T., Toyoda, A. et al. (2010) Chickens possess centromeres with both extended tandem repeats and short non-tandem-repetitive sequences. *Genome Research*, vol. 20, no. 9, pp. 1219–1228. <https://doi.org/10.1101/gr.106245.110> (In English)
- Shang, W.-H., Hori, T., Westhorpe, F. G. et al. (2016) Acetylation of histone H4 lysine 5 and 12 is required for CENP-A deposition into centromeres. *Nature Communications*, vol. 7, article 13465. <https://doi.org/10.1038/ncomms13465> (In English)
- Shinomiya, A., Kayashima, Y., Kinoshita, K. et al. (2012) Gene duplication of endothelin 3 is closely correlated with the hyperpigmentation of the internal organs (fibromelanosis) in silky chickens. *Genetics*, vol. 190, no. 2, pp. 627–638. <https://doi.org/10.1534/genetics.111.136705> (In English)
- Skinner, B. M., al Mutery, A., Smith, D. et al. (2014) Global patterns of apparent copy number variation in birds revealed by cross-species comparative genomic hybridization. *Chromosome Research*, vol. 22, no. 1, pp. 59–70. <https://doi.org/10.1007/s10577-014-9405-0> (In English)
- Solovei, I., Gaginskaya, E., Macgregor, H. C. (1994) The arrangement and transcription of telomere DNA sequences at the ends of lampbrush chromosomes of birds. *Chromosome Research*, vol. 2, no. 6, pp. 460–470. <https://doi.org/10.1007/bf01552869> (In English)
- Solovei, I., Joffe, B. I., Gaginskaya, E. R. et al. (1996) Transcription of lampbrush chromosomes of a centromerically localized highly repeated DNA in pigeon (*Columba*) relates to sequence arrangement. *Chromosome Research*, vol. 4, no. 8, pp. 588–603. <https://doi.org/10.1007/bf02261722> (In English)
- Sullivan, B. A., Karpen, G. H. (2004) Centromeric chromatin exhibits a histone modification pattern that is distinct from both euchromatin and heterochromatin. *Nature Structural and Molecular Biology*, vol. 11, no. 11, pp. 1076–1083. <https://doi.org/10.1038/nsmb845> (In English)

- Takki, O., Komissarov, A., Kulak, M. et al. (2022) Identification of centromere-specific repeats in the zebra finch genome. *Cytogenetic and Genome Research*, vol. 162, pp. 55–63. <https://www.doi.org/10.1159/000521716> (In English)
- Talbert, P. B., Henikoff, S. (2010) Centromeres convert but don't cross. *PLOS Biology*, vol. 8, no. 3, article e1000326. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000326> (In English)
- Tanaka, K., Suzuki, T., Nojiri, T. et al. (2000) Characterization and chromosomal distribution of a novel satellite DNA sequence of Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *Journal of Heredity*, vol. 91, no. 5, pp. 412–415. <https://doi.org/10.1093/jhered/91.5.412> (In English)
- Teranishi, M., Shimada, Y., Hori, T. et al. (2001) Transcripts of the MHM region of the chicken Z chromosome accumulate as non-coding RNA in the nucleus of female cells adjacent to the DMRT locus. *Chromosome Research*, vol. 9, no. 2, pp. 147–165. <https://doi.org/10.1023/A:1009235120741> (In English)
- Torgasheva, A. A., Malinovskaya, L. P., Zadesenets, K. S. et al. (2019) Germline-restricted chromosome (GRC) is widespread among songbirds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 116, no. 24, pp. 11845–11850. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817373116> (In English)
- Treplin, S., Tiedemann, R. (2007) Specific chicken repeat 1 (CR1) retrotransposon insertion suggests phylogenetic affinity of rockfowls (genus *Picathartes*) to crows and ravens (*Corvidae*). *Molecular Phylogenetics and Evolution*, vol. 43, no. 1, pp. 328–337. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2006.10.020> (In English)
- Uno, Y., Nishida, C., Hata, A. et al. (2019) Molecular cytogenetic characterization of repetitive sequences comprising centromeric heterochromatin in three Anseriformes species. *PLOS One*, vol. 14, no. 3, article e0214028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214028> (In English)
- Vaquero-Sedas, M. I., Vega-Palas, M. A. (2011) On the chromatin structure of eukaryotic telomeres. *Epigenetics*, vol. 6, no. 9, pp. 1055–1058. <https://doi.org/10.4161/epi.6.9.16845> (In English)
- Wallen, M. J., Keinainen, R. A., Kulomaa, M. S. (1996) Two chicken repeat one (CR1) elements lacking a silencer-like region upstream of the chicken avidin-related genes *Avr4* and *Avr5*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Gene Structure and Expression*, vol. 1308, no. 3, pp. 193–196. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(96\)00119-4](https://doi.org/10.1016/0167-4781(96)00119-4) (In English)
- Wallis, J. W., Aerts, J., Groenen, A. M. et al. (2004) A physical map of the chicken genome. *Nature*, vol. 432, no. 7018, pp. 793–800. <https://doi.org/10.1038/nature03030> (In English)
- Wang, S., Zakian, V. (1990) Telomere telomere recombination provides an express pathway for telomere acquisition. *Nature*, vol. 345, no. 6274, pp. 456–458. <https://doi.org/10.1038/345456a0> (In English)
- Wang, X., Byers, S. (2014) Copy number variation in chickens: A review and future prospects. *Microarrays*, vol. 3, no. 1, pp. 24–38. <https://doi.org/10.3390/microarrays3010024> (In English)
- Wang, X., Li, J., Leung, F. C. (2002) Partially inverted tandem repeat isolated from pericentric region of chicken chromosome 8. *Chromosome Research*, vol. 10, no. 1, pp. 73–82. <https://doi.org/10.1023/a:1014226412339> (In English)
- Warburton, P. E., Haaf, T., Gosden, J. et al. (1996) Characterization of a chromosome-specific chimpanzee alpha satellite subset: evolutionary relationship to subsets on human chromosomes. *Genomics*, vol. 33, no. 2, pp. 220–228. <https://doi.org/10.1006/geno.1996.0187> (In English)
- Warren, W. C., Hillier, L. W., Tomlinson, C. et al. (2017) A new chicken genome assembly provides insight into avian genome structure. *G3. Genes. Genomes. Genetics*, vol. 7, no. 1, pp. 109–117. <https://doi.org/10.1534/g3.116.035923> (In English)
- Watanabe, M., Nikaido, M., Tsuda, T. T. et al. (2006) The rise and fall of the CR1 subfamily in the lineage leading to penguins. *Gene*, vol. 365, pp. 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.09.042> (In English)
- Weiler, K., Wakimoto, B. (1995) Heterochromatin and gene expression in *Drosophila*. *Annual Review of Genetics*, vol. 29, no. 1, pp. 577–605. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.29.120195.003045> (In English)
- Weissensteiner, M. H., Suh, A. (2019) Repetitive DNA: The dark matter of avian genomics. In: R. Kraus (ed.). *Avian genomics in ecology and evolution*. Cham: Springer Publ., pp. 93–150. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16477-5_5 (In English)
- Wicker, T., Robertson, J. S., Schulze, S. R. et al. (2005) The repetitive landscape of the chicken genome. *Genome Research*, vol. 15, no. 1, pp. 126–136. <https://doi.org/10.1101/gr.2438005> (In English)
- Wicker, T., Sabot, F., Hua-Van, A. et al. (2007) A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nature Reviews Genetics*, vol. 8, no. 12, pp. 973–982. <https://doi.org/10.1038/nrg2165> (In English)
- Wright, D., Boije, H., Meadows, J. R. S. et al. (2009) Copy number variation in intron 1 of *SOX5* causes the pea-comb phenotype in chickens. *PLOS Genetics*, vol. 5, no. 6, article e1000512. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000512> (In English)
- Yamada, K., Nishida-Umehara, C., Ishijima, J. et al. (2006) A novel family of repetitive DNA sequences amplified site-specifically on the W chromosomes in Neognathous birds. *Chromosome Research*, vol. 14, no. 6, pp. 613–627. <https://doi.org/10.1007/s10577-006-1071-4> (In English)
- Yamada, K., Nishida-Umehara, C., Matsuda, Y. (2004) A new family of satellite DNA sequences as a major component of centromeric heterochromatin in owls (*Strigiformes*). *Chromosoma*, vol. 112, no. 6, pp. 277–287. <https://doi.org/10.1007/s00412-003-0267-z> (In English)

- Yamada, K., Shibusawa, M., Tsudzuki, M. et al. (2002) Molecular cloning and characterization of novel centromeric repetitive DNA sequences in the blue-breasted quail (*Coturnix chinensis*, Galliformes). *Cytogenetic Genome Research*, vol. 98, no. 4, pp. 255–261. <https://doi.org/10.1159/000071044> (In English)
- Yi, Q., Chen, Q., Liang, C. et al. (2018) HP₁ links centromeric heterochromatin to centromere cohesion in mammals. *EMBO Reports*, vol. 19, no. 4, article e45484. <https://doi.org/10.15252/embr.201745484> (In English)
- Zhang, G., Jarvis, E. D., Gilbert, M. T. P. (2014a) A flock of genomes. *Science*, vol. 346, no. 6215, pp. 1308–1309. <https://doi.org/10.1126/science.346.6215.1308> (In English)
- Zhang, G., Li, C., Li, Q. et al. (2014b) Comparative genomics reveals insights into avian genome evolution and adaptation. *Science*, vol. 346, no. 6215, pp. 1311–1320. <https://doi.org/10.1126/science.1251385>
- Zopl, D., Dineva, B., Betz, H. et al. (1990) Isolation of the chicken middle-molecular weight neurofilament (NF-M) gene and characterization of its promoter. *Nucleic Acids Research*, vol. 18, no. 3, pp. 521–529. <https://doi.org/10.1093/nar/18.3.521> (In English)



Check for updates

Обзоры

УДК 612.062+615.2+615.3

EDN JRECUA

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-204-220>

Физиологические и клинические эффекты синтетического аналога АКТГ₄₋₁₀ семакса и его механизмы действия

С. Е. Жуйкова^{✉1, 2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 12-я линия В.О., д. 13, лит. А

Сведения об авторе

Светлана Евгеньевна Жуйкова, SPIN-код: [6982-1601](#), Scopus AuthorID: [6602912010](#), ORCID: [0000-0002-6095-0214](#), e-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

Для цитирования: Жуйкова, С. Е. (2022) Физиологические и клинические эффекты синтетического аналога АКТГ₄₋₁₀ семакса и его механизмы действия. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 204–220.

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-204-220> EDN JRECUA

Получена 10 апреля 2022; прошла рецензирование 24 июня 2022; принята 25 июня 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © С. Е. Жуйкова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, МЕНФРРР) — синтетический аналог аденокортикотропного гормона 4–10 (АКТГ₄₋₁₀, Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly, МЕНФРВГ), обладающий более высокой устойчивостью к действию протеаз, чем его природный аналог. В клинической практике этот пептид применяют в качестве ноотропного и нейропротекторного средства в основном для профилактики и коррекции последствий нарушения мозгового кровообращения. В экспериментах на животных обнаружены позитивные эффекты этого пептида на состояние не только мозга, но и желудка, кишечника, поджелудочной железы, сердца и печени в различных экспериментальных моделях патологии этих органов. Механизмы действия семакса все еще находятся на стадии изучения. Показано, что семакс существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с процессами иммунного ответа, воспаления, репарации ДНК, нейротрансмиссии, функционирования сосудистой системы, регуляции содержания кальция и нейротрофических факторов в клетках и др. Направленность этих эффектов противодействует нарушению работы генов, которое вызвано такими патологическими факторами, как стресс и ишемия. При деградации семакса в организме могут образовываться фрагменты, обладающие собственной биологической активностью, что может расширить регуляторный потенциал исходной молекулы. Целью настоящего обзора является анализ экспериментальных данных об эффектах и возможных механизмах действия семакса, в том числе выходящих за рамки его традиционного применения в медицинской практике.

Ключевые слова: семакс, пролил-глицил-пролин, ноотропы, нейропротекторы, гастропротективные эффекты, нейротрофические факторы

Physiological effects of Semax, a synthetic analogue of ACTH₄₋₁₀: Experience and prospects for applications

S. E. Zhuikova ^{1, 2}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work, 13A 12th Line of Vasilevsky island, Saint Petersburg 199178, Russia

Author

Svetlana E. Zhuikova, SPIN: [6982-1601](#), Scopus AuthorID: [6602912010](#), ORCID: [0000-0002-6095-0214](#), e-mail: sveta-zh2005@yandex.ru

For citation: Zhuikova, S. E. (2022) Physiological effects of Semax, a synthetic analogue of ACTH₄₋₁₀: Experience and prospects for application. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 204–220. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-204-220> EDN JRECUA

Received 10 April 2021; reviewed 24 June 2022; accepted 25 June 2022.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © S. E. Zhuikova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, MEHFPGP) is a synthetic analog of adrenocorticotrophic hormone 4–10 (ACTH₄₋₁₀, Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly, MEHFRWG). Semax is more resistant to proteases than its natural counterpart. In clinical practice, this peptide is used as a nootropic and neuroprotective agent, mainly for the prevention and correction of the consequences of cerebrovascular accidents. In animal experiments with different experimental models of pathology, Semax had a positive effect not only on the brain, but also on the stomach, intestines, pancreas, heart and liver. The mechanisms of its action are still under study. Semax was shown to have a significant impact on the expression of genes associated with the immune response, inflammation, DNA repair, neurotransmission, the functioning of the vascular system, the regulation of calcium and neurotrophic factors in cells, etc. The peptide counteracts the disruption of gene expression caused by such pathological factors as stress and ischemia. As Semax degrades in the body, it can form biologically active fragments. This may significantly expand the regulatory potential of the original molecule. The purpose of this review is to analyse experimental data on the effects and possible mechanisms of action of Semax, including those that go beyond its traditional use in medical practice.

Keywords: Semax, prolyl-glycyl-proline, nootropics, neuroprotectors, gastroprotective effects, neurotrophic factors

Введение

В последнее время большое количество научных исследований направлено на изучение эффектов и механизмов действия природных и искусственно синтезированных регуляторных пептидов. Этот интерес связан в первую очередь с их низкой токсичностью и тем, что они принимают участие в контроле большинства физиологических процессов, происходящих в организме. При этом каждый пептид может регулировать несколько биохимических и физиологических систем, и наоборот, каждая функция может контролироваться множеством пептидов (Хавинсон 2020; Koroleva, Ashmarin 2002).

Одним из главных препятствий на пути применения регуляторных пептидов в качестве лекарственных веществ является их относительно быстрый распад в тканях и жидкостях организма. К настоящему времени предложен ряд модификаций, которые делают молекулы

пептидов более устойчивыми к деградации по сравнению со своими природными прототипами без потери их исходной биологической активности (Сломинский, Шадрин 2018). В исследованиях российских ученых, направленных на получение стабильных аналогов регуляторных пептидов из семейства меланокортинов, была использована устойчивая к протеолизу аминокислотная последовательность пролил-глицил-пролин (PGP). Замена трех аминокислот С-конца фрагмента АКТГ₄₋₁₀ (MEHFRWG) на PGP сохранила эффекты исходного пептида и увеличила время жизни в организме с нескольких минут до нескольких часов, что позволило создать препарат семакс (MEHFPGP), который был введен в клиническую практику как нейропротекторное и ноотропное средство (Алексеева и др. 1999; Ашмарин и др. 1997; Мясоедова и др. 1999).

В экспериментах на животных семакс увеличивает устойчивость к различным неблагоприятным

ятным условиям не только мозга, но и многих висцеральных органов. Список возможных биологических мишеней действия семакса постоянно расширяется. Целью настоящего обзора является анализ ряда данных об эффектах и механизмах действия семакса, в том числе выходящих за рамки его традиционного применения в медицинской практике.

Нейропротекторные и психотропные свойства семакса

Созданию семакса предшествовало обнаружение нейропротекторных и психотропных свойств у пептидов семейства меланокортинов. Меланокортины — пептидные гормоны, образованные из общего предшественника, молекулы проопиомеланокортина. К ним относится группа меланоцитостимулирующих гормонов (α -, β - и γ -МСГ) и адренокортикотропный гормон (АКТГ). АКТГ, α - и β -МСГ имеют общую N-концевую последовательность аминокислот — MЕНFRWG, которая соответствует фрагменту АКТГ_{4–10}. Было показано, что именно она является основной детерминантой биологической активности меланокортинов, связанной с их способностью влиять на обучение, мотивацию, концентрацию внимания, социальное поведение и проявлять нейропротекторные свойства в моделях экспериментальной ишемии (Bohus 1979; de Wied 1977).

Будучи синтетическим производным природных меланокортинов, семакс сохранил психотропные и нейропротекторные свойства АКТГ/МСГ. Это продемонстрировано как в культурах клеток, так и в опытах *in vivo*. Семакс повышает выживаемость культивируемых нейронов в условиях действия перекиси водорода (Novosadova et al. 2019) и глутаматной токсичности (Storozhevyykh et al. 2007). Он снижает неврологический дефицит и повышает выживаемость у грызунов с ишемией головного мозга (Ашмарин и др. 1997), обладает выраженным антигипоксическим эффектом в условиях острой гипобарической гипоксии (Яснецов, Воронина 2010).

Чаще всего в опытах на животных используют дозы пептида 50 и 100 мкг/кг (внутрибрюшинно и интраназально), при лечении человека — от 200 до 20 000 мкг/сутки (интраназально) в зависимости от тяжести нарушений. Поэтому далее дозы будут указаны в том случае, когда они будут отличаться от вышеперечисленных.

Нейропротекторные и антигипоксические свойства семакса могут лежать в основе его способности препятствовать нарушению памя-

ти, внимания, поведения, обучения, которые наблюдаются во многих стрессогенных ситуациях. Известно, что семакс благоприятно влияет на способность животных к обучению после иммобилизационного (Vyunova et al. 2019) и неконтролируемого (Levitskaya et al. 2011) стресса и в условиях, вызывающих страх (Glazova et al. 2021). Он улучшает память в различных моделях вызова амнезии (Ашмарин и др. 1997; Яснецов, Воронина 2010). Анксиолитическое действие семакса зависит от модели, с помощью которой было вызвано нарушение поведения. Пептид нормализует поведение у крыс при введении холецистокинина (Levitskaya et al. 2010), в условиях, провоцирующих реакцию страха (Glazova et al. 2021), и в тесте принудительного плавания (Levitskaya et al. 2011), но не влияет на уровень тревожности в модели выученной беспомощности (Levitskaya et al. 2011) и тревогу, вызванную часовым иммобилизационным стрессом (Vyunova et al. 2019).

Для использования в медицинской практике семакс зарегистрирован только в Российской Федерации и выпускается в виде назальных капель «Семакс 0,1%» и «Семакс 1%» («Пептоген», Россия). Концентрированный раствор назначают преимущественно при инсультах, 0,1% раствор применяется для профилактики и лечения более легких нарушений мозгового кровообращения и в качестве ноотропного средства у здоровых людей. Применение семакса в комплексной терапии острого ишемического инсульта приводит к более быстрому восстановлению нарушенных неврологических функций, особенно двигательных (Гусев и др. 2018; Мясоедова и др. 1999). Применение пептида при цереброваскулярной недостаточности уменьшает частоту проявления таких клинических симптомов, как головные боли и головокружение, и снижает риск развития инсульта и транзиторных ишемических атак в течение заболевания (Гусев и др. 2005). Семакс применяют для лечения мнестических расстройств в отдаленном периоде постгипоксической энцефалопатии (Алексеева и др. 1999) и для ускорения выздоровления после черепно-мозговых травм (Indharty 2013). Он благоприятно влияет на интенсивность и скорость выздоровления и улучшает зрительные функции при глаукоме (Курешева и др. 2001) и заболеваниях зрительного нерва различного патогенеза (Полунин и др. 2000).

Хотя первоначально разработка семакса была связана с задачей поиска ноотропных препаратов для повышения адаптационных возможностей организма здорового человека в стрес-

сорных ситуациях, в этом качестве пептид сейчас, по-видимому, практически не используется. Есть только единичные работы, в которых показано благотворное действие семакса на операторскую деятельность в опытах на людях-добровольцах (Kaplan et al. 1996).

Влияние на висцеральные системы организма

Известно, что меланокортины оказывают защитное действие при ишемии не только мозга, но и других органов (Giuliani et al. 2012), что позволяет предположить у семакса гораздо более широкий спектр влияния на организм, чем только ноотропный и нейропротекторный эффекты. К настоящему времени обнаружены благоприятные эффекты этого пептида на желудок, кишечник, поджелудочную железу, сердце, печень, обмен веществ в различных патологических моделях на животных.

Семакс обладает ярко выраженным защитным эффектом по отношению к слизистой оболочке желудка крыс при действии этанола, индометацина, стресса, вызванного иммобилизацией животных в холодной воде (Жуйкова и др. 2003b; Zhuykova et al. 2000; 2002). Он также ускоряет заживление язв, вызванных аппликацией на серозную оболочку желудка концентрированной уксусной кислоты (Жуйкова и др. 2003a).

Механизмы гастропротективного действия семакса носят комплексный характер. Они связаны с уменьшением повреждающих факторов (базальной и стимулированной секреции кислоты и пепсина) (Жуйкова и др. 2003b), уменьшением воспаления в зоне повреждений слизистой оболочки желудка, стабилизацией тучных клеток (Жуйкова и др. 2003a) при одновременном активирующем действии на такие защитные компоненты слизистой оболочки желудка, как базальная секреция бикарбонатов (Жуйкова и др. 2003b), кровотоков (Zhuykova et al. 2002), скорость регенерации тканей в области язвенного дефекта (Жуйкова и др. 2003a). Определенную положительную роль в условиях нарушения кровообращения в желудке, которое наблюдается при действии многих язвеногенных факторов (Жуйкова, Самонина 2002), может играть выраженная антикоагулянтная, фибринолитическая и антитромбоцитарная активность семакса (Cherkasova et al. 2001; Grigorjeva, Lyarina 2010).

Данные о гастропротективном эффекте семакса, полученные в опытах на крысах, послужили основанием для апробации семакса в качестве противоязвенного препарата у людей.

Было показано, что добавление семакса к стандартной схеме лечения (омепразол, де-нол, солкосерил) значительно ускоряло рубцевание длительно незаживающих язв желудка у человека (Ivanikov et al. 2002).

Показано благотворное влияние семакса и на состояние толстого кишечника крыс, подвергшихся иммобилизационному стрессу. Внутривентриальное введение пептида за 15 минут до иммобилизации (5, 50, 150 мкг/кг) купировало стресс-индуцированные патоморфологические изменения, такие как увеличение функциональной активности и количества тучных клеток, признаки атрофии и воспалительной реакции в стенке толстой кишки (Svishcheva et al. 2021). Стрессорное воздействие также снижало количество облигатных бактерий в микробиоте толстой кишки, но увеличивало содержание условно-патогенных микроорганизмов. Семакс предотвращал эти стресс-индуцированные изменения (Svishcheva et al. 2020).

Похожая схема применения семакса положительно влияла на морфофункциональное состояние печени при иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессе. Пептид снижал стресс-индуцированный цитолиз гепатоцитов, активировал репаративные процессы в паренхиме печени за счет усиленного синтеза белка и нормализовал сывороточную активность аланинаминотрансферазы (Ivanov et al. 2017) и аспарагинаминотрансферазы (Бобынцев и др. 2015b). Семакс оказывал антиоксидантное действие на гепатоциты только в условиях хронического, но не острого стресса (Бобынцев и др. 2015a). Влияние пептида на перекисное окисление липидов в печени было неоднозначно и зависело от дозы препарата. Пептид в дозах 50 и 450 мкг/кг нормализовал повышение уровня малонового диальдегида (маркера уровня перекисного окисления жиров и оксидативного стресса) в гомогенате печени, вызванное стрессом. Напротив, в дозах 5 и 150 мкг/кг семакс его достоверно повышал (Бобынцев и др. 2015b).

Семакс благоприятно влиял на ультраструктурные изменения в поджелудочной железе крыс с острым панкреатитом: однократное введение семакса в проток поджелудочной железы крыс с экспериментальной моделью острого панкреатита предотвращало усиленный некроз ацинарных тканей и тормозило гнойное воспаление поджелудочной железы. Пептид вызывал склероз и атрофию некротизированных долек, тем самым сохраняя большие участки поджелудочной железы неповрежденными (Иванов 2000).

В модели ишемического инфаркта у крыс введение семакса после перевязки коронарной

артерии (150 мкг/кг) приводило к уменьшению апоптической гибели клеток миокарда через 72 часа после операции (Бердалин и др. 2011). Через 28 дней с начала развития инфаркта семакс не влиял на сократительные функции сердца, но частично предотвращал рост конечно-диастолического давления в левом желудочке, уменьшал гипертрофию кардиомиоцитов и непропорциональный рост сократительного и митохондриального аппарата (Гаврилова и др. 2006). Он также уменьшал рост симпатической иннервации межжелудочковой перегородки, вызванной инфарктом, но не влиял на плотность β 1- и β 2-адренорецепторов (Gavrilova et al. 2017).

Существуют единичные работы, в которых показано, что семакс может влиять на жировой обмен. Введение семакса (200 мкг/кг, 10 дней) уменьшало нарушения липидного обмена у крыс с экспериментальным диабетом: у них снижалось содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, индекс атерогенности и повышалась концентрация липопротеинов высокой плотности (Elagina et al. 2020). Аналогичный эффект оказывало и включение семакса в комплексное лечение больных псориазом, осложненным метаболическим синдромом (Донцова 2015).

Механизмы действия семакса

Первые исследователи семакса констатировали, что пептид не проявляет гормональную активность (Ашмарин и др. 1997). Тем не менее на сегодняшний день существует несколько работ, которые свидетельствуют о том, что введение семакса, не влияя на базальный уровень кортикостерона, способно изменить активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГКС) у крыс в условиях стресса. Косвенное подтверждение этому было получено при изучении реакции животных на хронический непредсказуемый стресс. Шесть недель стресса приводили к увеличению относительной массы надпочечников, что опосредованно свидетельствует о гиперактивации системы ГГКС. Введение семакса предотвращало этот эффект стресса (Yatsenko et al. 2013).

Прямые доказательства влияния семакса на уровень кортикостерона были получены для широкого диапазона концентраций пептида (5, 50, 150 и 450 мкг/кг, внутривентриально) на модели четырнадцатидневного иммобилизационного стресса. Во всех использованных дозах семакс снижал повышенную концентрацию кортикостерона в сыворотке крови стрессированных крыс на 29–34% (Ворвиль и др. 2021;

Svishcheva et al. 2021). В модели изоляции крысят от матери в ранний постнатальный период семакс ослаблял индуцированные стрессом нарушения в реактивности ГГКС, наблюдаемые в течение первых двух месяцев жизни. Отъем от матери приводил к снижению уровня кортикостерона в ответ на принудительное десятиминутное плавание, тогда как введение семакса устраняло эффект изоляции, доводя уровень кортикостерона до контрольных значений (Volodina et al. 2012).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что мнение о полном отсутствии гормональных эффектов у семакса при проведении дальнейших исследований может быть пересмотрено, и что часть нейрогенных эффектов семакса может быть опосредована изменениями в работе ГГКС. У крыс, подвергшихся хроническому иммобилизационному стрессу, снижение кортикостерона, вызванное введением семакса в дозах 50 и 150 мкг/кг, имело прямую сильную корреляционную связь с уменьшением тревожности в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта (Ворвиль и др. 2021).

Известно, что нейропротекторные, нейрогенные, противовоспалительные эффекты меланокортинов в основном опосредуются рецепторами меланокортина MC1 и MC4 (Giuliani et al. 2017; Mykicky et al. 2016), но прямых доказательств связывания семакса с этими рецепторами нет. Показана только возможность специфического связывания меченного тритием семакса на плазматических мембранах нейронов из различных областей мозга крысы (Vyunova et al. 2019).

Рассматривается возможность влияния семакса на рецепторы других медиаторов в качестве аллостерического модулятора. Существуют косвенные доказательства аллостерического связывания семакса с каннабиноидными, адренергическими и ванилоидными рецепторами (Vyunova et al. 2014). Показано, что семакс увеличивает амплитуду ГАМК-активируемых ионных токов в клетках Пуркиньи мозжечка и снижает амплитуду активируемых глицином хлоридных токов в пирамидных нейронах гиппокампа (Sharonova et al. 2018). Он в широком диапазоне концентраций дозозависимо блокирует связывание меченных тритием гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ацетилхолина на мембранах клеток, полученных из разных участков мозга крысы (гиппокамп, мозжечок, кора, базальные ядра) (Vyunova et al. 2019). Эти данные позволяют предположить, что в основе эффектов семакса может лежать изменение этим

пептидом функциональной активности системы биогенных аминов.

Известно, что моноаминергические системы мозга играют важную роль в регуляции поведения, в том числе в патогенезе депрессии и беспокойства. Препараты, эффективные при лечении депрессии, изменяют прежде всего серотонинергическую и норадренергическую передачу в головном мозге (Khushboo et al. 2022). Введение семакса сопровождается усилением метаболизма серотонина и норадреналина в мозге крыс (Eremin et al. 2005; Glazova et al. 2021). Применение селективного блокатора захвата серотонина флувоксамина в раннем возрасте у крысят провоцирует долгосрочные нарушения, вызывая тревожное поведение, уменьшение способности к обучению, что сопровождается изменением содержания норадреналина, серотонина и его метаболитов в мозге. Введение семакса этим животным восстанавливает уровень серотонина и норадреналина в гиппокампе и полосатом теле, благоприятно влияя на способность к обучению и нормализуя поведение (Glazova et al. 2021).

Ноотропный эффект семакса также может быть связан с повышенным уровнем метаболизма ацетилхолина в мозге. Гибель холинергических нейронов — хорошо известный признак болезни Альцгеймера. Показано, что семакс примерно в 1,5–1,7 раза повышает выживаемость холинергических базальных нейронов переднего мозга *in vitro* и стимулирует в них активность холин-ацетилтрансферазы (Grivennikov et al. 2008).

Семакс не меняет у крыс базальный уровень дофамина и его метаболитов, но усиливает высвобождение дофамина, вызванное D-амфетамином (Eremin et al. 2005). Семакс незначительно, но достоверно повышает уровень дофамина в полосатом теле в модели искусственно вызванной дегенерации дофаминовых нейронов (Kolacheva, Ugrumov 2021), что указывает на его способность увеличивать выживаемость нейронов в этой экспериментальной модели болезни Паркинсона.

Большую роль в регуляции выживания, дифференцировки и поддержания функции нейронов играют нейротрофические факторы (Mocchetti, Wrathall 1995). Экспрессия их генов меняется под действием семакса. В глиальных клетках, полученных из базальных отделов переднего мозга новорожденных крыс, через 30 минут после обработки семаксом *in vitro* уровень мРНК мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышался в восемь раз по сравнению с контролем, а уровень мРНК

фактора роста нервов (NGF) — в пять раз (Shadrina et al. 2001). *In vivo* интраназальное введение семакса в дозах 50 и 250 мкг/кг через 3 часа приводило к увеличению уровня BDNF в гиппокампе, базальных отделах переднего мозга, но не в мозжечке (Dolotov et al. 2006a; 2006b). Влияние на базальную экспрессию генов NGF и BDNF специфично не только для каждого участка мозга, но может изменяться в зависимости от времени после введения пептида (Shadrina et al. 2010).

Активация экспрессии генов компонентов нейротрофиновой системы под действием семакса может способствовать нейропротекции и выживанию нервных клеток после ишемии. Оклюзия сонных артерий приводит к уменьшению в тканях мозга крыс как нейротрофических факторов (NGF, BDNF и нейтрофина-3), так и их рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC и p75), наиболее выраженному в гиппокампе. Введение семакса препятствует этому. Нейрозащитный эффект пептида достаточно длительный: он наблюдался через 12–72 ч после ишемии (Dmitrieva et al. 2008; 2010; Stavchanskii et al. 2011). Увеличение уровня BDNF в крови наблюдалось также при лечении семаксом людей после инсульта и положительно коррелировало с улучшением повседневной активности пациентов по шкале Бартела (Гусев и др. 2018).

Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе действия семакса, на моделях церебральной ишемии и разных видов стресса у крыс показало, что он не только усиливает транскрипцию нейротрофинов и их рецепторов, но и существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с процессами иммунного ответа и воспаления. Противовоспалительная активность семакса была показана на культурах клеток (Uchakina et al. 2006) и при лечении людей в постинсультном периоде (Мясоедова и др. 1999). Половину от общего числа генов, которые проявляют измененную экспрессию, индуцированную семаксом, составляют гены, участвующие в иммунном ответе. В условиях окклюзии мозговых артерий пептид подавляет активность генов, связанных с воспалительными процессами, изменяет экспрессию генов, которые модулируют количество и подвижность иммунных клеток, увеличивает экспрессию генов, кодирующих разные виды хемокинов (Cxcl9, Cxcl10, Ccl7, Ccl2 и др.) и тяжелую цепь иммуноглобулина, усиливает сигнальные пути интерферона и презентации антигена. Все эти эффекты связаны с компенсацией паттернов экспрессии мРНК, нарушенных в условиях ишемии (Filippenkov et al. 2020; Medvedeva et al. 2014;

2017). Семакс также действует как эффективный иммунокорректор, восстанавливающий клеточные и гуморальные реакции иммуногенеза, параметры фагоцитарной активности в условиях социального (Samotrueva et al. 2019) и острого иммобилизационного (Filippenkov et al. 2021) стресса.

Полногеномный анализ показал, что в мозге крыс через 24 часа после введения семакса идентифицируется после ишемии по данным разных авторов от 68 (Medvedeva et al. 2014) до 394 (Filippenkov et al. 2020), после стресса — более чем 1500 (Filippenkov et al. 2021) дифференциально экспрессируемых генов, демонстрирующих более чем полуторакратное изменение активности по сравнению с введением физиологического раствора. Это свидетельствует о том, что механизмы действия семакса намного шире регуляции синтеза нейротрофических факторов и иммунного ответа. Так, ослабление семаксом поведенческих изменений, вызванных острой иммобилизацией, сопровождалось модуляцией экспрессии генов, связанных с образованием белков рибосом, трансляцией РНК, репликацией ДНК, апоптозом, регуляцией синапсов и нейрогенезом (Filippenkov et al. 2021). В подавляющем большинстве случаев семакс повышал уровни экспрессии генов, активность которых снижалась после стресса, и, наоборот, снижал уровни экспрессии генов, активность которых в этих условиях повышалась.

Аналогичная картина наблюдается и при изучении молекулярных механизмов действия семакса при нарушении кровообращения. В условиях ишемии головного мозга у крыс семакс влияет на экспрессию генов, кодирующих белковые продукты, способствующие накоплению внутриклеточного кальция, формированию и функционированию сосудистой системы (развитию и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток, кроветворению и васкулогенезу) (Dmitrieva et al. 2008; Medvedeva et al. 2014). Он активирует гены, кодирующие рибосомные белки (Medvedeva et al. 2017), и гены, связанные с нейротрансмиссией (Filippenkov et al. 2020). Семакс увеличивает содержание в очаге ишемического повреждения мРНК транскрипционного фактора CREB, имеющего нейротрофические эффекты, одновременно подавляя в прилежащих к поврежденной зоне областях коры экспрессию генов матриксной металлопротеиназы 9, N-концевых киназ c-Jun и фактора транскрипции c-Fos, активация которых усиливает воспаление и апоптоз (Sudarkina et al. 2021). В крысиной модели фотохимически индуцированного тромбоза введение семакса

ассоциировалось с сохранением числа нейронов, которое сопровождалось увеличением в префронтальной коре экспрессии коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1 альфа (PGC-1 α), ключевого регулятора ишемической толерантности головного мозга (Shakova et al. 2021).

Недавно продемонстрирована способность семакса предотвращать образование агрегатов белка бета-амилоида, который, как известно, играет ключевую роль в развитии болезни Альцгеймера. Семакс может ингибировать *in vitro* фибриллогенез бета-амилоида сам по себе, но проявляет максимум своих антиагрегационных свойств в присутствии ионов меди. Пептид снижает уровень олигомеров бета-амилоида и предотвращает их взаимодействие с гидрофобным ядром модельной мембраны, защищая ее от разрушения (Sciaccia et al. 2022). Это исследование, наряду с данными о способности семакса защищать от гибели холинергические нейроны (Grivennikov et al. 2008), может стать отправной точкой для оценки семакса как кандидата на роль лекарства против болезни Альцгеймера.

Биологическая активность продуктов биодegradации семакса как часть его физиологических эффектов

Все физиологические процессы регулируются комплексами различных эндогенных соединений, действующих в определенной последовательности и сочетаниях. Для обозначения таких комплексов И. П. Ашмарин с соавторами в 2006 году (Ашмарин и др. 2006) был предложен термин синактон (греч. *syn* — «вместе», лат. *act(io)* — «действие», греч. *on* — «сущее»). Как отмечалось выше, в синактон семакса как ноотропного и нейропротекторного агента могут входить нейротрофические факторы, биогенные амины, некоторые противовоспалительные агенты и др. При этом необходимо учитывать, что при биодegradации регуляторных пептидов в организме могут образовываться фрагменты, обладающие собственной биологической активностью, что значительно расширяет регуляторный потенциал исходной молекулы.

Протеолиз семакса может быть клеточно-специфичным, но в присутствии нейронов дегradация пептида начинается с N-конца и основными метаболитами являются пептиды HFPGP и PGP (Золотарев и др. 2006). Последний, в свою очередь, гидролизует до PG и, в меньшей мере, до GP (Zolotarev et al. 2003).

Физиологические эффекты HFPGP практически не изучены. Известно только, что он, в отличие от семакса, не обладает анальгетической активностью (Иванова и др. 2006). Предполагать собственную биологическую активность у этого пентапептида позволяет обнаружение факта связывания HFPGP с плазматическими мембранами клеток из разных участков мозга. Показано, что так же, как семакс, HFPGP специфически связывается с мембранами клеток гиппокампа и мозжечка, и неспецифически — с мембранами переднего мозга крыс. Сайты связывания семакса и его основного метаболита похожи, но не совпадают полностью. Взаимодействие пептидов с рецепторами довольно сложное и, по всей вероятности, не ограничено привязкой к собственным ортостерическим сайтам. Существует возможность наличия нескольких кооперативных или аллостерических (с другими нейромедиаторами) сайтов связывания пептидов (Vyunova et al. 2014; 2019). Так, специфическое связывание обоих пептидов заметно ингибируется модуляторами каннабиноидных, адренергических и ванилоидных рецепторов. Но так как концентрации ингибиторов, вызывающих заметное снижение специфического связывания HFPGP, были на порядок выше, чем константа диссоциации для его лиганд-рецепторной связи, обнаруженные сайты связывания, скорее всего, относятся к аллостерическим (Vyunova et al. 2014).

Метаболиты семакса PGP, PG, GP достаточно хорошо изучены. Они оказывают собственное влияние на многие физиологические процессы в организме. Для них показано нейро- и гастропротективное, противовоспалительное, гипогликемическое, антиагрегационное, антикоагулянтно-фибринолитическое и хемоаттрактантное действие (Жуйкова 2020).

Многие эффекты семакса и PGP совпадают, но часть из них могут быть противоположными или характерными только для трипептида. Например, в коре головного мозга крыс изменения транскрипции нейтрофинов и их рецепторов у этих пептидов перекрываются только частично: влияние семакса на них избирательное, тогда как влияние PGP в основном неспецифическое (Dmitrieva et al. 2010). В лобной коре крыс после двусторонней окклюзии общей сонной артерии лечение семаксом приводило к снижению уровня мРНК рецепторов нейротрофинов, в то время как лечение PGP увеличивало уровень этих мРНК. При этом в гиппокампе оба пептида действовали одинаково, увеличивая экспрессию генов NGF, BDNF и нейтрофина-3 (Stavchanskii et al. 2011). Введение PGP ослабляет иммунную

активность и подавляет нейротрансмиссию в мозге крыс с очаговой ишемией, тогда как семакс показывает противоположные эффекты (Medvedeva et al. 2017). Антитромботическое действие PGP значительно превосходит таковое у семакса (Cherkasova et al. 2001).

PGP — это единственный из глипролинов, для которого было показано прямое связывание с уже известными рецепторами. В опытах по изучению его противовоспалительного действия было показано, что меченый флуоресцентной меткой PGP может связываться с хемокиновыми рецепторами CXCR2 (Kim et al. 2011).

Попытка определить рецепторы PGP в мозге крыс, показала, что в отличие от семакса и HFPGP, трипептид специфично связывается только с плазматическими мембранами клеток базальных ядер переднего мозга, но не мозжечка и гиппокампа. Это связывание частично ингибируется большими концентрациями эффекторных молекул каннабиноидных, никотиновых и глутаматных NMDA-рецепторов. Это может свидетельствовать как о возможности аллостерического связывания PGP с этими рецепторами, так и о том, что молекулы, структура которых содержит фрагменты, подобные PGP, могут вытеснять этот трипептид с его специфических сайтов связывания (Vyunova et al. 2008).

Заключение

Создание устойчивого к биодеградации аналога АКТГ₄₋₁₀ привело к появлению нового лекарственного препарата семакс, который уже на протяжении многих лет применяется в клинической практике в качестве ноотропного и нейропротекторного агента в основном для профилактики и коррекции последствий нарушения мозгового кровообращения. Позитивные эффекты семакса обусловлены полифункциональным характером физиологических и фармакологических эффектов пептида, которые продолжают изучаться до сих пор и список которых постоянно расширяется. В основе нейропротекторных и нейротрофических эффектов семакса может лежать усиление этим пептидом функциональной активности системы биогенных аминов и увеличение содержания в мозге нейротрофических факторов. Кроме того, пептид существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с процессами иммунного ответа, воспаления, репарации ДНК, нейротрансмиссии, функционирования сосудистой системы, регуляции содержания кальция в клетках и др. Направленность этих эффектов

такова, что они противодействуют нарушению работы генов, которое вызвано такими патологическими факторами, как стресс и ишемия.

Влияние семакса на висцеральные органы изучено гораздо хуже. Показано, что пептид защищает слизистую оболочку желудка от действия различных ulcerогенных факторов. Он предотвращает повреждения печени и толстого кишечника, индуцированные стрессом; уменьшает некроз и воспаление при остром панкреатите; приводит к снижению гибели клеток миокарда при инфаркте; нормализует липидный обмен. Все эти эффекты семакса показаны только в экспериментах на животных, за исключением его противоязвенного действия. Таким образом, терапевтический потенциал семакса далеко не исчерпан, и появляются новые показания для его клинического применения.

При биодegradации семакса в организме могут образовываться фрагменты, обладающие собственной биологической активностью, такие

как HFPGR, PGR, PR, GR. Это может обеспечить увеличение продолжительности физиологического эффекта семакса и расширить спектр его активности за счет эффектов его метаболитов. Семакс и его метаболиты имеют места специфического связывания на мембранах клеток головного мозга, которые похожи по своим характеристикам, но не совпадают полностью. Точная идентификация рецепторов глипролинов требует продолжения исследований в этой области.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Литература

- Алексеева, Г. В., Боттаев, Н. А., Горошкова, В. В. (1999) Применение семакса в отдаленном периоде у больных с постгипоксической патологией мозга. *Анестезиология и реаниматология*, № 1, с. 40–43.
- Ашмарин, И. П., Королева, С. В., Мясоедов, Н. Ф. (2006) Синаптоны — функционально связанные комплексы эндогенных регуляторов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 69, № 5, с. 3–6.
- Ашмарин, И. П., Незавибацько, В. Н., Мясоедов, Н. Ф. и др. (1997) Ноотропный аналог адренкортикотропина 4–10-семакс (15-летний опыт разработки и изучения). *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 47, № 2, с. 420–430.
- Бердалин, А. Б., Гаврилова, С. А., Голубева, А. В. и др. (2011) Влияние семакса на апоптотическую гибель кардиомиоцитов крыс при необратимой ишемии и ишемии-реперфузии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*, т. 19, № 2, с. 13–20. <https://www.doi.org/10.17816/PAVLOVJ201122-2>
- Бобынцев, И. И., Крюков, А. А., Шепелева, О. М., Иванов А. В. (2015а) Влияние пептида АКТГ₄₋₇-ППП на перекисное окисление липидов в печени крыс и активность сывороточных трансаминаз в условиях иммобилизационного стресса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 78, № 8, с. 18–21. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-8-18-21>
- Бобынцев, И. И., Шепелева, О. М., Крюков, А. А. и др. (2015b) Влияние пептида АКТГ₄₋₇-ППП на функциональное состояние гепатоцитов крыс при остром и хроническом эмоционально-болевым стрессе. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 101, № 2, с. 171–179.
- Ворвуль, А. О., Бобынцев, И. И., Свищева, М. В. и др. (2021) Пептид АКТГ₄₋₇-PGR корригирует поведение и уровень кортикостерона у крыс в условиях хронического стресса. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 107, № 11, с. 1359–1371. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813921110108>
- Гаврилова, С. А., Голубева, А. В., Липина, Т. В. и др. (2006) Защитное действие пептида семакса АКТГ₄₋₇-PGR на частоту сердечных сокращений крыс после инфаркта миокарда. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 92, № 11, с. 1305–1321.
- Гусев, Е. И., Мартынов, М. Ю., Костенко, Е. В. и др. (2018) Эффективность семакса при лечении больных на разных стадиях ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 118, № 3, с. 61–68. <https://www.doi.org/10.17116/jnevro20181183261-68>
- Гусев, Е. И., Скворцова, В. И., Чуканова, Е. И. (2005) Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 105, № 2, с. 35–40.
- Донцова, Е. В. (2015) Возможности медикаментозной коррекции нарушений липидного обмена, ассоциированных с метаболическим синдромом, у больных псориазом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 78, № 12, с. 30–33.
- Жуйкова, С. Е. (2020) Глипролины — регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегративная физиология*, т. 1, № 4, с. 303–316. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316>

- Жуйкова, С. Е., Бадмаева, К. Е., Самонина, Г. Е., Плесская, А. Г. (2003а) Семакс и некоторые глипролиновые пептиды ускоряют заживление ацетатных язв у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 4, с. 88–91.
- Жуйкова, С. Е., Самонина, Г. Е. (2002) Гомеостаз слизистой оболочки желудка и кровотока. Сообщение 2. Роль ишемии в нарушении гомеостаза слизистой оболочки желудка. *Успехи физиологических наук*, т. 33, № 1, с. 77–87.
- Жуйкова, С. Е., Хропычева, Р. П., Золотарев, В. А. и др. (2003b) Новые пептидные регуляторы желудочной секреции крыс (амилин, PGP и семакс). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 2, с. 86–90.
- Золотарев, Ю. А., Дадаян, А. К., Долотов, О. В. и др. (2006) Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодеградации *in vivo* и *in vitro*. *Биоорганическая химия*, т. 32, № 2, с. 183–191.
- Иванов, Ю. В. (2000) Ультраструктурные изменения в поджелудочной железе крыс с острым панкреатитом после введения семакса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 63, № 6, с. 37–38.
- Иванова, Д. М., Левицкий, Д. А., Левицкая, Н. Г. и др. (2006) Изучение взаимосвязи между анальгетической активностью и структурой синтетических аналогов меланокортина. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*, № 2, с. 204–210.
- Курышева, Н. И., Шпак, А. А., Иойлева, Е. Е. и др. (2001) Семакс в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотонусом. *Вестник офтальмологии*, т. 117, № 4, с. 5–8.
- Мясоедова, Н. Ф., Скворцова, В. И., Насонов, Е. Л. и др. (1999) Исследование механизмов нейропротекторного действия семакса в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, т. 99, № 5, с. 15–19.
- Полунин, Г. С., Нуриева, С. М., Баяндин, Д. А. и др. (2000) Определение терапевтической эффективности отечественного препарата «Семакс 0,1%» при заболеваниях зрительного нерва. *Вестник офтальмологии*, т. 116, № 1, с. 15–18.
- Сломинский, П. А., Шадрин, М. И. (2018) Пептидные лекарственные средства: возможности, перспективы и ограничения. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, т. 36, № 1, с. 8–14. <https://www.doi.org/10.18821/0208-0613-2018-36-1-8-14>
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. <https://www.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Яснецов, В. В., Воронина, Т. А. (2010) Антигипоксический и антиамнестический эффекты мексидола и семакса. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, т. 73, № 4, с. 2–7.
- Bohus, B. (1979) Effects of ACTH-like neuropeptides on animal behavior and man. *Pharmacology*, vol. 18, no. 3, pp. 113–122. <https://www.doi.org/10.1159/000137239>
- Cherkasova, K. A., Lyapina L. A., Ashmarin I. P. (2001) Comparative study of modulatory effects of semax and primary proline-containing peptides on hemostatic reactions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 132, no. 1, pp. 625–626. <https://www.doi.org/10.1023/a:1012503606536>
- De Wied, D. (1977) Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH, and betaLPH. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 297, no. 1, pp. 263–274. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb41859.x>
- Dmitrieva, V. G., Dergunova, L. V., Povarova, O. V. et al. (2008) The effect of semax and the C-terminal peptide PGP on expression of growth factor genes and receptors in rats under conditions of experimental cerebral ischemia. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 422, no. 1 pp. 261–264. <https://www.doi.org/10.1134/s1607672908050037>
- Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V., Skvortsova, V. I. et al. (2010) Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 30, no. 1, pp. 71–79. <https://www.doi.org/10.1007/s10571-009-9432-0>
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Inozemtseva, L. S. et al. (2006a) Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. *Brain Research*, vol. 1117, no. 1, pp. 54–60. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.108>
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Seredenina, T. S. et al. (2006b) Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain. *Journal of Neurochemistry*, vol. 97, no. s1, pp. 82–86. <https://www.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03658.x>
- Elagina, A. A., Lyashev, Yu. D., Lyashev, A. Yu. et al. (2020) Correction of lipid metabolism disorders in diabetes mellitus with peptide drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 168, no. 5, pp. 618–620. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04764-2>
- Eremin, K. O., Kudrin, V. S., Saransaari, P. et al. (2005) Semax, an ACTH(4–10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain systems in rodents. *Neurochemical Research*, vol. 30, no. 12, pp. 1493–1500. <https://www.doi.org/10.1007/s11064-005-8826-8>
- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Denisova, A. E. et al. (2020) Novel insights into the protective properties of ACTH₍₄₋₇₎PGP (Semax) peptide at the transcriptome level following cerebral ischaemia-reperfusion in rats. *Genes*, vol. 11, no. 6, article 681. <https://www.doi.org/10.3390/genes11060681>

- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Glazova, N. Yu. et al. (2021) Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 18, article 10054. <https://www.doi.org/10.3390/ijms221810054>
- Gavrilova, S. A., Markov, M. A., Berdalin, A. B. et al. (2017) Changes in sympathetic innervation of the heart in rats with experimental myocardial infarction. effect of Semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 5, pp. 617–619. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3862-3>
- Giuliani, D., Minutoli, L., Ottani, A. et al. (2012) Melanocortins as potential therapeutic agents in severe hypoxic conditions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 33, no. 2, pp. 179–193. <https://www.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.04.001>
- Giuliani, D., Ottani, A., Neri, L. et al. (2017) Multiple beneficial effects of melanocortin MC₄ receptor agonists in experimental neurodegenerative disorders: Therapeutic perspectives. *Progress in Neurobiology*, vol. 148, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.004>
- Glazova, N. Yu., Manchenko, D. M., Volodina, M. A. et al. (2021) Semax, synthetic ACTH(4–10) analogue, attenuates behavioural and neurochemical alterations following early-life fluvoxamine exposure in white rats. *Neuropeptides*, vol. 86, article 102114. <https://www.doi.org/10.1016/j.npep.2020.102114>
- Grigorjeva, M. E., Lyapina, L. A. (2010) Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 1, pp. 44–46. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-010-0871-x>
- Grivennikov, I. A., Dolotov, O. V., Zolotarev, Ya. A. et al. (2008) Effects of behaviorally active ACTH(4–10) analogue—Semax on rat basal forebrain cholinergic neurons. *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 35–43.
- Indharty, R. S. (2013) The increase of serum Bcl-2 concentration in moderate head injury outcome: The role of ACTH₄₋₁₀ Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. *Asian Journal of Neurosurgery*, vol. 8, no. 2, pp. 83–89. <https://www.doi.org/10.4103/1793-5482.116381>
- Ivanikov, I. O., Brekhova, M. E., Samonina, G. E. et al. (2002) Therapy of peptic ulcer with Semax peptide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 134, no. 1, pp. 73–74. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020621124776>
- Ivanov, A. V., Bobytsev, I. I., Shepeleva, O. M. et al. (2017) Influence of ACTG₄₋₇-PGP (Semax) on morphofunctional state of hepatocytes in chronic emotional and painful stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 1, pp. 105–108. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3748-4>
- Kaplan, A., Kochetova, A., Nezavibathko V. N., Ashmarin I. P. (1996) Synthetic ACTH analogue Semax displays nootropic-like activity in humans. *Neuroscience Research Communications*, vol. 19, no. 2, pp. 115–123. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6769\(199609\)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6769(199609)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B)
- Khushboo, Siddiqi, N. J., de Lourdes Pereira, M., Sharma, B. (2022) Neuroanatomical, biochemical, and functional modifications in brain induced by treatment with antidepressants. *Molecular Neurobiology*, vol. 56, no. 6, pp. 3564–3584. <https://www.doi.org/10.1007/s12035-022-02780-z>
- Kim, S.-D., Lee, H.-Y., Shim, J.-W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. <https://www.doi.org/10.1164/rccm.201101-0004OC>
- Kolacheva, A. A., Ugrumov, M. V. (2021) A Mouse model of nigrostriatal dopaminergic axonal degeneration as a tool for testing neuroprotectors. *Acta Naturae*, vol. 13, no. 3 (50), pp. 110–113. <https://www.doi.org/10.32607/actanaturae.11433>
- Koroleva, S. V., Ashmarin, I. P. (2002) Functional continuum of regulatory peptides (RPs): Vector model of RP-effects representation. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 216, no. 3, pp. 257–271. <https://www.doi.org/10.1006/jtbi.2002.2555>
- Levitskaya, D. A., Vilenskii, E. A., Sebentsova, L. A. et al. (2010) Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Biology Bulletin*, vol. 37, no. 2, pp. 186–192. <https://www.doi.org/10.1134/S1062359010020147>
- Levitskaya, N. G., Vilensky, D. A., Glazova, N. Yu. et al. (2011) Study of Semax influence on depression-like behavior of white rats in different experimental models. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, no. 4, pp. 46–51.
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Limborska, S. A. et al. (2017) Semax, an analog of ACTH₍₄₋₇₎, regulates expression of immune response genes during ischemic brain injury in rats. *Molecular Genetics and Genomics*, vol. 292, no. 3, pp. 635–653. <https://www.doi.org/10.1007/s00438-017-1297-1>
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V. et al. (2014) The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*, vol. 15, no. 1, article 228. <https://www.doi.org/10.1186/1471-2164-15-228>
- Mocchetti, I., Wrathall, J. R. (1995) Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *Journal of Neurotrauma*, vol. 12, no. 5, pp. 853–870. <https://www.doi.org/10.1089/neu.1995.12.853>
- Mykicky, N., Herrmann, A. M., Schwab, N. et al. (2016) Melanocortin-1 receptor activation is neuroprotective in mouse models of neuroinflammatory disease. *Science Translational Medicine*, vol. 8, no. 362, article 362ra146. <https://www.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf8732>

- Novosadova, E. V., Arsenyeva, E. L., Antonov, S. A. et al. (2019) The use of human induced pluripotent stem cells for testing neuroprotective activity of pharmacological compounds. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1296–1305. <https://www.doi.org/10.1134/S0006297919110075>
- Samotrueva, M. A., Yasenyavskaya, A. L., Murtaliev, V. K. et al. (2019) Experimental substantiation of application of Semax as a modulator of immune reaction on the model of “social” stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 6, pp. 754–758. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-019-04434-y>
- Sciaccia, M. F. M., Naletova, L., Giuffrida, M. L., Attanasio, F. (2022) Semax, a synthetic regulatory peptide, affects copper-induced abeta aggregation and amyloid formation in artificial membrane models. *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 13, no. 4, pp. 486–496. <https://www.doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00707>
- Shadrina, M. I., Dolotov, O. V., Grivennikov, I. A. et al. (2001) Rapid induction of neurotrophin mRNAs in rat glial cell cultures by Semax, an adrenocorticotrophic hormone analog. *Neuroscience Letters*, vol. 308, no. 2, pp. 115–118. [https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01994-2](https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01994-2)
- Shadrina, M., Kolomin, T., Agapova, T. et al. (2010) Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 41, no. 1, pp. 30–35. <https://www.doi.org/10.1007/s12031-009-9270-z>
- Shakova, F. M., Kirova, Yu. I., Silachev, D. N. et al. (2021) Protective effects of pgc-1 α activators on ischemic stroke in a rat model of photochemically induced thrombosis. *Brain Sciences*, vol. 11, no. 3, article 325. <https://www.doi.org/10.3390/brainsci11030325>
- Sharonova, I. N., Bukanova, Yu. V., Myasoedov, N. F., Skrebetskii, V. G. (2018) Modulation of gaba- and glycine-activated ionic currents with Semax in isolated cerebral neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 164, no. 5, pp. 612–616. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-018-4043-8>
- Stavchanskii, V. V., Tvorogova, T. V., Botsina A. Yu. et al. (2011) The effect of semax and its c-terminal peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia. *Molecular Biology*, vol. 45, no. 6, pp. 941–949. <https://www.doi.org/10.1134/S0026893311050128>
- Storozhevyykh, T. P., Tukhbatova, G. R., Senilova, Yu. E. et al. (2007) Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 143, no. 5, pp. 601–604. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-007-0192-x>
- Sudarkina, O. Yu., Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V. et al. (2021) Brain protein expression profile confirms the protective effect of the ACTH₍₄₋₇₎PGP peptide (semax) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, article 6179. <https://www.doi.org/10.3390/ijms22126179>
- Svishcheva, M. V., Mishina, Ye. S., Medvedeva, O. A. et al. (2021) Morphofunctional state of the large intestine in rats under conditions of restraint stress and administration of peptide ACTH₍₄₋₇₎-PGP (semax). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 170, no. 3, pp. 384–388. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-021-05072-z>
- Svishcheva, M. V., Mukhina, A. Yu., Medvedeva, O. A. et al. (2020) Composition of colon microbiota in rats treated with ACTH₍₄₋₇₎-PGP Peptide (semax) under conditions of restraint stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 169, no. 3, pp. 357–360. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04886-7>
- Uchakina, O. N., Uchakin, P. N., Mezentseva, M. V. et al. (2006) Immunocorrection of altered cytokine production in neurological patients. *FASEB Journal*, vol. 20, no. 5, article A1128. <https://doi.org/10.1096/fasebj.20.5.A1128-c>
- Volodina, M. A., Sebentsova, E. A., Glazova, N. Yu. et al. (2012) Semax attenuates the influence of neonatal maternal deprivation on the behavior of adolescent white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 560–563. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-012-1574-2>
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2008) Binding of tripeptide Pro-Gly-Pro labeled at the C-terminal proline residue to plasma membranes of the rat forebrain. *Doklady Biological Sciences*, vol. 419, no. 1, pp. 95–96. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496608020075>
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2014) Characteristic features of specific binding of pentapeptide HFPGP labeled at the C-terminal proline residue to rat forebrain plasma membranes. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 456, no. 1, pp. 101–103. <https://www.doi.org/10.1134/S1607672914030077>
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V., Myasoedov, N. F. (2019) An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 62, no. 12, pp. 812–822. <https://www.doi.org/10.1002/jlcr.3785>
- Yatsenko, K. A., Glazova, N. Yu., Inozemtseva, L. S. et al. (2013) Heptapeptide Semax attenuates the effects of chronic unpredictable stress in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 453, no. 1, pp. 353–357. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496613060161>
- Zhuikova, S. E., Sergeev, V. I., Samonina, G. E., Myasoedov, N. F. (2002) Possible mechanism underlying the effect of Semax on the formation of indomethacin-induced ulcers in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 133, no. 6, pp. 577–579. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020285909696>
- Zhuikova, S. E., Smirnova, E. A., Bakaeva, Z. V. et al. (2000) Effect of Semax on homeostasis of gastric mucosa in albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 9, pp. 871–873.

Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. <https://www.doi.org/10.1023/a:1024612831380>

References

- Alekseeva, G. V., Bottaev, N. A., Goroshkova, V. V. (1999) Primenenie semaksa v otdalennom periode u bol'nykh s postgipoksicheskoj patologiej mozga [Use of semax at a follow-up of patients with posthypoxic encephalopathy]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya — Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, no. 1, pp. 40–43. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Koroleva, S. V., Miasoedov, N. F. (2006) Sinaktony — funktsional'no svyazannye komplekсы endogennykh regulyatorov [Synactones — functionally conjugated complexes of endogenous regulators]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 69, no. 5, pp. 3–6. (In Russian)
- Ashmarin, I. P., Nezavibat'ko, V. N., Myasoedov, N. F. et al. (1997) Nootroponyj analog adrenokortikotropina 4–10-semaks (15-letnij opyt razrabotki i izucheniya) [A nootropic adrenocorticotropin analog 4–10-semax (15-years experience in its design and study)]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 47, no. 2, pp. 420–430. (In Russian)
- Berdalin, A. B., Gavrilova, S. A., Golubeva, A. V. et al. (2011) Vliyanie semaksa na apoptoticheskuyu gibel' kardiomiotsitov krysa pri neobratimoi ishemii i ishemii-reperfuzii [Semax influence on rat cardiomyocyte apoptotic cell death in irreversible ischemia and ischemia-reperfusion]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, vol. 19, no. 2, pp. 13–20. <https://www.doi.org/10.17816/PAVLOVJ201122-2> (In Russian)
- Bobyntsev, I., Kryukov, A. A., Shepeleva, O. M., Ivanov A. V. (2015a) Vliyanie peptida AKTG₄₋₇-PGP na perekisnoe okislenie lipidov v pecheni krysa i aktivnost' syvorotochnykh transaminaz v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [The effect of ACTH₄₋₇-PGP peptide on lipid peroxidation in liver and activity of serum transaminases in rats under acute and chronic immobilization stress conditions]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 78, no. 8, pp. 18–21. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-8-18-21> (In Russian)
- Bobyntsev, I. I., Shepeleva, O. M., Kryukov, A. A. et al. (2015b) Vliyanie peptida AKTG₄₋₇-PGP na funktsional'noe sostoyanie gepatotsitov krysa pri ostrom i khronicheskom emotsional'no-bolevom stressе [The effect of peptide ACTH₄₋₇-PGP on functional hepatocyte state in rats in acute and chronic foot-shock stress]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 2, pp. 171–179. (In Russian)
- Bohus, B. (1979) Effects of ACTH-like neuropeptides on animal behavior and man. *Pharmacology*, vol. 18, no. 3, pp. 113–122. <https://www.doi.org/10.1159/000137239> (In English)
- Cherkasova, K. A., Lyapina L. A., Ashmarin I. P. (2001) Comparative study of modulatory effects of semax and primary proline-containing peptides on hemostatic reactions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 132, no. 1, pp. 625–626. <https://www.doi.org/10.1023/a:1012503606536> (In English)
- De Wied, D. (1977) Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH, and betaLPH. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 297, no. 1, pp. 263–274. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb41859.x> (In English)
- Dmitrieva, V. G., Dergunova, L. V., Povarova, O. V. et al. (2008) The effect of semax and the C-terminal peptide PGP on expression of growth factor genes and receptors in rats under conditions of experimental cerebral ischemia. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 422, no. 1 pp. 261–264. <https://www.doi.org/10.1134/s1607672908050037> (In English)
- Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V., Skvortsova, V. I. et al. (2010) Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 30, no. 1, pp. 71–79. <https://www.doi.org/10.1007/s10571-009-9432-0> (In English)
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Inozemtseva, L. S. et al. (2006a) Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus. *Brain Research*, vol. 1117, no. 1, pp. 54–60. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.108> (In English)
- Dolotov, O. V., Karpenko, E. A., Seredenina, T. S. et al. (2006b) Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), binds specifically and increases levels of brain-derived neurotrophic factor protein in rat basal forebrain. *Journal of Neurochemistry*, vol. 97, no. s1, pp. 82–86. <https://www.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03658.x> (In English)
- Dontsova, E. V. (2015) Vozmozhnosti medikamentoznoj korrektsii narushenij lipidnogo obmena, assotsirovannykh s metabolicheskim sindromom, u bol'nykh psoriazom [Possible drug correction of lipid metabolism disturbances associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 78, no. 12, pp. 30–33. (In Russian)
- Elagina, A. A., Lyashev, Yu. D., Lyashev, A. Yu. et al. (2020) Correction of lipid metabolism disorders in diabetes mellitus with peptide drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 168, no. 5, pp. 618–620. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04764-2> (In English)

- Eremin, K. O., Kudrin, V. S., Saransaari, P. et al. (2005) Semax, an ACTH(4–10) analogue with nootropic properties, activates dopaminergic and serotonergic brain systems in rodents. *Neurochemical Research*, vol. 30, no. 12, pp. 1493–1500. <https://www.doi.org/10.1007/s11064-005-8826-8> (In English)
- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Denisova, A. E. et al. (2020) Novel insights into the protective properties of ACTH₍₄₋₇₎PGP (Semax) peptide at the transcriptome level following cerebral ischaemia-reperfusion in rats. *Genes*, vol. 11, no. 6, article 681. <https://www.doi.org/10.3390/genes11060681> (In English)
- Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Glazova, N. Yu. et al. (2021) Antistress action of melanocortin derivatives associated with correction of gene expression patterns in the hippocampus of male rats following acute stress. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 18, article 10054. <https://www.doi.org/10.3390/ijms221810054> (In English)
- Gavrilova, S. A., Golubeva, A. V., Lipina, T. V. et al. (2006) Zashchitnoe dejstvie peptida semaksa AKTG₄₋₇-PGP na chastotu serdechnykh sokrashchenij krysa posle infarkta miokarda [Protective effect of peptide semax ACTH₄₋₇-PGP on the rat heart rate after myocardial infarction]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 92, no. 11, pp. 1305–1321. (In Russian)
- Gavrilova, S. A., Markov, M. A., Berdalin, A. B. et al. (2017) Changes in sympathetic innervation of the heart in rats with experimental myocardial infarction. effect of Semax. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 5, pp. 617–619. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3862-3> (In English)
- Giuliani, D., Minutoli, L., Ottani, A. et al. (2012) Melanocortins as potential therapeutic agents in severe hypoxic conditions. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 33, no. 2, pp. 179–193. <https://www.doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.04.001> (In English)
- Giuliani, D., Ottani, A., Neri, L. et al. (2017) Multiple beneficial effects of melanocortin MC₄ receptor agonists in experimental neurodegenerative disorders: Therapeutic perspectives. *Progress in Neurobiology*, vol. 148, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.004> (In English)
- Glazova, N. Yu., Manchenko, D. M., Volodina, M. A. et al. (2021) Semax, synthetic ACTH(4–10) analogue, attenuates behavioural and neurochemical alterations following early-life fluvoxamine exposure in white rats. *Neuropeptides*, vol. 86, article 102114. <https://www.doi.org/10.1016/j.npep.2020.102114> (In English)
- Grigorjeva, M. E., Lyapina, L. A. (2010) Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 149, no. 1, pp. 44–46. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-010-0871-x> (In English)
- Grivennikov, I. A., Dolotov, O. V., Zolotarev, Ya. A. et al. (2008) Effects of behaviorally active ACTH(4–10) analogue—Semax on rat basal forebrain cholinergic neurons. *Restorative Neurology and Neuroscience*, vol. 26, no. 1, pp. 35–43. (In English)
- Gusev, E. I., Martynov, M. Yu., Kostenko, E. V. et al. (2018) Effektivnost' semaksa pri lechenii bol'nykh na raznykh stadiyakh ishemicheskogo insul'ta [The efficacy of semax in the treatment of patients at different stages of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 118, no. 3–2, pp. 61–68. <https://www.doi.org/10.17116/jnevro20181183261-68> (In Russian)
- Gusev, E. I., Skvortsova, V. I., Chukanova, E. I. (2005) Semaks v profilaktike progressirovaniya i razvitiya obostrenij u bol'nykh s distirkulyatornoj entsefalopatiej [Semax in prevention of disease progress and development of exacerbations in patients with cerebrovascular insufficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 105, no. 2, pp. 35–40. (In Russian)
- Indharty, R. S. (2013) The increase of serum Bcl-2 concentration in moderate head injury outcome: The role of ACTH₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰. *Asian Journal of Neurosurgery*, vol. 8, no. 2, pp. 83–89. <https://www.doi.org/10.4103/1793-5482.116381> (In English)
- Ivanikov, I. O., Brekhova, M. E., Samonina, G. E. et al. (2002) Therapy of peptic ulcer with Semax peptide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 134, no. 1, pp. 73–74. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020621124776> (In English)
- Ivanov, A. V., Bobytsev, I. I., Shepeleva, O. M. et al. (2017) Influence of ACTG₄₋₇-PGP (Semax) on morphofunctional state of hepatocytes in chronic emotional and painful stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 163, no. 1, pp. 105–108. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-017-3748-4> (In English)
- Ivanov, Yu. V. (2000) Ul'trastrukturnye izmeneniya v podzheludochnoj zheleze krysa s ostrym pankreatitom posle vvedeniya semaksa [Ultrastructural changes in the pancreas of rats with acute pancreatitis after semax administration]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 63, no. 6, pp. 37–38. (In Russian)
- Ivanova, D. M., Levitskij, D. A., Levitskaya, N. G. et al. (2006) Izuchenie vzaimosvyazi mezhdru anal'geticheskoy aktivnost'yu i strukturoj sinteticheskikh analogov melanokortina [Study of the relationship between analgesic activity and structure of synthetic melanocortin analogs]. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya*, no. 2, pp. 204–210. (In Russian)
- Kaplan, A., Kochetova, A., Nezavibathko V. N., Ashmarin I. P. (1996) Synthetic ACTH analogue Semax displays nootropic-like activity in humans. *Neuroscience Research Communications*, vol. 19, no. 2, pp. 115–123. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6769\(199609\)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6769(199609)19:2<115::AID-NRC171>3.0.CO;2-B) (In English)

- Khavinson, V. Kh. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://www.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)
- Khushboo, Siddiqi, N. J., de Lourdes Pereira, M., Sharma, B. (2022) Neuroanatomical, biochemical, and functional modifications in brain induced by treatment with antidepressants. *Molecular Neurobiology*, vol. 56, no. 6, pp. 3564–3584. <https://www.doi.org/10.1007/s12035-022-02780-z> (In English)
- Kim, S.-D., Lee, H.-Y., Shim, J.-W. et al. (2011) Activation of CXCR2 by extracellular matrix degradation product acetylated Pro-Gly-Pro has therapeutic effects against sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 184, no. 2, pp. 243–251. <https://www.doi.org/10.1164/rccm.201101-0004OC> (In English)
- Kolacheva, A. A., Ugrumov, M. V. (2021) A Mouse model of nigrostriatal dopaminergic axonal degeneration as a tool for testing neuroprotectors. *Acta Naturae*, vol. 13, no. 3 (50), pp. 110–113. <https://www.doi.org/10.32607/actanaturae.11433> (In English)
- Koroleva, S. V., Ashmarin, I. P. (2002) Functional continuum of regulatory peptides (RPs): Vector model of RP-effects representation. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 216, no. 3, pp. 257–271. <https://www.doi.org/10.1006/jtbi.2002.2555> (In English)
- Kuryshcheva, N. I., Shpak, A. A., Iojleva, E. E. et al. (2001) Semaks v lechenii glaukomatoznoj opticheskoj nejropatii u bol'nykh s normalizovannym oftal'motonusom [Semax in the treatment of glaucomatous optic neuropathy in patients with normalized ophthalmic tone]. *Vestnik oftal'mologii — The Russian Annals of Ophthalmology*, vol. 117, no. 4, pp. 5–8. (In Russian)
- Levitskaya, D. A., Vilenskii, E. A., Sebentsova, L. A. et al. (2010) Influence of semax on the emotional state of white rats in the norm and against the background of cholecystokinin-tetrapeptide action. *Biology Bulletin*, vol. 37, no. 2, pp. 186–192. <https://www.doi.org/10.1134/S1062359010020147> (In English)
- Levitskaya, N. G., Vilensky, D. A., Glazova, N. Yu. et al. (2011) Study of Semax influence on depression-like behavior of white rats in different experimental models. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*, no. 4, pp. 46–51. (In English)
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Limborska, S. A. et al. (2017) Semax, an analog of ACTH₍₄₋₇₎, regulates expression of immune response genes during ischemic brain injury in rats. *Molecular Genetics and Genomics*, vol. 292, no. 3, pp. 635–653. <https://www.doi.org/10.1007/s00438-017-1297-1> (In English)
- Medvedeva, E. V., Dmitrieva, V. G., Povarova, O. V. et al. (2014) The peptide semax affects the expression of genes related to the immune and vascular systems in rat brain focal ischemia: Genome-wide transcriptional analysis. *BMC Genomics*, vol. 15, no. 1, article 228. <https://www.doi.org/10.1186/1471-2164-15-228> (In English)
- Mocchetti, I., Wrathall, J. R. (1995) Neurotrophic factors in central nervous system trauma. *Journal of Neurotrauma*, vol. 12, no. 5, pp. 853–870. <https://www.doi.org/10.1089/neu.1995.12.853> (In English)
- Myasoedova, N. F., Skvortsova, V. I., Nasonov, E. L. et al. (1999) Issledovanie mekhanizmov nejroprotektornogo dejstviya semaksa v ostrom periode ishemiceskogo insul'ta [Investigation of mechanisms of neuro-protective effect of semax in acute period of ischemic stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova — S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, vol. 99, no. 5, pp. 15–19. (In Russian)
- Mykicky, N., Herrmann, A. M., Schwab, N. et al. (2016) Melanocortin-1 receptor activation is neuroprotective in mouse models of neuroinflammatory disease. *Science Translational Medicine*, vol. 8, no. 362, article 362ra146. <https://www.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf8732> (In English)
- Novosadova, E. V., Arsenyeva, E. L., Antonov, S. A. et al. (2019) The use of human induced pluripotent stem cells for testing neuroprotective activity of pharmacological compounds. *Biochemistry (Moscow)*, vol. 84, no. 11, pp. 1296–1305. <https://www.doi.org/10.1134/S0006297919110075> (In English)
- Polunin, G. S., Nurieva, S. M., Baiandin, D. L. et al. (2000) Opredelenie terapevricheskoj effektivnosti otechestvennogo preparata “Semaks 0,1%” pri zabol'evaniyakh zritel'nogo nerva [Evaluation of therapeutic effect of new Russian drug semax in optic nerve disease]. *Vestnik oftal'mologii — The Russian Annals of Ophthalmology*, vol. 116, no. 1, pp. 15–18. (In Russian)
- Samotrueva, M. A., Yasenyavskaya, A. L., Murtaliev, V. K. et al. (2019) Experimental substantiation of application of Semax as a modulator of immune reaction on the model of “social” stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 166, no. 6, pp. 754–758. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-019-04434-y> (In English)
- Sciaccia, M. F. M., Naletova, I., Giuffrida, M. L., Attanasio, F. (2022) Semax, a synthetic regulatory peptide, affects copper-induced abeta aggregation and amyloid formation in artificial membrane models. *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 13, no. 4, pp. 486–496. <https://www.doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00707> (In English)
- Shadrina, M. I., Dolotov, O. V., Grivennikov, I. A. et al. (2001) Rapid induction of neurotrophin mRNAs in rat glial cell cultures by Semax, an adrenocorticotrophic hormone analog. *Neuroscience Letters*, vol. 308, no. 2, pp. 115–118. [https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01994-2](https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01994-2) (In English)
- Shadrina, M., Kolomin, T., Agapova, T. et al. (2010) Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 41, no. 1, pp. 30–35. <https://www.doi.org/10.1007/s12031-009-9270-z> (In English)

- Shakova, F. M., Kirova, Yu. I., Silachev, D. N. et al. (2021) Protective effects of pgc-1 α activators on ischemic stroke in a rat model of photochemically induced thrombosis. *Brain Sciences*, vol. 11, no. 3, article 325. <https://www.doi.org/10.3390/brainsci11030325> (In English)
- Sharonova, I. N., Bukanova, Yu. V., Myasoedov, N. F., Skrebitskii, V. G. (2018) Modulation of gaba- and glycine-activated ionic currents with Semax in isolated cerebral neurons. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 164, no. 5, pp. 612–616. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-018-4043-8> (In English)
- Slominskij, P. A., Shadrina, M. I. (2018) Peptidnye lekarstvennye sredstva: vozmozhnosti, perspektivy i ogranicheniya [Peptide pharmaceuticals: Opportunities, prospects and limitations]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya — Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, vol. 36, no. 1, pp. 8–14. <https://www.doi.org/10.18821/0208-0613-2018-36-1-8-14> (In Russian)
- Stavchanskii, V. V., Tvorogova, T. V., Botsina A. Yu. et al. (2011) The effect of semax and its c-terminal peptide PGP on expression of the neurotrophins and their receptors in the rat brain during incomplete global ischemia. *Molecular Biology*, vol. 45, no. 6, pp. 941–949. <https://www.doi.org/10.1134/S0026893311050128> (In English)
- Storozhevyykh, T. P., Tukhatova, G. R., Senilova, Yu. E. et al. (2007) Effects of semax and its Pro-Gly-Pro fragment on calcium homeostasis of neurons and their survival under conditions of glutamate toxicity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 143, no. 5, pp. 601–604. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-007-0192-x> (In English)
- Sudarkina, O. Yu., Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V. et al. (2021) Brain protein expression profile confirms the protective effect of the ACTH₍₄₋₇₎PGP peptide (semax) in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 12, article 6179. <https://www.doi.org/10.3390/ijms22126179> (In English)
- Svishcheva, M. V., Mishina, Ye. S., Medvedeva, O. A. et al. (2021) Morphofunctional state of the large intestine in rats under conditions of restraint stress and administration of peptide ACTH₍₄₋₇₎-PGP (semax). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 170, no. 3, pp. 384–388. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-021-05072-z> (In English)
- Svishcheva, M. V., Mukhina, A. Yu., Medvedeva, O. A. et al. (2020) Composition of colon microbiota in rats treated with ACTH₍₄₋₇₎-PGP Peptide (semax) under conditions of restraint stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 169, no. 3, pp. 357–360. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-020-04886-7> (In English)
- Uchakina, O. N., Uchakin, P. N., Mezentseva, M. V. et al. (2006) Immunocorrection of altered cytokine production in neurological patients. *FASEB Journal*, vol. 20, no. 5, article A1128. <https://doi.org/10.1096/fasebj.20.5.A1128-c> (In English)
- Volodina, M. A., Sebentsova, E. A., Glazova, N. Yu. et al. (2012) Semax attenuates the influence of neonatal maternal deprivation on the behavior of adolescent white rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 5, pp. 560–563. <https://www.doi.org/10.1007/s10517-012-1574-2> (In English)
- Vorvul', A. O., Bobyntsev, I. I., Svishcheva, M. V. et al. (2021) Peptid AKTG₍₄₋₇₎-PGP korririguet povedenie i uroven' kortikosterona u krysv v usloviyakh khronicheskogo stressa [Peptide ACTH₍₄₋₇₎-PGP ameliorates behaviour and stabilize corticosterone level in rats affected with chronic stress]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 107, no. 11, pp. 1359–1371. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813921110108> (In Russian)
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2008) Binding of tripeptide Pro-Gly-Pro labeled at the C-terminal proline residue to plasma membranes of the rat forebrain. *Doklady Biological Sciences*, vol. 419, no. 1, pp. 95–96. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496608020075> (In English)
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V. et al. (2014) Characteristic features of specific binding of pentapeptide HFPGP labeled at the C-terminal proline residue to rat forebrain plasma membranes. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 456, no. 1, pp. 101–103. <https://www.doi.org/10.1134/S1607672914030077> (In English)
- Vyunova, T. V., Andreeva, L. A., Shevchenko, K. V., Myasoedov, N. F. (2019) An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, vol. 62, no. 12, pp. 812–822. <https://www.doi.org/10.1002/jlcr.3785> (In English)
- Yasnetsov, V. V., Voronina, T. A. (2010) Antigipoksicheskij i antiamnestichekij efekty meksidola i semaksa [Antihypoxic and anti-amnesic effects of mexidol and semax]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya — Experimental and Clinical Pharmacology*, vol. 73, no. 4, pp. 2–7. (In Russian)
- Yatsenko, K. A., Glazova, N. Yu., Inozemtseva, L. S. et al. (2013) Heptapeptide Semax attenuates the effects of chronic unpredictable stress in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 453, no. 1, pp. 353–357. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496613060161> (In English)
- Zhuikova, S. E. (2020) Gliproliny — reguljatornye peptidy s integrativnym dejstviem [Glyprolines: Regulatory peptides with an integrative action]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 4, p. 303–316. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316> (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Badmaeva, K. E., Samonina, G. E., Plesskaya, L. G. (2003a) Semaks i nekotorye gliprolinovy peptidy uskoryayut zazhivlenie atsetatnykh yazv u krysv [Semax and some glyproline peptides accelerate the healing

- of acetic ulcers in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental and Clinical Gastroenterology*, no. 4, pp. 88–91. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Khropycheva, R. P., Zolotarev, V. A. et al. (2003b) Novye peptidnye regulatory zheludochnoj sekretsii krysa (amilin, PGP i semaks) [New peptide regulators of gastric secretion in rats (amylin, PGP and semax)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya — Experimental and Clinical Gastroenterology*, no. 2, pp. 86–90. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Samonina, G. E. (2002) Gomeostaz slizistoj obolochki zheludka i krovotok. Soobshchenie 2. Rol' ishemii v narushenii gomeostaza slizistoj obolochki zheludka [Gastric mucosal homeostasis and blood flow. The part 2. The role of ischemia in gastric mucosa homeostasis]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 33, no. 1, pp. 77–87. (In Russian)
- Zhuikova, S. E., Sergeev, V. I., Samonina, G. E., Myasoedov, N. F. (2002) Possible mechanism underlying the effect of Semax on the formation of indomethacin-induced ulcers in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 133, no. 6, pp. 577–579. <https://www.doi.org/10.1023/a:1020285909696> (In English)
- Zhuikova, S. E., Smirnova, E. A., Bakaeva, Z. V. et al. (2000) Effect of Semax on homeostasis of gastric mucosa in albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 130, no. 9, pp. 871–873. (In English)
- Zolotarev, Yu. A., Dadaian, A. K., Dolotov, O. V. et al. (2006) Ravnomerno mechennye tritium peptidy v issledovaniyakh po ikh biodegradatsii *in vivo* i *in vitro*. [Evenly tritium-labeled peptides in study of peptide *in vivo* and *in vitro* biodegradation]. *Bioorganicheskaya khimiya — The Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, vol. 32, no. 2, pp. 183–191. (In Russian)
- Zolotarev, Yu. A., Zhuikova, S. E., Ashmarin, I. P. (2003) Metabolism of PGP peptide after administration via different routes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 135, no. 4, pp. 361–364. <https://www.doi.org/10.1023/a:1024612831380> (In English)



Check for updates

Обзоры

УДК 57.02

EDN NZJOFO

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-221-232>

Белки теплового шока в нормальной физиологии насекомых

Т. Г. Зачепило^{✉1,2}, А. К. Прибышина¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Татьяна Геннадьевна Зачепило, SPIN-код: 7746-2208, ScopusAuthorID: 6506211770, ORCID: 0000-0001-6350-7050, e-mail: polosataya2@mail.ru

Алиса Кирилловна Прибышина, e-mail: alisa_pribyshina@mail.ru

Для цитирования: Зачепило, Т. Г., Прибышина, А. К. (2022) Белки теплового шока в нормальной физиологии насекомых. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 221–232. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-221-232>
EDN NZJOFO

Получена 21 апреля 2022; прошла рецензирование 6 июня 2022; принята 8 июня 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030) (тема 63.1).

Права: © Т. Г. Зачепило, А. К. Прибышина (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Белки теплового шока являются молекулярными шаперонами, отвечают за правильную укладку белков и обеспечивают поддержание клеточного гомеостаза. Длительное время считалось, что белки теплового шока необходимы для развития клеточного ответа на тепловой шок, действие химических веществ, высушивание, гипоксию и другие стрессоры. Однако в последнее время появляется все больше фактов участия белков теплового шока в нормальной физиологии млекопитающих и насекомых. Данный обзор посвящен участию белков теплового шока в процессах развития, старения, в функционировании мышечной, зрительной и нервной систем у насекомых, а также в протекании диапаузы. У насекомых важную роль в этих процессах играют малые белки теплового шока. Повышение уровня экспрессии малых белков теплового шока способствует увеличению продолжительности жизни у мутантов дрозофилы. Активность белков теплового шока из семейства Hsp70 у насекомых связана с развитием и работой зрительной и центральной нервной системы, в частности, условно-рефлекторной деятельности у дрозофилы. Во время диапаузы осуществляется активация тех или иных белков теплового шока в зависимости от филогенетического положения, особенностей развития и экологии насекомого.

Ключевые слова: насекомые, белки теплового шока, шапероны, развитие, старение, нервная система, диапауза

Heat shock proteins in normal insect physiology

T. G. Zachepilo^{✉1,2}, A. K. Pribyshina¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Tatiana G. Zachepilo, SPIN: 7746-2208, ScopusAuthorID: 6506211770, ORCID: 0000-0001-6350-7050, e-mail: polosataya2@mail.ru

Alisa K. Pribyshina, e-mail: alisa_pribyshina@mail.ru

For citation: Zachepilo, T. G., Pribyshina, A. K. (2022) Heat shock proteins in normal insect physiology. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 221–232. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-221-232> EDN NZJOF0

Received 21 April 2022; reviewed 6 June 2022; accepted 8 June 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019-2030) (63.1).

Copyright: © T. G. Zachepilo, A. K. Pribyshina (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Heat shock proteins are molecular chaperones responsible for proper protein folding and maintenance of cellular homeostasis. Heat shock proteins have long been believed to be essential for the development of a cellular response to heat shock, chemicals, desiccation, hypoxia, and other stressors. However, more and more evidence of the participation of heat shock proteins in the normal physiology of mammals and insects has recently appeared. The article reviews the involvement of heat shock proteins in the development, aging, diapause and functioning of the muscular, visual, and nervous systems in insects. Small heat shock plays an important role in all these processes. An increase in the expression of small heat shock proteins contributes to a longer lifespan in *Drosophila* mutants. The activity of heat shock proteins from the Hsp70 family in insects is associated with the development and functioning of the visual and central nervous systems, in particular, conditioned reflex activity in *Drosophila*. Heat shock proteins are activated in diapause depending on the phylogenetic position, developmental characteristics, and ecology of the insect.

Keywords: insects, heat shock proteins, chaperones, development, aging, nervous system, diapause

Введение

Белки теплового шока (БТШ, Heat shock proteins — HSP) — группа эволюционно консервативных белков, уровень экспрессии которых усиливается в ответ на повышение температуры, а также при других стрессорных воздействиях на клетку. Белки теплового шока были впервые обнаружены в хромосомных пуфах у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* после воздействия повышенной (выше 36 °С) температуры (Tissières et al. 1974). Позднее белки теплового шока были обнаружены повсеместно: в цитоплазме, ядре, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). БТШ являются молекулярными шаперонами: белками, которые связываются с другими белками и осуществляют правильную пространственную укладку белков, ее восстановление при повреждении, образование и разборку белковых комплексов, а также транспортировку развернутых полипептидных цепей в мембранные органеллы.

По молекулярной массе БТШ можно разделить на несколько семейств: 1) малые БТШ ~15–30 кДа; 2) БТШ40 (Hsp40) ~40 кДа; 3) БТШ60 (Hsp60) ~60 кДа; 4) БТШ70 (Hsp70) ~70 кДа, наиболее распространены; 5) БТШ90 (Hsp90) ~90 кДа; 4) высокомолекулярные HSP — более 100 кДа.

Представители разных семейств могут выполнять сходные или различные функции. Так, БТШ60 и БТШ70 осуществляют АТФ-зависимую укладку белков и препятствуют их агрегации. БТШ40 являются кошаперонами БТШ70 и участвуют в котрансляционной укладке белков. БТШ90 препятствуют агрегации белков, а также участвуют в транспорте стероидных рецепторов. Малые и высокомолекулярные БТШ участвуют в деагрегации белков. Некоторые малые БТШ также участвуют в стабилизации актинового цитоскелета, компонентов антиоксидантных и апоптотических систем (Bakthisaran et al. 2015).

Шапероновая функция белков теплового шока делает их важнейшими игроками боль-

шинства внутриклеточных процессов. Длительное время считалось, что БТШ в основном участвуют в реакции на тепловой шок и защищают клеточные компоненты от различных типов стресса. Однако в последнее время появляется все больше фактов участия БТШ в нормальной физиологии организма. Данный обзор посвящен участию белков теплового шока в процессах развития, старения, в функционировании мышечной, зрительной и нервной систем насекомых, а также в протекании диапаузы.

Участие белков теплового шока в процессах развития

Большая часть исследований по роли БТШ в процессах развития и старения у насекомых была выполнена на дрозофиле с привлечением генетических технологий. Поэтому ниже будут приведены данные, преимущественно полученные на дрозофиле.

Во время развития клетки и ткани *Drosophila melanogaster* синтезируют различные типы БТШ, что является необходимым в связи с постоянным синтезом белка, делением и ростом клеток, утилизацией ненужных белков и процессами апоптоза. Так, *Hsp83* сильно экспрессируется на всех стадиях развития дрозофилы. мРНК *Hsp68* и *Hsp70* в нормальных условиях обнаруживаются в очень низких количествах на всех стадиях развития, их уровень чуть повышается на стадии куколки. На эмбриональной стадии активно экспрессируются *Hsp26* и *Hsp27*. мРНК *Hsp23*, *26* и *27* почти не обнаруживаются у личинок раннего третьего возраста, но у личинок в конце третьего возраста и ранней куколки их количество сильно увеличивается. мРНК *Hsp22* также экспрессируется у ранних куколок. У поздних куколок количество малых БТШ снижается, в дальнейшем повышаясь уже у имаго (Mason et al. 1984).

Было обнаружено, что малые БТШ *Hsp23*, *Hsp26* и *Hsp27* активно синтезируются уже во время оо- и сперматогенеза в яичниках и семенниках соответственно. При этом тепловой шок не оказывает существенного влияния на синтез *Hsp23*, *Hsp26* и *Hsp27* в семенниках (Michaud et al. 1997).

Гены малых БТШ *Hsp26*, *Hsp67Ba*, *Hsp23* и *Hsp27* высоко экспрессируются у эмбрионов на ранних стадиях (4–6 ч после кладки яиц), тогда как *Hsp67Bc*, *Hsp23*, *CG7409* и *CG14207* демонстрируют высокие уровни экспрессии во время позднего эмбриогенеза (от 18 до 20 часов) (Jagla et al. 2018). Гены белков теплового шока демонстрируют тканеспецифичную эмбрио-

нальную экспрессию: *Hsp26*, *Hsp27* и *Hsp83* являются первыми БТШ, которые накапливаются в ранних эмбрионах в результате трансляции их соответствующих материнских мРНК (Zimmerman et al. 1983). Зиготическая экспрессия *Hsp23* начинается на стадии 11 и ограничивается центральной нервной системой (ЦНС), где белок последовательно экспрессируется в нейрональных клетках MP2, в вентральных непарных срединных (VUM) клетках на стадии 13 и в дорсальной средней линии глии во время позднего эмбриогенеза. У эмбрионов стадии 11 наблюдается ограниченное накопление мРНК *Hsp22* в метамерных эктодермальных участках (Leemans et al. 2000), но соответствующий белок еще не обнаруживается. Другие мРНК малых БТШ, такие как *l(2)efl* (Kurzik-Dumke, Lohman 1995) и *Hsp67Bc* (Pauli, Tonka 1987), экспрессируются на протяжении всего эмбриогенеза и личиночных стадий до начала окукливания. Экспрессия генов малых БТШ в развитии может жестко регулироваться. Так, с гена *Hsp67Bb* транскрибируются две мРНК разной длины: короткая мРНК (560 нуклеотидов) экспрессируется во время эмбриогенеза, а длинная (780 нуклеотидов) ограничено экспрессируется в мужской зародышевой линии (Pauli et al. 1988). *Hsp23* накапливается в куколках, но почти полностью отсутствует у однонедельных взрослых мух, за исключением жирового тела на 1-й день и гонад, где он специфически экспрессируется в соматических клетках цисты и эпителиальных клетках, а также в сперматиде (Marin et al. 1993). Во время личиночно-куколического метаморфоза экспрессия генов малых БТШ регулируется стероидным гормоном линьки экдизоном и другими факторами (Thomas, Lengyel 1986).

Сравнительная динамика экспрессии малых БТШ *Hsp23* и *Hsp27* была подробнее изучена Паули с соавторами (Pauli et al. 1989). Было показано, что их максимальное количество выявляется на стадии предкуколки. При этом количество мРНК *Hsp23* уменьшается быстрее, чем количество мРНК *Hsp27* на протяжении периода куколки. Максимальное количество белков наблюдается в середине стадии куколки, когда соответствующие им РНК почти полностью исчезают. Пики белковых продуктов были шире, чем пики их транскриптов, что указывает на длительный период полужизни полипептидов *Hsp23* и *Hsp27*.

У других насекомых паттерн экспрессии генов БТШ может значительно отличаться, в связи с особенностями развития в разных филогенетических линиях насекомых или с экологическими особенностями.

Участие белков теплового шока в процессах старения

Подобно эмбриогенезу и морфогенезу, экспрессия БТШ во время старения строго регулируется; также с увеличением возраста дрозофилы изменяется реакция на тепловой шок. В некоторых работах показано, что у многих видов старение связано со сниженной реакцией на тепловой шок (Lee et al. 1996; Verbeke et al. 2001). Поскольку БТШ распространены повсеместно и играют роль в большом количестве клеточных процессов, взаимодействуя со многими различными белками, была выдвинута гипотеза, что шапероновая дисфункция может быть важнейшим компонентом процесса старения (Masario, Masario 2002). Отметим, что старение и продолжительность жизни у дрозофилы имеют эндокринную регуляцию, с помощью эcdизона и инсулина (Simon et al. 2003; Tatar et al. 2003).

Реакция молодых и старых мух на тепловой шок демонстрирует значительные различия в экспрессии генов БТШ. У молодых мух тепловой шок приводил к индукции 14 генов БТШ, тогда как у старых мух была обнаружена экспрессия 50 генов БТШ. Это явное различие между реакцией молодых и старых мух предполагает повышенную чувствительность к стрессорам окружающей среды. Эта чувствительность, вероятно, связана с накоплением поврежденных белков, поскольку молодые мухи, которых кормили канаванином, используемым для имитации накопления поврежденных белков, демонстрировали тот же набор индуцированных белков, что и старые мухи (Fleming et al. 1988; Niedzwiecki et al. 1991). Доказано, что для повышения экспрессии *Hsp22* и *Hsp70* во время старения используются сразу три регуляторных элемента HSE в промоторах этих генов (King, Tower 1999; Wheeler et al. 1999).

В дополнение к измененной реакции на стресс старые мухи имеют измененный паттерн экспрессии генов БТШ в нормальных условиях по сравнению с молодыми мухами: экспрессия *Hsp26* снижается, а *Hsp60* повышается (Zoo et al. 2000).

Первое доказательство того, что белки теплового шока могут оказывать благотворное влияние на состояние дрозофил при старении, было получено в экспериментах с умеренным стрессом, который не вызывает клеточных повреждений. Было показано, что повторяющийся умеренный тепловой стресс увеличивает синтез

БТШ и обеспечивает последующее выживание в других экстремальных условиях и увеличение продолжительности жизни (Khazaeli et al. 1997; le Bourg et al. 2001; Minois 2000).

У мух, подвергнутых нагреванию до 36 °C в течение 30 минут, наблюдали увеличение выживаемости на 10–30% в течение двух недель после действия стрессора (Tatar et al. 1997), что вероятно, связано с тем, что *Hsp70* может повторно укладывать поврежденные белки и (или) взаимодействовать с другими компонентами стресс-реакции, такими как ферменты супероксиддисмутазы. Позднее у дрозофилы также не было выявлено прямой связи между экспрессией *Hsp70* и увеличением продолжительности жизни. Используя систему GAL4/UAS, было показано, что экспрессия *Hsp70* в нервной системе или мышцах не влияет на продолжительность жизни или устойчивость к стрессу, но повсеместная экспрессия сокращает продолжительность жизни самцов. Также было продемонстрировано, что подавление синтеза *Hsp70* с помощью интерферирующих РНК не влияет на продолжительность жизни (Xiao et al. 2019). По-видимому, эффект повышения выживаемости обусловлен общим стрессовым ответом, а не специфической экспрессией *Hsp70* (Sorensen, Loeshcke 2001).

Значимым влиянием на продолжительность жизни дрозофилы обладает сверхэкспрессия генов малых БТШ. Согласно Морроу и Тангуэю (Morrow, Tanguay 2003), сверхэкспрессия *Hsp22* приводила к увеличению средней продолжительности жизни более чем на 30%, сверхэкспрессия *Hsp23* или *Hsp26* — на 15%. Малые БТШ *Hsp22*, *Hsp23* и *Hsp26* имеют различную внутриклеточную локализацию (*Hsp22* — митохондриальную, тогда как *Hsp23* и *Hsp26* — цитоплазматическую) и, вероятно, могут влиять на процессы старения разными путями. Функции митохондриальных БТШ при старении, вероятно, связаны с их чувствительностью к окислительному стрессу (Das et al. 2001; Yan, Sohal 1998).

Данные о влиянии дефицита или избытка белков теплового шока на продолжительность жизни дрозофилы были проанализированы и суммированы в обзоре Дж. Тауэра (Tower 2011) и представлены в таблице 1.

Предполагается, что БТШ могут увеличивать продолжительность жизни мух несколькими путями: 1) предотвращение протеотоксичности; 2) подавление эффектов мутаций; 3) прямое подавление апоптоза; 4) влияние на экспрессию других генов (Tower 2011).

Табл. 1. Влияние БТШ на продолжительность жизни и стрессоустойчивость у самцов дрозофилы (Tower 2011)

Ген	Генетическая манипуляция, процедура	Продолжительность жизни	Стрессоустойчивость
<i>hsp70</i>	Увеличение копииности, слабый тепловой стресс	Немного увеличивается	—
<i>hsp68</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
<i>l(2)efl</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
<i>hsp27</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается
	Мутация	Уменьшается	Уменьшается устойчивость к голоданию
<i>hsp26</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, преимущественно имаго, слабый тепловой стресс	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается
	Сверхэкспрессия во всех тканях, имаго	Увеличивается	Увеличивается
<i>hsp22</i>	Сверхэкспрессия во всех тканях, имаго	Уменьшается	Уменьшается
	Мутация	Уменьшается	Уменьшается
	Сверхэкспрессия во всех тканях, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в нервной ткани, личинки, куколки и имаго	Немного уменьшается	Не изменяется
	Сверхэкспрессия в моторных нейронах, личинки, куколки и имаго	Увеличивается	Увеличивается

Table 1. Effect of HSP on lifespan and stress resistance in *Drosophila* males (Tower 2011)

Gene	Genetic manipulation / procedure	Lifespan	Stress tolerance
<i>hsp70</i>	Increase in copy number, slight heat stress	Increases slightly	—
<i>hsp68</i>	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
<i>l(2)efl</i>	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
	Overexpression in nervous tissue, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
<i>hsp27</i>	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Increases
	Overexpression in nervous tissue, larvae, pupae and adults	Increases	Increases

Table. 1. Completion

	Mutation	Increases	Decreases resistance to starvation
<i>hsp26</i>	Overexpression in all tissues, mainly adults, weak heat stress	Increases	Does not change
	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Increases
	Overexpression in all tissues, adults	Increases	Increases
<i>hsp22</i>	Overexpression in all tissues, adults	Decreases	Decreases
	Mutation	Decreases	Decreases
	Overexpression in all tissues, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
	Overexpression in nervous tissue, larvae, pupae and adults	Increases	Does not change
	Overexpression in motor neurons, larvae, pupae and adults	Increases	Increases

Участие белков теплового шока в работе нервной системы

БТШ широко представлены в периферической и центральной нервной системах дрозофилы на различных стадиях развития.

Было доказано участие БТШ в формировании синапсов. Нокадаун интерферирующими РНК мРНК *Hsp20*, *Hsp22*, *Hsp26*, *Hsp27*, *Hsp40* и *Hsp90* снижал количество синапсов в ЦНС личинки дрозофилы. Сверхэкспрессия *Hsp23*, *Hsp26* и *Hsp70* также уменьшала количество синапсов. Таким образом, *Hsp23* не требуется для образования синапсов, но в избытке он вреден для нейрона и вызывает уменьшение количества синапсов во время развития. Кроме того, избыток или недостаток экспрессии *Hsp26* влияет на правильное установление числа синапсов во время развития. Также были показаны колокализация и взаимодействие *Hsp23* и *Hsp26* в нервно-мышечных контактах и личиночном мозге. Доказано, что *Hsp23* и *Hsp26* участвуют в синаптогенезе совместно и под контролем киназы Pinkman (Pkm). Pkm является фактором, ограничивающим количество синапсов, фосфорилируя *Hsp23* и *Hsp26*, и, по-видимому, способствуя их деградации. Кроме того, Pkm способна опосредованно влиять на транскрипцию гена *Hsp23* через фосфорилирование соответствующих транскрипционных факторов. Однако функции *Hsp23* и *Hsp26* в синаптогенезе остаются неясными (Santana et al. 2020).

Было обнаружено, что транскрипт *Hsp23* и белок специфически распределены в эмбрио-

нальной ЦНС: в клетках MP2, VUMs и MGP, которые играют важную роль в установлении комиссуральной архитектуры в вентральной нервной цепочке (Michaud, Tanguay 2003). Анализ трансгенной линии дрозофилы с отсутствием экспрессии *Hsp23* в центральной нервной системе показал, что *Hsp23* не требуется для развития и функционирования этой ткани. Также было продемонстрировано, что и сверхэкспрессия *Hsp23* не вызывает вредных эффектов, поскольку развитие нервной системы остается незатронутым. В целом эти данные свидетельствуют о том, что функция *Hsp23* не обязательна для эмбрионального нейрогенеза, но, вероятно, нужна для нейропротекции в стрессовых условиях. Напротив, *Hsp26* играет важную роль в нейрогенезе, в частности, в правильном формировании нервно-мышечных контактов. Потеря функции *Hsp26* приводит к нарушению пресинаптического цитоскелета и ослаблению нервно-мышечных контактов. Также было показано, что в нервно-мышечном контакте во время личиночного развития синтезируется *Hsp67Bc*. Мутации в этом гене приводили к aberrантной морфологии нервно-мышечного контакта. Таким образом, малые БТШ являются не только шаперонами, но и выполняют специфические функции в нервной системе (Jagla et al. 2018).

Кроме того, на дрозофиле было продемонстрировано необходимость белка теплового шока *Hsp70* для обучения и формирования памяти в модели условно-рефлекторного подавления ухаживания (Zatsepina et al. 2021).

Авторы обнаружили, что постоянный низкий уровень Hsp70 необходим для обучения и формирования кратковременной и долговременной памяти у самцов-имаго. При этом мутантные линии со всеми шестью удаленными генами *Hsp70* продемонстрировали сниженную способность к обучению и формированию кратковременной памяти и полную неспособность формировать долговременную память. Присутствия по крайней мере одной копии *Hsp70* было достаточно для восстановления способности образовывать кратковременную и частично долговременную память. На основании транскриптомного анализа авторы предполагают, что *Hsp70* участвует в формировании памяти, влияя на укладку компонентов сигнальных каскадов и синаптических белков.

Таким образом, в нервной системе БТШ вовлечены в нейрональную активность и морфогенез, а также необходимы для осуществления высших когнитивных процессов, таких как обучение и память.

Участие белков теплового шока в работе зрительной системы

Молекулярные шапероны Hsp70 и Hsc70 необходимы для нормальной организации и развития клеток омматидиев глаза *Drosophila melanogaster* (Kumar, Tiwari 2018). У доминантно-негативных мутантов *Hsp70* (K71E) и *Hsc70.4* (K71S и D206S) наблюдали дегенерацию глаз, которая включает потерю глазного пигмента, изменение структуры омматидиев, нарушение расположения щетинок и уменьшение размера глаза. У мутантов *Hsp70* и *Hsc70* была нарушена онтогенетическая организация клеток омматидиев (колбочка, фоторецептор, пигмент и комплекс щетинчатых клеток) и выявлена повышенная гибель клеток в глазах. Кроме того, мутации в *Hsp70* и *Hsc70* приводят к эктопической активации передачи сигналов JNK в глазах дрозофилы, снижению количества митотических клеток во второй митотической волне развивающегося глаза и дегенерации рабдомеров. Таким образом, молекулярные шапероны Hsp70 и Hsc70 играют критически важную роль в развитии глаза дрозофилы.

Необходимость Hsp70 для нормального развития глаз также была продемонстрирована в работе Раута с соавторами (Raut et al. 2017). Нокаунт *Hsp70*, *Hsp60* и *Hsp40* приводил к появлению мутантных взрослых фенотипов (изменение формы или размера глаз, безглазость и т. д.), характерных для конкретного гена. Авторы предполагают, что эти БТШ вовлечены

в формирование рабдомеров глаза как шапероны, участвуя в укладке белка *de novo*, обороте белков или ремоделировании цитоскелета.

Участие белков теплового шока в работе мышечной системы

В мышцах дрозофилы существует специфическая локализация малого БТШ I(2)efl/dCryAB, ортолога α B-кристаллина у дрозофилы. Белок dCryAB присутствует во всех соматических мышцах личинок 3-го возраста и связан с актином и миозином. Белок dCryAB также наблюдается на периферии ядер. Нокаунт *I(2)efl/dCryAB* приводит к серьезным морфологическим и ультраструктурным дефектам в мышцах стенки тела и является летальным (Wójtowicz et al. 2015).

Ген малого БТШ *Hsp67Bc* также экспрессируется в мышцах стенки тела личинок в нормальных условиях. Белок Hsp67Bc можно обнаружить в полосатом саркомерном рисунке на уровне Z-диска и А-полосы. Ультраструктурный анализ мышц личинок дрозофилы, синтезирующих мутантные белки Hsp67Bc, выявил наличие прерванных и неправильно расположенных Z-дисков, чрезмерное накопление гранул гликогена и мембраносвязанных аутофагосом, содержащих гликоген. Более того, митохондрии характеризовались наличием поврежденных крист, что свидетельствовало о нарушении дыхательной функции. Как и ожидалось, эта измененная организация повлияла на работу мышц и снизила подвижность личинок (Jabłońska et al. 2018).

Таким образом, dCryAB и Hsp67Bc не только защищают сократительный аппарат, но также играют активную роль в обеспечении целостности Z-диска и правильной функции мышц.

Участие белков теплового шока в диапаузе

Недавние исследования показали, что у насекомых активность белков теплового шока необходима в период диапаузы. Диапауза — это пассивный период жизненного цикла насекомых, обеспечивающий им переживание неблагоприятных условий, таких как действие экстремальных температур, перенаселенности, высыхания и гипоксии/аноксии. Во время диапаузы процессы жизнедеятельности существенно замедляются. Диапауза может наступать на стадии яйца, личинки, куколки или имаго.

В диапаузирующих яйцах шелкопряда *Bombux mori* наблюдается увеличение количества мРНК *Hsp20.8A*, *Hsp70*, *DnaJ* (Moribe et al. 2010; Sasib-

hushan et al. 2013) и *Hsc71* (Sasibhushan et al. 2012). В диапаузирующих яйцах сверчка *Allonotobius socius* снижалось количество транскриптов *Hsp20.7* и *Hsp90*, тогда как количество транскриптов *Hsp70* оставалось неизменным (Reynolds, Hand 2009).

Диапаузирующие личинки средиземноморского кукурузного мотылька *Sesamia nonagrioides* демонстрируют дифференциальную экспрессию БТШ: *Hsp19.5* экспрессируется во время диапаузы постоянно; экспрессия *Hsp20.8* в начале диапаузы снижается, а по окончании диапаузы повышается; *Hsp90* и *Hsc70* повышается, а *Hsp70* снижается (Gkouvtis et al. 2008; 2009a; 2009b). Бамбуковый мотылек *Omphisa fuscidentalis* демонстрирует снижение количества мРНК *Hsp70* и *Hsp90*, но по завершении диапаузы мРНК *Hsp90* временно увеличивается. Количество мРНК *Hsc70* увеличивается во второй половине диапаузы с последующим медленным снижением по окончании диапаузы (Tungjitwitayakul et al. 2008). Личиночная диапауза у желтой рисовой огневки *Chilo suppressalis* характеризуется увеличением количества мРНК *Hsp90*, а *Hsc70* остается постоянным (Sonoda et al. 2006). У падальной мухи *Calliphora vicina* количество транскриптов *Hsp23*, *Hsp24* и *Hsp70* увеличивается в диапаузирующих личинках мухи (Fremdt et al. 2014). А у зеленой мясной мухи *Lucilia sericata* количество транскриптов *Hsp23*, *Hsp70* и *Hsp90* во время диапаузы не изменяется, но в постдиапаузе уровень *Hsp90* повышается (Tachibana et al. 2005). У американской еловой листовёртки *Choristoneura fumiferana* во время диапаузы специфично экспрессируются гены *Hsp19.6* и *Hsp22.1*, ген *Hsp24.3* — во время пре-диапаузы и диапаузы (Quan et al. 2018).

У диапаузирующих куколок мясной мухи *Sarcophaga crassipalpis* увеличивается количество транскриптов малых БТШ, *Hsp70* и *Hsp60*, *Hsc70* не изменяется, а *Hsp90* снижается (Rinehart et al. 2007). У луковой мухи *Delia antiqua* происходит заметное снижение метаболической активности во время диапаузы, что сопровождается активацией *Hsp70*, *Hsp60* и *Hsp90* (Chen et al. 2005; 2006; Kayukawa et al. 2005). У диапаузирующих куколок черничной пестрокрылки *Rhagoletis mendax* значительно повышается уровень белка *Hsp70* (Teixeira, Polavarapu 2005). У бабочек-белянок *Pieris melete*, *P. rapae* и *P. canidia* куколичная диапауза сопровождается повышением уровня мРНК *Hsp90* (Wu et al. 2018).

Во время имагинальной диапаузы у *Drosophila montana*, вида, способного пережить суровые

зимы, наблюдается снижение экспрессии *Hsp*, *Hsc70-3* и *Hsp83*, тогда как экспрессия *Hsp20* и *Hsp26* не изменяется (Kankare et al. 2010). У имаго колорадского жука *Leptinotarsa decemlineata* в диапаузе незначительно увеличивается количество транскриптов одного из двух известных генов *Hsp70* (Yocum 2001).

Таким образом, активность БТШ в диапаузе может сильно различаться в зависимости от видов насекомых. Активность БТШ может меняться от сворачивания и деградации до хранения белков, функция которых зависит от доступности каждого БТШ и АТФ. Малые БТШ, *Hsp70*, *Hsp90* и *Hsp60* в сочетании с кошаперонами образуют молекулярные сети, играющие важную роль в обмене белка, устойчивости к стрессу и диапаузе. При этом малые БТШ используются для хранения белков независимо от АТФ, тогда как основная активность других БТШ — это АТФ-зависимая укладка и (или) деградация белков (King, MacRae 2015).

Заключение

Белки теплового шока являются молекулярными шаперонами и обеспечивают поддержание клеточного гомеостаза. Каждая группа белков теплового шока обладает специфическим набором свойств и способностью создавать специфические функциональные комплексы с другими белками. Функции БТШ связаны как с ответом на стресс, так и с нормальными клеточными процессами. У насекомых белки теплового шока участвуют в процессах онтогенеза, увеличении продолжительности жизни, работе мышечной, нервной и зрительной систем, а также в успешном протекании диапаузы. Необходимо отметить существенный вклад в реализацию этих фундаментальных функций малых белков теплового шока. Именно малые белки теплового шока специфично участвуют в процессах развития насекомых на разных стадиях онтогенеза, в нейро- и синаптогенезе, в формировании мышечной системы, а их сверхэкспрессия повышает продолжительность жизни, тогда как активность наиболее изученных белков теплового шока из семейства *Hsp70* у насекомых связана с формированием глаз, обучением и памятью, термотолерантностью в период диапаузы и при стрессе. Многочисленные исследования позволяют выявить вклад тех или иных белков теплового шока в физиологические процессы, но регуляция активности и внутриклеточные мишени БТШ требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

Авторы участвовали в подготовке статьи в равной степени.

Author Contributions

The authors participated in the preparation of the article equally.

References

- Bakthisaran, R., Tangirala, R., Rao, Ch. M. (2015) Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Proteins and Proteomics*, vol. 1854, no. 4, pp. 291–319. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.12.019> (In English)
- Chen, B., Kayukawa, T., Monteiro, A., Ishikawa, Y. (2005) The expression of the HSP90 gene in response to winter and summer diapause and thermal-stress in the onion maggot, *Delia antiqua*. *Insect Molecular Biology*, vol. 14, no. 6, pp. 697–702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2005.00602.x> (In English)
- Chen, B., Kayukawa, T., Monteiro, A., Ishikawa, Y. (2006) Cloning and characterization of the HSP70 gene, and its expression in response to diapause and thermal stress in the onion maggot, *Delia antiqua*. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 39, no. 6, pp. 749–758. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2006.39.6.749> (In English)
- Das, N., Levine, R. L., Orr, W. C., Sohal, R. S. (2001) Selectivity of protein oxidative damage during aging in *Drosophila melanogaster*. *Biochemical Journal*, vol. 360, no. 1, pp. 209–216. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3600209> (In English)
- Fleming, J. E., Walton, J. K., Dubitski, R., Bensch, K. G. (1988) Aging results in an unusual expression of *Drosophila* heat shock proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 85, no. 11, pp. 4099–4103. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.11.4099> (In English)
- Fremdt, H., Amendt, J., Zehner, R. (2014) Diapause-specific gene expression in *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae)—a useful diagnostic tool for forensic entomology. *The International Journal of Legal Medicine*, vol. 128, no. 6, pp. 1001–1011. <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0920-x> (In English)
- Gkouvitsas, T., Kontogiannatos, D., Kourti, A. (2008) Differential expression of two small Hsps during diapause in the corn stalk borer *Sesamia nonagrioides* (Lef.). *Journal of Insect Physiology*, vol. 54, no. 12, pp. 1503–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2008.08.009> (In English)
- Gkouvitsas, T., Kontogiannatos, D., Kourti, A. (2009a) Cognate Hsp70 gene is induced during deep larval diapause in the moth *Sesamia nonagrioides*. *Insect Molecular Biology*, vol. 18, no. 2, pp. 253–264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2009.00866.x> (In English)
- Gkouvitsas, T., Kontogiannatos, D., Kourti, A. (2009b) Expression of the Hsp 83 gene in response to diapause and thermal stress in the moth *Sesamia nonagrioides*. *Insect Molecular Biology*, vol. 8, no. 6, pp. 759–768. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2009.00922.x> (In English)
- Jabłońska, J., Dubińska-Magiera, M., Jagla, T. et al. (2018) *Drosophila Hsp67Bc* hot-spot variants alter muscle structure and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 75, no. 23, pp. 4341–4356. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2875-z> (In English)
- Jagla, T., Dubińska-Magiera, M., Poovathumkadavil, P. et al. (2018) Developmental expression and functions of the small heat shock proteins in *Drosophila*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 11, article 3441. <https://doi.org/10.3390/ijms19113441> (In English)
- Kankare, M., Salminen, T., Laiho, A. et al. (2010) Changes in gene expression linked with adult reproductive diapause in a northern malt fly species: A candidate gene microarray study. *BMC Ecology and Evolution*, vol. 10, article 3. <https://doi.org/10.1186/1472-6785-10-3> (In English)
- Kayukawa, T., Chen, B., Miyazaki, S. et al. (2005) Expression of mRNA for the t-complex polypeptide-1, a subunit of chaperonin CCT, is upregulated in association with increased cold hardiness in *Delia antiqua*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 10, no. 3, pp. 204–210. <https://doi.org/10.1379%2FCSC-106R.1> (In English)
- Khazaeli, A. A., Tatar, M., Pletcher, S. D., Curtsinger, J. W. (1997) Heat-induced longevity extension in *Drosophila*. I. Heat treatment, mortality, and thermotolerance. *The Journals of Gerontology: Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 52, no. 1, pp. B48–52. <https://doi.org/10.1093/gerona/52a.1.b48> (In English)
- King, A. M., MacRae, T. H. (2015) Insect heat shock proteins during stress and diapause. *Annual Review of Entomology*, vol. 7, no. 60, pp. 59–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011613-162107> (In English)
- King, V., Tower, J. (1999) Aging-specific expression of *Drosophila* Hsp22. *Developmental Biology*, vol. 207, no. 1, pp. 107–118. <https://doi.org/10.1006/dbio.1998.9147> (In English)

- Kumar, A., Tiwari, A. K. (2018) Molecular chaperone Hsp70 and its constitutively active form Hsc70 play an indispensable role during eye development of *Drosophila melanogaster*. *Molecular Neurobiology*, vol. 55, no. 5, pp. 4345–4361. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0650-z> (In English)
- Kurzik-Dumke, U., Lohman, E. (1995) Sequence of the new *Drosophila melanogaster* small heat-shock-related gene, *lethal(2) essential for life [l(2)efl]*, at locus 59F4,5. *Gene*, vol. 154, no. 2, pp. 171–175. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(94\)00827-F](https://doi.org/10.1016/0378-1119(94)00827-F) (In English)
- Le Bourg, E., Valenti, P., Lucchetta, P., Payre, F. (2001) Effects of mild heat shocks at young age on aging and longevity in *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology*, vol. 2, no. 3, pp. 155–164. <https://doi.org/10.1023/a:1011561107055> (In English)
- Lee, Y.-K., Manalo, D., Liu, A. Y.-C. (1996) Heat shock response. *Biological Signals*, vol. 5, no. 3, pp. 180–191. <https://doi.org/10.1159/000109187> (In English)
- Leemans, R., Egger, B., Loop, T. et al. (2000) Quantitative transcript imaging in normal and heat-shocked *Drosophila* embryos by using high-density oligonucleotide arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 22, pp. 12138–12143. <https://doi.org/10.1073/pnas.210066997> (In English)
- Macario, A. J. L., Macario, E. C. (2002) Sick chaperones and ageing: A perspective. *Ageing Research Reviews*, vol. 1, no. 2, pp. 295–311. [https://doi.org/10.1016/s1568-1637\(01\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s1568-1637(01)00005-8) (In English)
- Marin, R., Valet, J. P., Tanguay, R. M. (1993) Hsp23 and Hsp26 exhibit distinct spatial and temporal patterns of constitutive expression in *Drosophila* adults. *Development Genetics*, vol. 14, no. 1, pp. 69–77. <https://doi.org/10.1002/dvg.1020140109> (In English)
- Mason, P. J., Hall, L. M. C., Gausz, J. (1984) The expression of heat shock genes during normal development in *Drosophila melanogaster* (heat shock/abundant transcripts/developmental regulation). *Molecular and General Genetics*, vol. 194, no. 1–2, pp. 73–78. <https://doi.org/10.1007/BF00383500> (In English)
- Michaud, S., Marin, R., Westwood, J. T., Tanguay, R. M. (1997) Cell-specific expression and heat-shock induction of Hsps during spermatogenesis in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Cell Science*, vol. 110, no. 17, pp. 1989–1997. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.17.1989> (In English)
- Michaud, S., Tanguay, R. M. (2003) Expression of the Hsp23 chaperone during *Drosophila* embryogenesis: Association to distinct neural and glial lineages. *BMC Developmental Biology*, vol. 3, article 9. <https://doi.org/10.1186/1471-213x-3-9> (In English)
- Minois, N. (2000) Longevity and aging: Beneficial effects of exposure to mild stress. *Biogerontology*, vol. 1, no. 1, pp. 15–29. <https://doi.org/10.1023/a:1010085823990> (In English)
- Moribe, Y., Oka, K., Niimi, T. et al. (2010) Expression of heat shock protein 70a mRNA in *Bombyx mori* diapause eggs. *Journal of Insect Physiology*, vol. 56, no. 9, pp. 1246–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2010.03.023> (In English)
- Morrow, G., Tanguay, R. M. (2003) Heat shock proteins and aging in *Drosophila melanogaster*. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 14, no. 5, pp. 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2003.09.023> (In English)
- Niedzwiecki, A., Kongpachith, A. M., Fleming, J. E. (1991) Aging affects expression of 70-kDa heat shock proteins in *Drosophila*. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 266, no. 14, pp. 9332–9338. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)31590-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)31590-4) (In English)
- Pauli, D., Arrigo, A. P., Vazquez, J. et al. (1989) Expression of the small heat shock genes during *Drosophila* development: Comparison of the accumulation of hsp23 and hsp27 mRNAs and polypeptides. *Genome*, vol. 31, no. 2, pp. 671–676. <https://doi.org/10.1139/g89-123> (In English)
- Pauli, D., Tonka, C. H. (1987) A *Drosophila* heat shock gene from locus 67B is expressed during embryogenesis and pupation. *Journal of Molecular Biology*, vol. 198, no. 2, pp. 235–240. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(87\)90309-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90309-3) (In English)
- Pauli, D., Tonka, C.-H., Ayme-Southgate, A. (1988) An unusual split *Drosophila* heat shock gene expressed during embryogenesis. *Journal of Molecular Biology*, vol. 200, no. 1, pp. 47–53. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(88\)90332-4](https://doi.org/10.1016/0022-2836(88)90332-4) (In English)
- Quan, G., Duan, J., Fick, W. et al. (2018) Expression profiles of 14 small heat shock protein (sHSP) transcripts during larval diapause and under thermal stress in the spruce budworm, *Choristoneura fumiferana* (L.). *Cell Stress Chaperones*, vol. 23, no. 6, pp. 1247–1256. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-0931-0> (In English)
- Raut, S., Mallik, B., Parichha, A. et al. (2017) RNAi-mediated reverse genetic screen identified *Drosophila* chaperones regulating eye and neuromuscular junction morphology. *G3. Genes. Genomes. Genetics*, vol. 7, no. 7, pp. 2023–2038. <https://doi.org/10.1534/g3.117.041632> (In English)
- Reynolds, J. A., Hand, S. C. (2009) Embryonic diapause highlighted by differential expression of mRNAs for ecdysteroidogenesis, transcription and lipid sparing in the cricket *Allonemobius socius*. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 212, no. 13, pp. 2075–2084. <https://doi.org/10.1242/jeb.027367> (In English)
- Rinehart, J. P., Li, A., Yocum, G. D. et al. (2007) Up-regulation of heat shock proteins is essential for cold survival during insect diapause. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 27, pp. 11130–11137. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703538104> (In English)

- Santana, E., de los Reyes, T., Casas-Tintó, S. (2020) Small heat shock proteins determine synapse number and neuronal activity during development. *PLOS One*, vol. 15, no. 5, article e0233231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233231> (In English)
- Sasibhushan, S., Ponnuvel, K. M., Vijayaprakash, N. B. (2012) Diapause specific gene expression in the eggs of multivoltine silkworm *Bombyx mori*, identified by suppressive subtractive hybridization. *Comparative Biochemistry & Physiology*, vol. 161, no. 4, pp. 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2012.01.002> (In English)
- Sasibhushan, S., Rao, C. G. P., Ponnuvel, K. M. (2013) Genome wide microarray based expression profiles during early embryogenesis in diapause induced and non-diapause eggs of polyvoltine silkworm *Bombyx mori*. *Genomics*, vol. 102, no. 4, pp. 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.07.007> (In English)
- Simon, A. F., Shih, C., Mack, A., Benzer, S. (2003) Steroid control of longevity in *Drosophila melanogaster*. *Science*, vol. 299, no. 5611, pp. 1407–1410. <https://doi.org/10.1126/science.1080539> (In English)
- Sonoda, S., Fukumoto, K., Izumi, Y. et al. (2006) Cloning of heat shock protein genes (hsp90 and hsc70) and their expression during larval diapause and cold tolerance acquisition in the rice stem borer, *Chilo suppressalis* Walker. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*, vol. 63, no. 1, pp. 36–47. <https://doi.org/10.1002/arch.20138> (In English)
- Sorensen, J. G., Loeschke, V. (2001) Larval crowding in *Drosophila melanogaster* induces Hsp70 expression, and leads to increased adult longevity and adult thermal stress resistance. *Journal of Insect Physiology*, vol. 47, no. 11, pp. 1301–1307. [https://doi.org/10.1016/S0022-1910\(01\)00119-6](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(01)00119-6) (In English)
- Tachibana, S. I., Numata, H., Goto, S. G. (2005) Gene expression of heat-shock proteins (*Hsp23*, *Hsp70* and *Hsp90*) during and after larval diapause in the blow fly *Lucilia sericata*. *Journal of Insect Physiology*, vol. 51, no. 6, pp. 641–647. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2004.11.012> (In English)
- Tatar, M., Bartke, A., Antebi, A. (2003) The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science*, vol. 299, no. 5611, pp. 1346–1351. <https://doi.org/10.1126/science.1081447> (In English)
- Tatar, M., Khazaeli, A. A., Curtsinger, J. W. (1997) Chaperoning extended life. *Nature*, vol. 390, no. 6655, article 30. <https://doi.org/10.1038/36237> (In English)
- Teixeira, L. A. F., Polavarapu, S. (2005) Expression of heat shock protein 70 after heat stress during pupal diapause in *Rhagoletis mendax* (Diptera: Tephritidae). *Annals of the Entomological Society of America*, vol. 98, no. 6, pp. 966–972. [https://doi.org/10.1603/0013-8746\(2005\)098\[0966:EOHSPA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1603/0013-8746(2005)098[0966:EOHSPA]2.0.CO;2) (In English)
- Thomas, S. R., Lengyel, J. A. (1986) Ecdysteroid-regulated heat-shock gene expression during *Drosophila melanogaster* development. *Developmental Biology*, vol. 115, no. 2, pp. 434–438. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(86\)90263-0](https://doi.org/10.1016/0012-1606(86)90263-0) (In English)
- Tissières, A., Mitchell, H. K., Tracy, U. M. (1974) Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: Relation to chromosome puffs. *Journal of Molecular Biology*, vol. 84, no 3, pp. 389–398. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(74\)90447-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(74)90447-1) (In English)
- Tower, J. (2011) Heat shock proteins and *Drosophila* aging. *Experimental Gerontology*, vol. 46, no. 5, pp. 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.09.002> (In English)
- Tungjitwitayakul, J., Tatun, N., Singtripop, T., Sakurai, S. (2008) Characteristic expression of three heat shock-responsive genes during larval diapause in the bamboo borer *Omphisa fuscidentalis*. *Zoological Science*, vol. 25, no. 3, pp. 321–333. <https://doi.org/10.2108/zsj.25.321> (In English)
- Verbeke, P., Fonager, J., Clark, B. F. C., Rattan, S. I. S. (2001) Heat-shock response and ageing: Mechanisms and applications. *Cell Biology International*, vol. 25, no. 9, pp. 845–857. <https://doi.org/10.1006/cbir.2001.0789> (In English)
- Wheeler, J. C., King, V., Tower, J. (1999) Sequence requirements for upregulated expression of *Drosophila* hsp70 transgenes during aging. *Neurobiology of Aging*, vol. 20, no. 5, pp. 545–553. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(99\)00088-3](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(99)00088-3) (In English)
- Wójtowicz, I., Jabłońska, J., Zmojdian, M. et al. (2015) *Drosophila* small heat shock protein CryAB ensures structural integrity of developing muscles, and proper muscle and heart performance. *Development*, vol. 142, no. 5, pp. 994–1005. <https://doi.org/10.1242/dev.115352> (In English)
- Wu, Y. K., Zou, C., Fu, D. M. et al. (2018) Molecular characterization of three Hsp90 from *Pieris* and expression patterns in response to cold and thermal stress in summer and winter diapause of *Pieris melete*. *Journal of Insect Science*, vol. 25, no. 2, pp. 273–283. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12414> (In English)
- Xiao, Ch., Hull, D., Qiu, Sh. et al. (2019) Expression of heat shock protein 70 is insufficient to extend *Drosophila melanogaster* longevity. *G3. Genes, Genomes, Genetics*, vol. 9, no. 12, pp. 4197–4207. <https://doi.org/10.1534/g3.119.400782> (In English)
- Yan, L. J., Sohal, R. S. (1998) Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 22, pp. 12896–12901. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.22.12896> (In English)
- Yocum, G. D. (2001) Differential expression of two HSP70 transcripts in response to cold shock, thermoperiod, and adult diapause in the Colorado potato beetle. *Journal of Insect Physiology*, vol. 47, no. 10, pp. 1139–1145. [https://doi.org/10.1016/S0022-1910\(01\)00095-6](https://doi.org/10.1016/S0022-1910(01)00095-6) (In English)

- Zatsepina, O. G., Nikitina, E. A., Shilova, V. Y. et al. (2021) Hsp70 affects memory formation and behaviorally relevant gene expression in *Drosophila melanogaster*. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 26, no. 3, pp. 575–594. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01203-7> (In English)
- Zimmerman, J. L., Petri, W., Meselson, M. (1983) Accumulation of a specific subset of *D. melanogaster* heat shock mRNAs in normal development without heat shock. *Cell*, vol. 32, no. 4, pp. 1161–1170. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90299-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90299-4) (In English)
- Zoo, S., Meadows, S., Sharp, L. et al. (2000) Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 25, pp. 13726–13731. <https://doi.org/10.1073/pnas.260496697> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.089

EDN LINDCS

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-233-245>

Усовершенствованная процедура интравитреальных инъекций мышам с электроретинографической оценкой результатов

И. С. Романов^{1,2}, А. Ю. Ротов², Л. А. Астахова^{✉2}, М. Л. Фирсов²

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44

Сведения об авторах

Иван Сергеевич Романов, e-mail: sacco.di.riso@gmail.com

Александр Юрьевич Ротов, SPIN-код: 2142-5480, Scopus AuthorID: [57194768778](https://orcid.org/57194768778), ResearcherID: [K-2543-2018](https://orcid.org/K-2543-2018), ORCID ID: [0000-0002-7903-6262](https://orcid.org/0000-0002-7903-6262), e-mail: rotovau@gmail.com

Любовь Александровна Астахова, SPIN-код: 1828-5971, Scopus AuthorID: [55178656000](https://orcid.org/55178656000), ResearcherID: [K-2233-2018](https://orcid.org/K-2233-2018), ORCID ID: [0000-0003-3162-2446](https://orcid.org/0000-0003-3162-2446), e-mail: lubkins@yandex.ru

Михаил Леонидович Фирсов, SPIN-код: 2378-4778, Scopus AuthorID: [16156463600](https://orcid.org/16156463600), ResearcherID: [E-8837-2018](https://orcid.org/E-8837-2018), ORCID ID: [0000-0001-9395-1160](https://orcid.org/0000-0001-9395-1160), e-mail: michael.firsov@gmail.com

Для цитирования: Романов, И. С., Ротов, А. Ю., Астахова, Л. А., Фирсов, М. Л. (2022) Усовершенствованная процедура интравитреальных инъекций мышам с электроретинографической оценкой результатов. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 233–245. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-233-245>
EDN LINDCS

Получена 21 апреля 2022; прошла рецензирование 3 июня 2022; принята 5 июня 2022.

Финансирование: Исследование было выполнено при поддержке гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития НЦМУ Павловский центр «Интегративная физиология — персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».

Права: © И. С. Романов, А. Ю. Ротов, Л. А. Астахова, М. Л. Фирсов (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В настоящее время в научном сообществе активно исследуются и внедряются в практику методы лечения широко распространенных патологий органа зрения, поражающих сетчатку глаза. Как в клинических условиях, так и при исследованиях новых методов лечения дегенеративных и других заболеваний сетчатки для доставки терапевтических веществ все чаще используют инъекции в стекловидное тело глаза (интравитреальные инъекции, ИВИ). И хотя к настоящему времени данная процедура применительно к человеку уже достаточно хорошо изучена и отработана, существует необходимость делать такие инъекции модельным животным, в частности мышам, чей глаз по многим параметрам существенно отличается от человеческого. В настоящей работе описан пройденный нами путь усовершенствования техники ИВИ мышам, в ходе которого влияние разных условий проведения инъекции на функциональное состояние сетчатки оценивали методом прижизненной электроретинографии. В качестве итога нашей работы предложен эффективный и безопасный протокол ИВИ для введения различных веществ в глаз мыши, который позволит оценивать возможные, в том числе неблагоприятные эффекты самого вводимого вещества, а не последствия процедуры инъекции.

Ключевые слова: интравитреальная инъекция, сетчатка, модельные животные, электроретинография, глаз, стекловидное тело

Improved intravitreal injection procedure in mice with electroretinographic evaluation of results

I. S. Romanov^{1,2}, A. Yu. Rotov², L. A. Astakhova^{✉2}, M. L. Firsov²

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 44 Thorez Ave., Saint Petersburg 194223, Russia

Authors

Ivan S. Romanov, e-mail: sacco.di.riso@gmail.com

Alexander Yu. Rotov, SPIN: 2142-5480, Scopus AuthorID: 57194768778, ResearcherID: K-2543-2018, ORCID ID: 0000-0002-7903-6262, e-mail: rotovau@gmail.com

Luba A. Astakhova, SPIN: 1828-5971, Scopus AuthorID: 55178656000, ResearcherID: K-2233-2018, ORCID ID: 0000-0003-3162-2446, e-mail: lubkins@yandex.ru

Michael L. Firsov, SPIN: 2378-4778, Scopus AuthorID: 16156463600, ResearcherID: E-8837-2018, ORCID ID: 0000-0001-9395-1160, e-mail: michael.firsov@gmail.com

For citation: Romanov, I. S., Rotov, A. Yu., Astakhova, L. A., Firsov, M. L. (2022) Improved intravitreal injection in mice with electroretinographic evaluation of results. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 233–245. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-233-245> EDN LINDCS

Received 21 April 2022; reviewed 3 June 2022; accepted 5 June 2022.

Funding: This study was supported by a grant from the Federal budget as part of the government programme that supports the creation and development of the world-class research center Pavlov Center for Integrative Physiology to Medicine, High-Tech Healthcare and Technologies of Stress Resistance.

Copyright: © I. S. Romanov, A. Yu. Rotov, L. A. Astakhova, M. L. Firsov, (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. At the present time vision pathologies affecting the retina are widespread. This prompts the scientific community to conduct research focusing on the methods of treating retinal conditions and their practical application. Injections of therapeutic agents into the vitreous body (intravitreal injections) are being increasingly used both in clinical settings and in research to develop new approaches in treating degenerative and other retinal diseases. The technique of human intravitreal injections is well-developed and sufficiently studied. However, there is also a need to apply intravitreal technique in model animals, in particular, in mice, whose eye is very much different from that of a human. The paper describes the steps we took to improve the technique of intravitreal injections in mice. We assessed the effect of different approaches to intravitreal injection on the retinal function by in vivo electroretinography. As a result, we propose an efficient and safe protocol for the intravitreal administration of various agents into the murine eye. The improved protocol allows to assess the possible adverse effects of the agent itself, rather than induced by injection.

Keywords: intravitreal injection, retina, model animals, electroretinography, eye, vitreous body

Введение

Внутриглазные инъекции и область их применения

Орган зрения позвоночных животных — глаз — состоит из глазного яблока и глазного нерва. Снаружи глаз покрыт фиброзной оболочкой; в передней части это прозрачная роговица, а в задней части — непрозрачная склера. С задней стороны изнутри глаз выстилает сетчатка, состоящая из нейронов, участвующих в восприятии светового стимула (рис. 1А). На сетчатку попадает свет, прошедший через зрачок и сфокусированный хрусталиком. Пространство за хрусталиком называется стекловидным телом и представляет собой матрикс, преимуществен-

но состоящий из гликозаминогликанов (Rodieck 1998).

И в клинической практике, и в научных исследованиях есть потребность в доставке лекарственных средств внутрь глаза, в том числе в сетчатку. В таких случаях местный способ нанесения веществ (глазные капли) малоэффективен (Kim, Woo 2021). Поэтому прибегают к инъекциям, когда вещество с помощью иглы напрямую вводится внутрь глаза. В настоящее время с помощью инъекций доставляют широкий спектр веществ. Например, для терапии интраокулярной неоваскуляризации применяют ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (Kim, Woo 2021; Korotkikh et al. 2019). В генной терапии дегенерации сетчатки и оптогенетических исследованиях различные типы

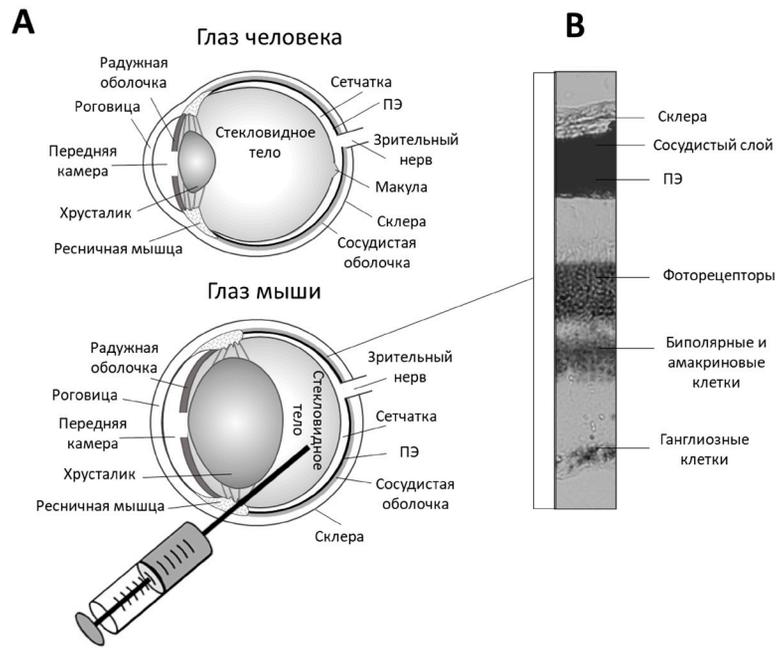


Рис. 1. Схема строения глаза человека и мыши (А) и поперечный срез глазного бокала мыши (В). ПЭ — пигментный эпителий (адаптировано из Veleri et al. 2015)

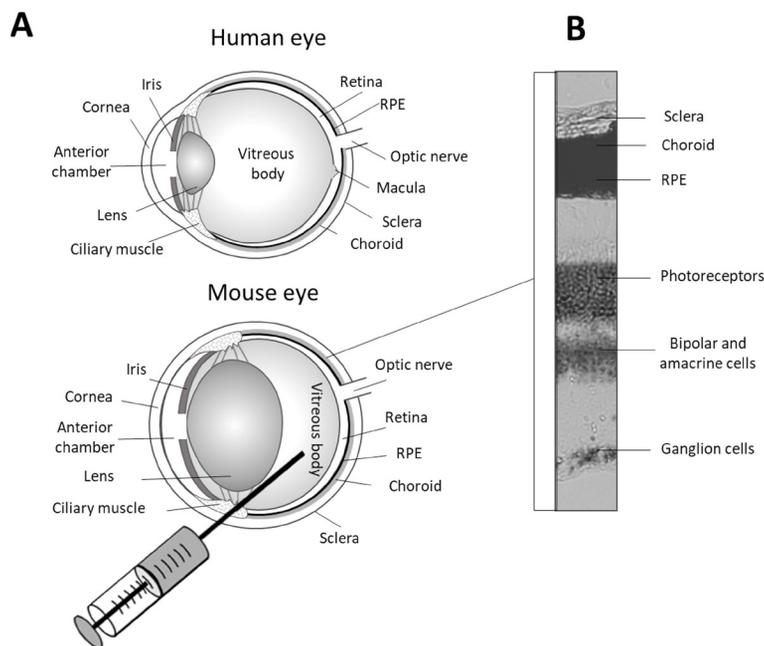


Fig. 1. Schematic view of human and mouse eye (A) and cross-section of the mouse eyecup (B). RPE—retinal pigment epithelium (adapted from Veleri et al. 2015)

инъекций используют для доставки внутрь глаза векторов — вирусов или синтетических наночастиц (Gorantla et al. 2020; Planul, Dalkara 2017; Rotov et al. 2021).

Мыши как модельный организм в исследованиях сетчатки

Существует множество модельных организмов для исследований патологий сетчатки.

Несомненно, наиболее близкой по строению к человеческой является сетчатка других приматов, прежде всего благодаря наличию у них центральной ямки. Однако эти животные не оптимальны для проведения исследований ввиду этических и экономических аспектов их содержания и сложностей в генетическом манипулировании для создания новых моделей.

Поэтому в большинстве случаев используют другие модельные организмы: например, для изучения генетических основ формирования глаза используют дрозофилу, а эмбрионального развития сетчатки — рыб (данио) (Veleri et al. 2015).

Наиболее часто модельными объектами для изучения дегенеративных заболеваний сетчатки служат грызуны — крысы, а еще чаще мыши. Несмотря на то, что глаз мыши имеет анатомические отличия от человеческого — более крупный хрусталик относительно глазного яблока и отсутствие центральной ямки в сетчатке (рис. 1А), основной план строения глаза и сетчатки един для большинства позвоночных (Veleri et al. 2015). Возбудимые клетки сетчатки всегда образуют упорядоченные слои и включают фоторецепторные, горизонтальные, биполярные, амакриновые и ганглиозные клетки (рис. 1В). Глиальные мюллеровские клетки пронизывают сетчатку и образуют пограничные мембраны, отделяющие сетчатку от пигментного эпителия и стекловидного тела соответственно. Важно, что в сетчатке мышей, как и у человека, преобладают фоторецепторы ночного зрения (палочки), а число дневных фоторецепторов (колбочек) сравнительно мало.

Преимущества мышей как модельных организмов включают простоту их содержания в лабораторных условиях, быстрое размножение и хорошо отработанные методы манипуляции геномом для создания моделей патологий сетчатки (Baugildin et al. 2021). Различные линии мышей с наследственной дегенерацией сетчатки на поздних стадиях патологии имеют сходную клиническую картину — полную потерю зрения в результате гибели фоторецепторов. Они различаются мутациями, вызывающими патологию, механизмами и скоростью гибели фоторецепторов и соотносятся с 40% известных заболеваний сетчатки у человека (Collin et al. 2020).

Пути доставки веществ внутрь глаза

Интравитреальная инъекция (ИВИ) — наиболее простой способ доставки веществ к сетчатке. Она проводится в стекловидное тело, после чего вещество должно пройти через внутриглазные барьеры, поэтому данная процедура чаще используется для воздействия на клетки внутренних слоев сетчатки (ганглиозные, амакриновые и биполярные). При правильном проведении ИВИ воздействие происходит на большую часть площади сетчатки, а риск возникновения различных осложнений минимален, хотя и требует введения вещества

в большей концентрации, чем методы, о которых будет сказано ниже (Ioshin 2017).

Помимо ИВИ, для доставки веществ в сетчатку на практике также применяются и считаются достаточно эффективными субретинальные (СРИ) и супрахориоидальные (СХИ) инъекции. При СРИ иглу проводят сквозь сетчатку, в область между фоторецепторами и пигментным эпителием. При таком пути введения материал быстрее поступает к сетчатке, и кроме того, можно использовать меньшие концентрации веществ, а значит снизить потенциальную токсичность. СРИ больше подходят для целевой доставки к фоторецепторам или горизонтальным клеткам, но число подвергшихся воздействию клеток будет ограничено небольшой областью вокруг точки введения. Также этот метод может быть опасен для сетчатки, так как ее легко повредить иглой или вызвать отслоение.

СХИ проводят в область сосудистой оболочки глаза, лежащей за пигментным эпителием, и в результате доставляемое вещество может попадать непосредственно в кровоток. Таким образом, оно разносится по всей площади сетчатки, избегая многих тканевых барьеров глаза, что повышает эффективность вводимого вещества. СХИ считаются более безопасными, чем СРИ; тем не менее существует риск отслойки сосудистой оболочки и кровоизлияния. Поэтому процедура введения, сложная сама по себе из-за пути введения через жесткую склеру, требует дополнительных предосторожностей — подбора подходящей длины иглы и прикладываемого давления при введении (Kim, Woo 2021).

Поскольку глаз мыши имеет небольшой размер при сравнительно крупном хрусталике, тонкие манипуляции, необходимые для проведения СРИ и СХИ, становятся еще более затруднительными. Таким образом, при работе с мышами в ряде случаев наиболее удобным становится метод с введением вещества в стекловидное тело. В случае человека эта методика также предпочтительна ввиду наименьшей инвазивности, поэтому отработка оптимального протокола проведения ИВИ модельным животным является актуальной задачей.

Прижизненная электроретинография как метод оценки состояния сетчатки

Часто после инъекции бывает необходимо оценивать состояние сетчатки, поскольку сама инъекция или доставляемый агент могут оказывать на ткани глаза неблагоприятное влияние. Для этих целей ценным способом оценки состояния сетчатки является прижизненная элек-

троретинография. Данный метод основан на изменении мембранного потенциала клеток сетчатки во время генерации ответа на свет. В результате изменяется потенциал на роговице глаза, который можно зарегистрировать с помощью накладываемых электродов.

Электроретинограмма (ЭРГ) отражает электрическую активность сетчатки, возникающую в ответ на световую стимуляцию. Форма и амплитуда компонент ЭРГ определяется вкладом разных типов клеток сетчатки, что позволяет использовать ее для дифференциальной оценки состояния всей ткани в целом. В ЭРГ выделяют 2 основных компоненты — а- и b-волны (рис. 2А). А-волна отражает ответ фоторецепторов — палочек и колбочек, а b-волна (обратной полярности) формируется преимущественно ответом ОН-биполярных клеток (Perlman 2015). Также в ЭРГ выделяют медленные компоненты, возникающие в результате активности мюллеровских клеток и клеток пигментного эпителия. Ответы горизонтальных, амакриновых и ганглиозных клеток распространяются радиально в плоскости сетчатки (в отличие от фоторецепторов и биполярных клеток) и вносят незначительный вклад в ЭРГ (Leinonen, Tanila 2018).

Преимуществом электроретинографии является неинвазивность и простота проведения. Можно многократно прижизненно регистрировать ЭРГ у одного испытуемого животного, наблюдая эффект какого-либо воздействия в динамике сколь угодно долгое время (Тао et al. 2020).

В рамках данной работы мы апробировали различные протоколы проведения ИВИ лабораторным мышам с последующей оценкой состояния сетчатки путем регистрации ЭРГ. В качестве итога приведен оптимальный, на наш взгляд, протокол проведения таких инъекций, оказавший наименьшее влияние на функциональное состояние сетчатки. Такой протокол будет полезен для проведения исследований и доклинических испытаний препаратов, вводимых интравитреально.

Материалы и методы

Интравитреальные инъекции (ИВИ)

Для проведения ИВИ мышей наркотизируют путем внутримышечного введения тилетамин + золазепам («Золетил», 26,7 мг/кг веса животного) и ксилазина («Ксила», расчет 6,7 мг/кг), разведенных в физиологическом растворе для инъекций. Голову мыши фиксируют в держателе, позволяющем удерживать животное

в положении на боку для проведения инъекций в правый или левый глаз. Держатель был сконструирован в ИЭФБ РАН и аналогичен коммерческой модели SG-4N (Narishige). Для подавления мигательного рефлекса на глаз наносят местный анестетик — оксибупрокаин («Инокаин» 0,4% раствор, «Сентисс Рус»). Для визуализации движения иглы внутри глаза также наносят расширитель зрачка — тропикамид («Мидримакс» 0,8% раствор, «Сентисс Рус»). Все манипуляции с зафиксированным животным проводят под бинокулярным микроскопом МС-2-ZOOM («Микромед»).

Инъекцию проводят в два этапа: (I) глаз прокалывают одноразовой остроконечной иглой калибра 30G в области перехода между склерой и роговицей; (II) в место прокола вводят ультратонкую тупоконечную иглу (калибр 33G), присоединенную к гамильтоновскому шприцу (10 мкл), и раствор вводят в стекловидное тело (Kay et al. 2013). Конечный объем инъекции — 1,5–2 мкл. Отдельные этапы подготовки материалов и процедуры, отличавшиеся между протоколами, отработанными нами в рамках данной работы, описаны в последующих разделах.

Электроретинография

Для оценки функционального состояния сетчатки регистрацию ЭРГ проводили до инъекции, и далее спустя 1, 3, 7 и 14 дней после ее проведения. Эксперименты проводили на мышах дикого типа (линия C57Bl, питомник «Рапполово», Ленинградская область). Перед регистрацией ЭРГ мыши проходили темновую адаптацию в течение ночи. Эксперименты проводили в темной комнате, все манипуляции с животными выполняли при свете тусклого красного фонаря.

Процедуру регистрации ЭРГ проводили, как было описано ранее (Goriachenkov et al. 2021). На время регистрации ЭРГ мышей подвергали ингаляционному наркозу газовой смесью 2,5% изофлурана (Laboratorios Karizoo) и кислорода, на поверхность глаза наносили местный анестетик и расширитель зрачка. Ответ на световые стимулы регистрировали с помощью волосковых электродов с серебряным напылением с роговицы обоих глаз. Фиксацию электродов на глазах и их электрический контакт обеспечивали при помощи токопроводящего глазного геля «Видисик» (карбомер 0,2%, Bausch & Lomb) и наложения линз: прозрачной на стимулируемый светом глаз и черной на второй.

Протокол световой стимуляции включал в себя серию коротких (10–50 мс) вспышек зеленого света ($\lambda_{\max} = 525$ нм) возрастающей интенсивности (от $5,8 \times 10^{-5}$ до $31,6$ кд \times с/м²).

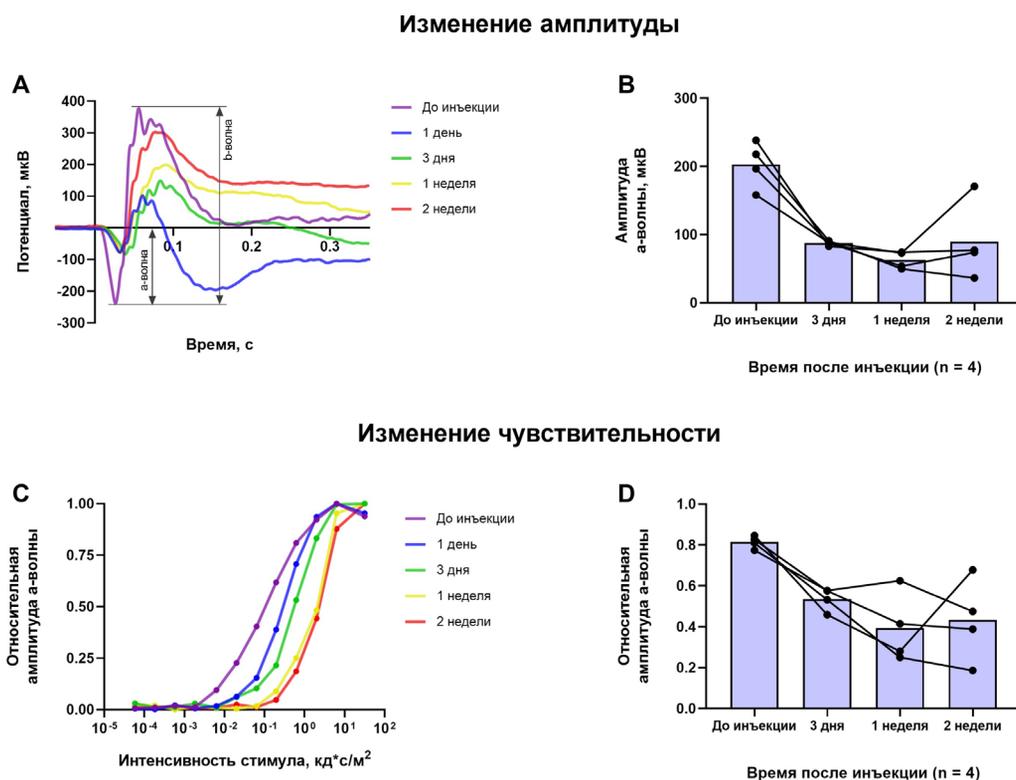


Рис. 2. Изменения в ЭРГ у мышей в разные временные точки после ИВИ ФСБ по первому протоколу. Приведены ответы и амплитуды для вспышки интенсивностью $0,62 \text{ кд} \times \text{с}/\text{м}^2$. (А) пример ответов, записанных до и после инъекции; (В) изменения в амплитуде а-волны ЭРГ; (С) пример зависимостей «ответ — интенсивность» для а-волны; (D) изменения относительной амплитуды а-волны (нормированной на максимальную), характеризующие сдвиг в чувствительности глаза

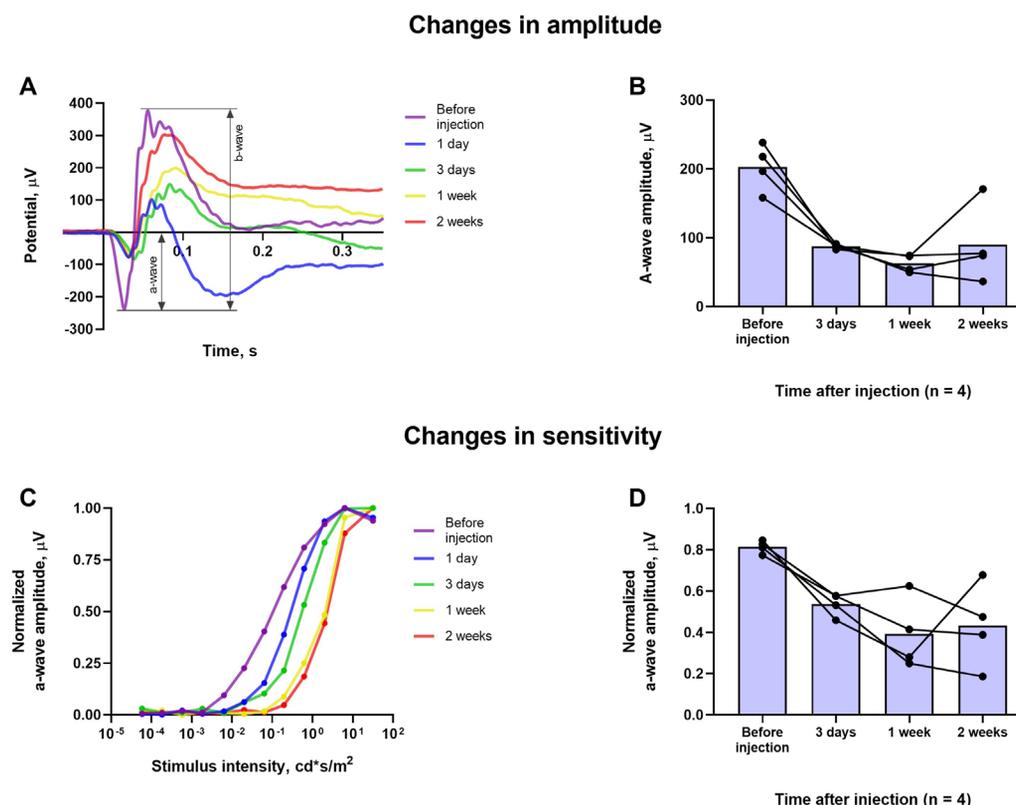


Fig. 2. Changes in ERGs recorded from murine eyes at different time points before and after intravitreal injection of PBS according to the first protocol. Given responses and amplitudes correspond to flashes with intensity $0.62 \text{ cd} \times \text{s}/\text{m}^2$. (A) an example of responses recorded before and after injection; (B) changes in the amplitude of the ERG a-wave; (C) an example of a-wave response-intensity curves; (D) changes in the normalised amplitude of the a-wave indicating a shift in the eye sensitivity

Ответы на вспышки регистрировали с помощью усилителя Model 3000 (A-M Systems), плат и программ LabView (National Instruments) с аналоговой низкочастотной фильтрацией 3 кГц и частотой дискретизации 1 мс/точку. Анализ ЭРГ включал в себя оценку амплитуды а-волны (отсчитывали от нулевой линии) и b-волны (отсчитывали от пика а-волны, рис. 2А), а также построение зависимостей «ответ — интенсивность» для оценки возможного сдвига чувствительности глаза к свету.

Первый вариант процедуры ИВИ

Первый из отработанных нами протоколов ИВИ предполагал введение 0,1 М фосфатно-солевого буфера (ФСБ), который был приготовлен из коммерческих реактивов (NaCl, KCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, Sigma-Aldrich) и проавтоклавирован. Имеются данные, что ФСБ не обладает токсическим действием на сетчатку (в отличие от физиологического раствора для инъекций) (Hombrebueno et al. 2014). Между процедурами по проведению инъекций ультратонкие иглы гамилтоновского шприца постоянно хранили в 70% этаноле, также иглы промывали последовательно этанолом и дистиллированной водой после каждой инъекции. По завершении инъекции на место прокола наносили мазь с антибиотиком тетрациклином (1%, «Татхимфармпрепараты»), а также гель «Корнерегель» (декспантенол 5%, Vausch & Lomb) для профилактики бактериальной инфекции и высыхания роговицы, соответственно. На время выхода из наркоза (1,5–3 часа) клетку с мышами размещали на термоковрике при температуре 30–35° С.

Регистрация ЭРГ на 1-й день после инъекции показала снижение амплитуд как а-, так и b-волны по сравнению с записями до инъекции. Также у ответов на вспышки высокой интенсивности наблюдали значительное увеличение амплитуды глиальной компоненты, что может свидетельствовать о развитии иммунного ответа в сетчатке. Спустя 1 и 2 недели форма ответов вернулась к норме, однако амплитуды а- и b-волны по-прежнему были сниженными, хотя у некоторых животных была тенденция к их увеличению (рис. 2А, В). Чувствительность глаза к световым стимулам снижалась после инъекций ФСБ, и у большинства животных продолжала уменьшаться со временем (рис. 2С, D). Причиной этого, вероятно, является постепенно нарастающее помутнение хрусталика, которое мы наблюдали по ходу регистрации ЭРГ на разных сроках после инъекции.

Второй вариант процедуры ИВИ

Второй вариант протокола отличался от первого по ряду пунктов подготовки: для инъекций использовали коммерческий, стерильный и апиrogenный 0,1 М ФСБ («Биолот»); препараты для местной анестезии глаза и расширения зрачка были предварительно профильтрованы (фильтр Millex-GV, Millipore, диаметр пор 0,22 мкм); стерилизацию ультратонких игл для инъекций производили не этанолом, а путем кипячения перед каждой инъекцией в воде в течение 5–10 минут. Также после инъекции мышам вводили антиседативный препарат атипамезол («Антимедин», из расчета 1 мг/кг веса животного) для быстрого выхода из наркоза (до 10 минут). В результате к мышам быстрее возвращается мигательный рефлекс, благодаря которому место прокола скрывается в конъюнктивальном мешке. Предположительно в этом случае риск развития инфекции ниже, чем при постоперационной обработке антибиотиком глаза мыши, медленно выходящей из наркоза (Campbell et al. 2012). Соответственно, на глаза мышам в рамках данного протокола антибиотик и глазной гель не наносили.

Анализ ЭРГ также выявил снижение амплитуды как а-волны, так и b-волны после инъекции по сравнению с записями, сделанными до нее, но менее выраженное, чем при первой версии протокола. Несмотря на то, что ко второй неделе у части животных сохранялась отрицательная динамика амплитуды а- и b-волн, патологического увеличения амплитуды глиальной компоненты не наблюдали ни у одного из них (рис. 3А, В). Следует также отметить, что чувствительность глаза после инъекций ФСБ по новому протоколу со временем практически не изменялась, и не развивалось помутнение хрусталика (рис. 3С, D). Таким образом, наши результаты показывают, что процедура ИВИ по новому протоколу является менее инвазивной, чем проведенная по первому протоколу.

Сравнение ФСБ и раствора Рингера в качестве растворителя для ИВИ

Дополнительно мы провели инъекции по второму протоколу, но вместо ФСБ вводили раствор Рингера, оптимизированный для сетчатки грызунов. Его состав (в мМ): 133,3 NaCl, 3,3 KCl, 2,0 MgCl₂, 1,0 CaCl₂, 10,0 глюкоза, 0,01 EDTA, 12,0 ХЕПЕС; pH 7,5 (Turunen, Koskelainen 2017). Перед ИВИ раствор профильтровали аналогично препаратам для местной анестезии и расширения зрачка (фильтр Millipore, 0,22 мкм). Результаты

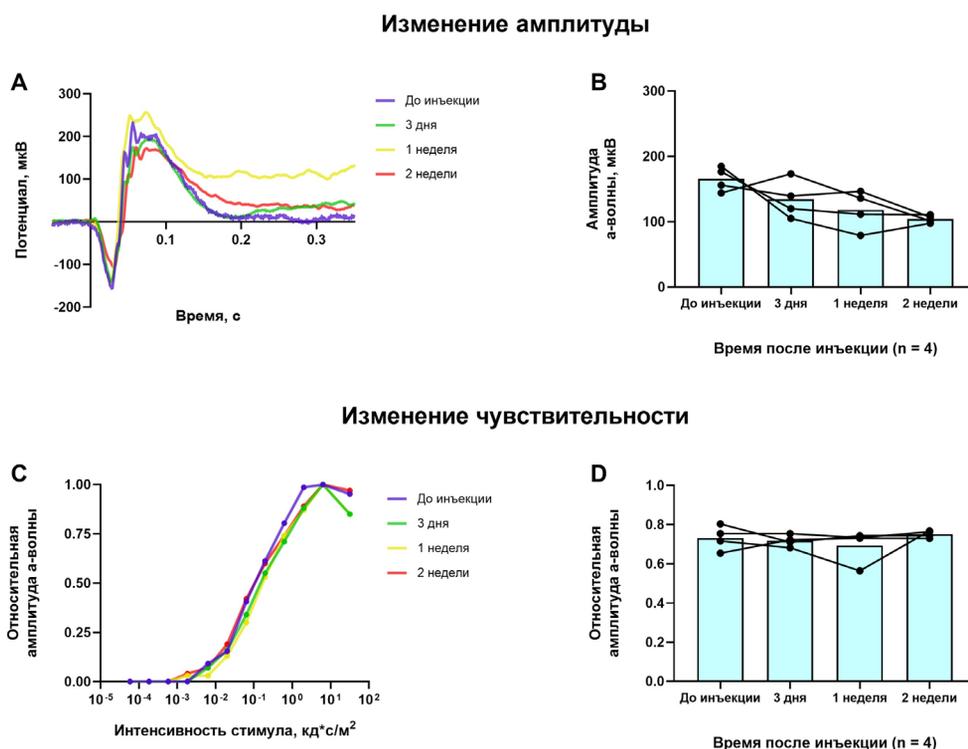


Рис. 3. Изменения в прижизненной ЭРГ у мышей в разные временные точки после ИВИ ФСБ по второму протоколу. Приведены ответы и амплитуды для вспышки интенсивностью $0,62 \text{ кд} \times \text{с}/\text{м}^2$. (А) пример ответов, записанных до и после инъекции; (В) изменения в амплитуде а-волны ЭРГ; (С) пример зависимости «ответ — интенсивность» для а-волны; (D) изменения относительной амплитуды а-волны (нормированной на максимальную), характеризующие сдвиг в чувствительности глаза

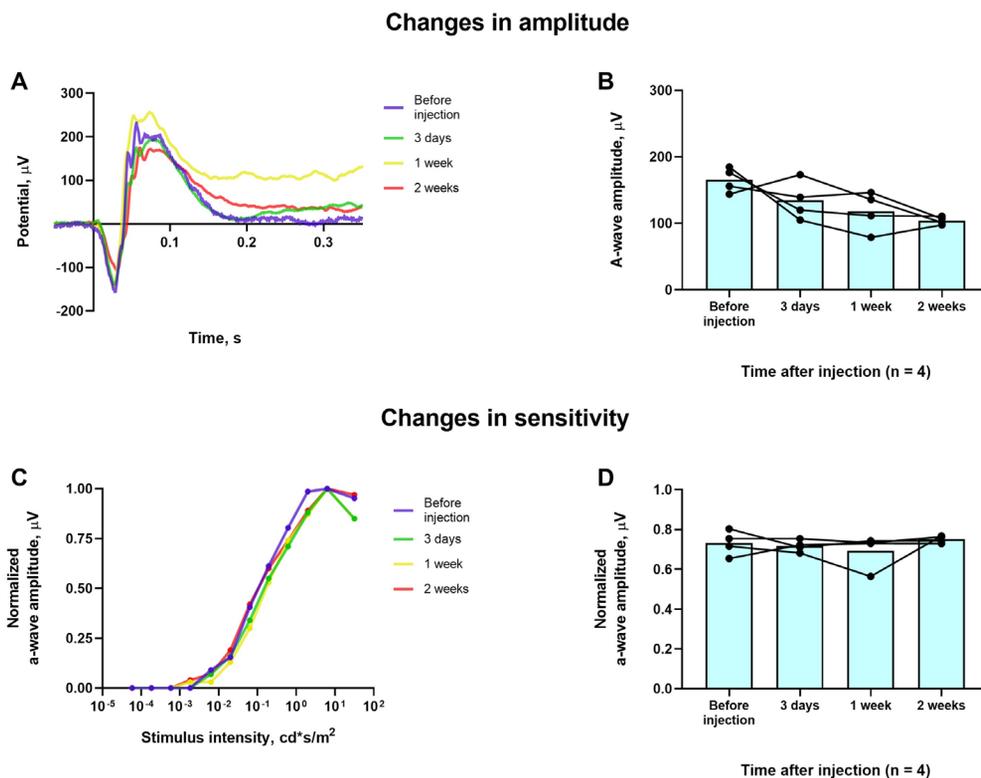


Fig. 3. Changes in ERGs recorded from murine eyes at different time points before and after intravitreal injection of PBS according to the second protocol. Given responses and amplitudes correspond to flashes with intensity $0.62 \text{ cd} \times \text{s} / \text{m}^2$. (A) an example of responses recorded before and after injection; (B) changes in the amplitude of the ERG a-wave; (C) an example of a-wave response-intensity curves; (D) changes in the normalised amplitude of the a-wave indicating a shift in the eye sensitivity

принципиально не отличались от инъекций ФСБ: амплитуды основных волн ЭРГ ко второй неделе после инъекции снижались незначительно, а патологической формы или снижения чув-

ствительности не наблюдали в течение всего периода наблюдения (рис. 4).

Таким образом, использование специализированного многокомпонентного раствора для

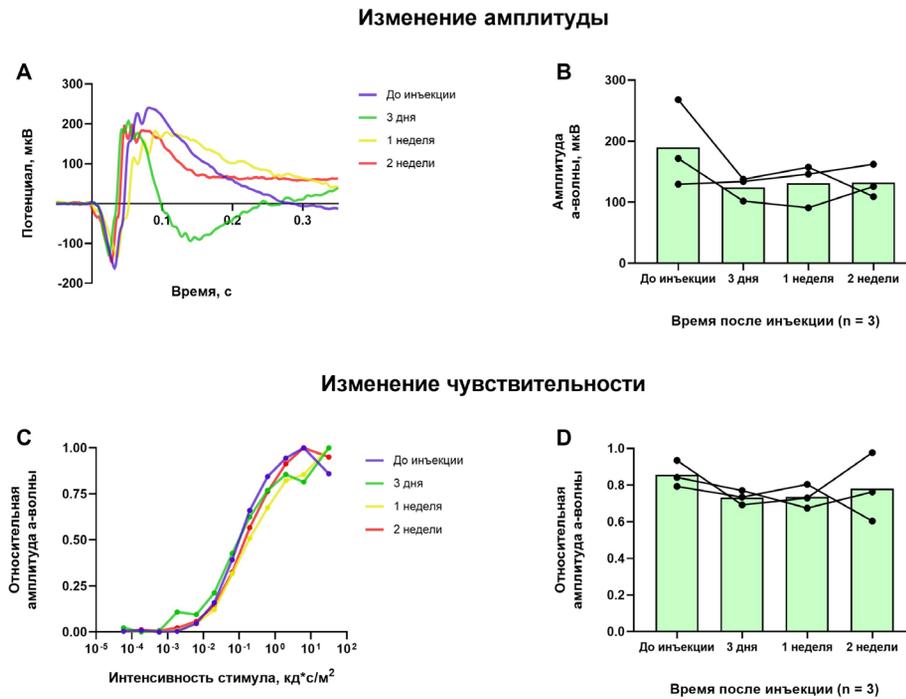


Рис. 4. Изменения в прижизненной ЭРГ у мышей в разные временные точки после ИВИ раствора Рингера по второму протоколу. Приведены ответы и амплитуды для вспышки интенсивностью $0,62 \text{ кд} \times \text{с}/\text{м}^2$. (А) пример ответов, записанных до и после инъекции; (В) изменения в амплитуде а-волны ЭРГ; (С) пример зависимостей «ответ — интенсивность» для а-волны; (D) изменения относительной амплитуды а-волны (нормированной на максимальную), характеризующие сдвиг в чувствительности глаза

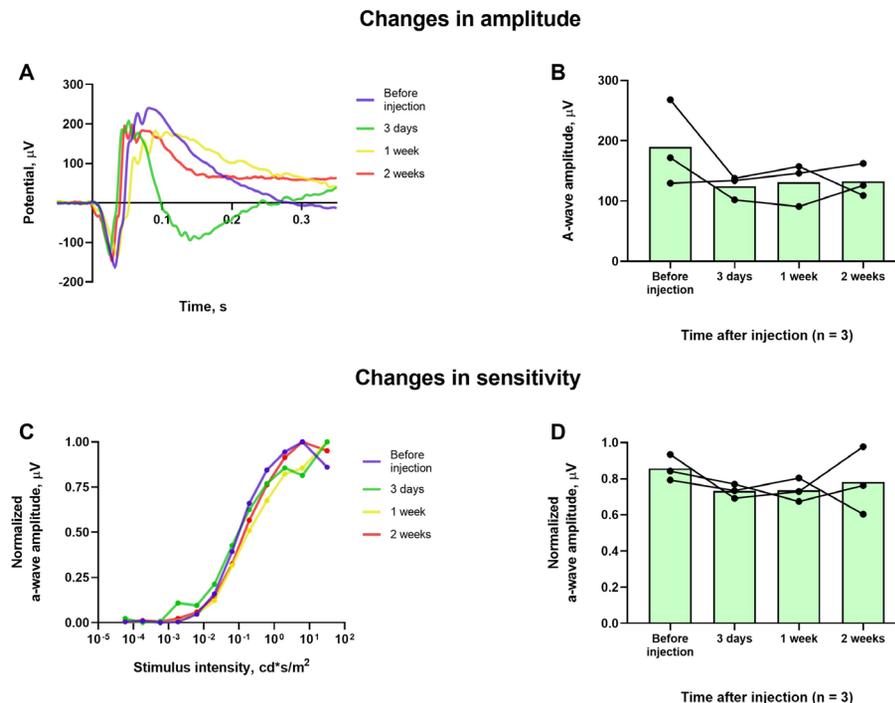


Fig. 4. Changes in ERGs recorded from murine eyes at different time points before and after intravitreal injection of PBS according to the second protocol. Given responses and amplitudes correspond to flashes with intensity $0.62 \text{ cd} \times \text{s}/\text{m}^2$. (A) an example of responses recorded before and after injection; (B) changes in the amplitude of the ERG a-wave; (C) an example of a-wave response-intensity curves; (D) changes in the normalised amplitude of the a-wave indicating a shift in the eye sensitivity

работы с сетчаткой не улучшило состояние сетчатки после ИВИ по сравнению с ФСБ. Оба растворителя можно использовать равноправно в зависимости от того, в каком вводимые вещества или векторы будут более стабильными.

Факторы, потенциально ухудшающие функцию сетчатки при ИВИ

Воспаление тканей глаза, вызванное проникновением микроорганизмов и чужеродных веществ

Долгосрочные изменения параметров ЭРГ могут быть связаны с соблюдением принципов асептики проведения ИВИ и чистотой (стерильностью) вводимых при этом растворов. Микроорганизмы — бактерии и вирусы из окружающей среды, попадая во внутреннюю среду глаза с поверхности инъекционных игл, с поверхности глаза, обработанного нестерильными каплями для расширения зрачка и (или) для анестезии, через прокол в склере после процедуры инъекции и в составе нестерильных вводимых растворов, способны вызвать тяжелое инфекционное воспаление тканей глаза. Такие случаи известны, хотя и с частотой в доли процента, даже у человека в клинической практике, где асептике уделяется пристальное внимание (Kim 2015; Wickremasinghet al. 2008). Такое осложнение у пациентов приводило к стремительному развитию патологии тканей глаза, сопровождающейся резким снижением зрения уже через 2–3 дня. Такая динамика коррелирует с тем, что мы наблюдали у некоторых испытуемых мышей в ранних экспериментах, когда принципам стерильности и асептики еще не уделялось достаточного внимания. Введение дополнительных мер по контролю над стерильностью инструментов, вводимых растворов, наносимых на глаз перед инъекцией глазных капель, значительно улучшило ситуацию с сохранением функции сетчатки мышей после инъекций.

Кроме того, по нашему мнению, нельзя исключать и потенциал неинфекционного воспаления. Одной из причин такого воспаления может стать введение в глаз растворителя, где микроорганизмы обезврежены, например, путем предварительного автоклавирования, но остаются их фрагменты, которые могут служить эндотоксинами (Rietschel et al. 1994). Поэтому на позднем этапе отработки методики ИВИ мы стали использовать коммерческий стерильный фосфатно-солевой буфер, который, насколько нам известно, лишен таких эндотоксинов (Hombrebueno et al. 2014). Кроме того, мы пред-

полагаем, что при стерилизации этиловым спиртом на игле может оставаться некоторое его количество, и дальнейшее попадание его в полость глаза даже в малом объеме может наносить вред сетчатке. Исходя из этого, мы заменили стерилизацию иглы между инъекциями разным животным этиловым спиртом на кипячение игл в воде в течение 5–10 минут.

Довольно спорным пунктом является нанесение препаратов антибиотиков на роговицу глаза мыши по завершении инъекции. В некоторых протоколах, специфичных для лабораторных грызунов, данная мера рекомендована, однако, согласно сведениям от специалистов из других научных групп, мазь антибиотика запечатывает область прокола и препятствует нормальному заживлению раны. При разработке оптимальной методики ИВИ мы отказались от нанесения антибактериальной мази и сделали ставку на быстрый (медикаментозный) вывод животных из наркоза и, как следствие, быстрое восстановление мигательного рефлекса и смачивание поверхности глаза слезной жидкостью, которая, как мы предполагаем, является естественным антисептиком для склеры и роговицы.

Изменение уровня внутриглазного давления

Как для пациентов в клинической практике, так и для глаза модельных животных показано, что ИВИ приводят к повышению внутриглазного давления (ВГД) (Bauer et al. 2021; Mears 2018; Pierscionek et al. 2007). В то же время его изменение временно, и гомеостатический механизм глаза быстро выравнивает его до исходного уровня (Bubnova, Kurguzova 2018). Такое повышение зависит от объема вводимого препарата, и в некоторых случаях восстановление уровня ВГД до нормальных значений может занимать 40–60 минут (Seo, Choi 2015). Изменения амплитуды компонент ЭРГ после ИВИ у мышей может быть связано с такими колебаниями ВГД: если десятки минут ткани глаза, в том числе сетчатка, находились при повышенном механическом давлении, это может плохо сказаться на состоянии клеток сетчатки за счет ишемического эффекта. Наиболее чувствительны к ишемии и в первую очередь к недостатку кислорода биполярные клетки, которые определяют амплитуду b-волны (Abbas et al. 2022). В ходе разработки оптимальной техники ИВИ мышам мы учитывали данный фактор и варьировали объем введения от 1,5 до 2 микролитров на глаз, но не проводили систематического изучения, как влияет данный фактор на конечный результат состояния глаза, оцениваемый по ЭРГ.

Выводы

По итогам проведенной работы мы предлагаем следующий протокол для проведения ИВИ лабораторным мышам.

- 1) Непосредственно перед процедурой все инструменты (офтальмологические пинцеты, гамильтоновский шприц) стерилизуют ультрафиолетом в течение 15–30 минут. Доводят воду до кипения и помещают в нее ультратонкие иглы для инъекций. Устройство для фиксации головы мыши и поверхность предметного столика бинокулярного микроскопа дезинфицируют 70% этанолом. Перед каждой новой инъекцией следует повторять дезинфекцию фиксирующего устройства и предметного столика и выдерживать инъекционную иглу в кипящей воде в течение минимум 5 минут.
- 2) Для проведения ИВИ рекомендуется спустить поршень гамильтоновского шприца либо с помощью автоматического инжектора, либо проводить процедуру с ассистентом. Таким образом основной оператор сможет сосредоточиться на контроле положения иглы в глазу.
- 3) В качестве растворителя для вводимого вещества следует использовать профильтрованный (через фильтр с порами 0,22 мкм) или коммерческий стерильный растворитель (ФСБ или специализированные растворы для работы с сетчаткой).
- 4) Перед ИВИ мышь наркотизируют внутримышечным введением раствора смеси тилетамин + золазепам (26,7 мг/кг веса животного) и ксилазина (6,7 мг/кг) в физиологическом растворе для инъекций.
- 5) Голову мыши фиксируют в держателе под бинокулярным микроскопом так, чтобы глаз полностью находился в поле зрения оператора. На глаз наносят по 3–4 мкл местного анестетика (оксибупрокаин, 0,4% раствор) и расширителя зрачка (тропикамид, 0,8%). Процедуру ИВИ следует начинать после полного расширения зрачка, предварительно выведя глаз из орбиты с помощью офтальмологического пинцета.
- 6) Для проведения ИВИ глаз прокалывают одноразовой остроконечной иглой калибра 30G в области лимба (светлое кольцо между склерой и роговицей). Затем в место прокола вводят ультратонкую тупоконечную иглу (калибр 33G), присоединенную к гамильтоновскому шприцу.

Вводить иглу следует под углом около 45° к плоскости радужной оболочки и зрачка, т. к. в противном случае есть риск повредить крупный хрусталик. Движение иглы внутри глаза отслеживают через расширенный зрачок.

- 7) Когда кончик ультратонкой иглы окажется примерно в центре глаза, гамильтоновским шприцем в стекловидное тело вводят раствор. Конечный объем ИВИ не должен превышать 2 мкл во избежание резкого повышения ВГД. После окончания введения следует зафиксировать иглу внутри глаза еще на 30–60 секунд, т. к. быстрое извлечение может привести к вытеканию части введенного раствора через место прокола. В конце процедуры с помощью пинцета вернуть глаз в орбиту (до контакта с веками).
- 8) Ввести внутримышечно антиседативный препарат (атипамезола гидрохлорид, 1 мг/кг веса животного). После завершения операции поместить мышь в чистую клетку, расположенную на термоковрике с температурой около 30–35 °С, до ее полного выхода из наркоза.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Работа на животных была проведена с соблюдением принципов гуманности (Директивы Совета Европейских сообществ 1986 г. 86/609/ЕЕС).

Ethics Approval

Animal experiments were carried out in accordance with the ethical standards of the European Union Directive 86/609/EEC.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Морвен Камерон, Тээму Турунени и Айаману Абдул Азизу за неоценимые советы по усовершенствованию методики. Интравитреальные инъекции выполняли в стерильной операционной на базе ЦКП научного оборудования для физиологиче-

ских, биохимических и молекулярно-биологических исследований ИЭФБ РАН.

Acknowledgements

The authors extend their gratitude to Dr. Morven Cameron, Dr. Teemu Turunen, and Dr. Ayaman Abdul Aziz for their invaluable advice on improving the injection protocol. The authors are also thankful to the staff of the Research Resource Center for Physiological, Biochemical and Molecular-Biological Research (Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences).

Вклад авторов

а. Романов Иван Сергеевич — постановка экспериментов, написание рукописи;

б. Ротов Александр Юрьевич — концепция и постановка экспериментов, редактирование рукописи;

с. Астахова Любовь Александровна — концепция и постановка экспериментов, редактирование рукописи;

д. Фирсов Михаил Леонидович — концепция экспериментов, редактирование рукописи.

Author Contributions

a. Ivan S. Romanov conducted experiments, wrote the manuscript;

b. Alexander Yu. Rotov developed the concept and conducted experiments, edited the manuscript;

c. Lubov A. Astakhova developed the concept and conducted experiments, edited the manuscript;

d. Michael L. Firsov developed the concept of experiments, edited the manuscript.

References

- Abbas, F., Becker, S., Jones, B. W. et al. (2022) Revival of light signalling in the postmortem mouse and human retina. *Nature*, vol. 606, no. 7913, pp. 351–357. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04709-x> (In English)
- Bauer, S. M., Voronkova, E. B., Kotliar, K. E. (2021) О повышении внутривитреального давления после интравитреальных инъекций [On elevation of intraocular pressure after intravitreal injections]. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal — Russian Ophthalmological Journal*, vol. 14, no. 4, pp. 126–129. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-202114-4-126-129> (In Russian)
- Baygildin, S. S., Musina, L. A., Khimatullina, Z. R. (2021) Geneticheskie i indutsirovannye modeli zhivotnykh s degeneratsiej setchatki [Experimental animal models of retinal degeneration]. *Biomeditsina — Journal Biomed*, vol. 17, no. 1, pp. 70–81. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-1-70-81> (In Russian)
- Bubnova, I. A., Kurguzova, A. G. (2018) Izmeneniya urovnya VGD posle intravitreal'nykh in'ektsij [Changes in intraocular pressure after intravitreal injections]. *Vestnik Oftalmologii — The Russian Annals of Ophthalmology*, vol. 134, no. 4, pp. 47–51. <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404147> (In Russian)
- Campbell, M., Humphries, M. M., Humphries, P. (2012) Barrier modulation in drug delivery to the retina. *Methods in Molecular Biology*, vol. 935, pp. 371–380. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-080-9_26 (In English)
- Collin, G. B., Gogna, N., Chang, B. et al. (2020) Mouse models of inherited retinal degeneration with photoreceptor cell loss. *Cells*, vol. 9, no. 4, article 931. <https://doi.org/10.3390/cells9040931> (In English)
- Gorantla, S., Rapalli, V. K., Waghule, T. et al. (2020) Nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and translational opportunity. *RSC Advances*, vol. 10, no. 46, pp. 27835–27855. <https://doi.org/10.1039/D0RA04971A> (In English)
- Goriachenkov, A. A., Rotov, A. Yu., Firsov, M. L. (2021) Developmental dynamics of the functional state of the retina in mice with inherited photoreceptor degeneration. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 51, no. 6, pp. 807–815. <https://doi.org/10.1007/s11055-021-01137-8> (In English)
- Hombrebueno, J. R., Luo, C., Guo, L. et al. (2014) Intravitreal injection of normal saline induces retinal degeneration in the C57BL/6J mouse. *Translational Vision Science and Technology*, vol. 3, no. 2, article 3. <https://doi.org/10.1167/tvst.3.2.3> (In English)
- Ioshin, I. E. (2017) Bezopasnost' intravitreal'nykh in'ektsij [Safety of intravitreal injection]. *Oftal'mokhirurgiya — Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*, vol. 3, pp. 71–79. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-71-79> (In Russian)
- Kay, C. N., Ryals, R. C., Aslanidi, G. V. et al. (2013) Targeting photoreceptors via intravitreal delivery using novel, capsid-mutated AAV vectors. *PLOS One*, vol. 8, no. 4, article e62097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062097> (In English)
- Kim, H. M., Woo, S. J. (2021) Ocular drug delivery to the retina: Current innovations and future perspectives. *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 1, article 108. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010108> (In English)
- Kim, S. J. (2015) Intravitreal injections and endophthalmitis. *International Ophthalmology Clinics*, vol. 55, no. 2, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1097/iio.000000000000062> (In English)
- Korotkikh, S. A., Bobykin, E. V., Ekgardt, V. F. et al. (2019) Intravitreal'nye in'ektsii v usloviyakh real'noj klinicheskoy praktiki: rezul'taty oprosa vrachej-oftal'mokhirurgov ural'skogo federal'nogo okruga [Intravitreal injections

- in clinical practice: Results of a survey of eye surgeons in the Ural federal district]. *Oftal'mologicheskij zhurnal — Ophthalmology Journal*, vol. 12, no. 1, pp. 27–36. <https://doi.org/10.17816/OV2019127-36> (In Russian)
- Leinonen, H., Tanila, H. (2018) Vision in laboratory rodents—tools to measure it and implications for behavioral research. *Behavioural brain research*, vol. 352, pp. 172–182. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.07.040> (In English)
- Mears, K. (2018) Evaluation of intravitreal injection techniques and intraocular pressure spikes. *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 227, no. 4, article e188. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2018.08.509> (In English)
- Perlman, I. (2015) The electroretinogram: ERG by IDO Perlman. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. [Online]. Available at: <https://webvision.med.utah.edu/book/electrophysiology/the-electroretinogram-erg> (accessed 01.04.2022). (In English)
- Pierscionek, B. K., Asejczyk-Widlicka, M., Schachar, R. A. (2007) The effect of changing intraocular pressure on the corneal and scleral curvatures in the fresh porcine eye. *British Journal of Ophthalmology*, vol. 91, no. 6, pp. 801–803. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.110221> (In English)
- Planul, A., Dalkara, D. (2017) Vectors and gene delivery to the retina. *Annual Review of Vision Science*, vol. 3, no. 1, pp. 121–140. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061413> (In English)
- Rietschel, E. T., Kirikae, T., Schade, F. U. et al. (1994) Bacterial endotoxin: Molecular relationships of structure to activity and function. *The FASEB Journal*, vol. 8, no. 2, pp. 217–225. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1096/fasebj.8.2.8119492> (In English)
- Rodieck, R. W. (1998) *The first steps in seeing*. Sunderland: Sinauer Associates Publ., 562 p. (In English)
- Rotov, A. Yu., Romanov, I. S., Tarakanchikova, Ya. V., Astakhova L. A. (2021) Application prospects for synthetic nanoparticles in optogenetic retinal prosthetics. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 57, no. 6, pp. 1333–1350. <https://doi.org/10.1134/S0022093021060132> (In English)
- Seo, D. R., Choi, K. S. (2015) Fluctuation of the intraocular pressure during intravitreal injection. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 6, no. 6, article 506. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000506> (In English)
- Tao, Y., Hu, B., Ma, Z. et al. (2020) Intravitreal delivery of melatonin affects the retinal neuron survival and visual signal transmission: *In vivo* and *ex vivo* study. *Drug Delivery*, vol. 27, no. 1, pp. 1386–1396. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1818882> (In English)
- Turunen, T. T., Koskelainen, A. (2017) Transretinal ERG in studying mouse rod phototransduction: Comparison with local ERG across the rod outer segments. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 58, no. 14, pp. 6133–6145. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22248> (In English)
- Veleri, S., Lazar, C. H., Chang, B. et al. (2015) Biology and therapy of inherited retinal degenerative disease: Insights from mouse models. *Disease Models and Mechanisms*, vol. 8, no. 2, pp. 109–129. <https://doi.org/10.1242/dmm.017913> (In English)
- Wickremasinghe, S. S., Michalova, K., Gilhotra, J. et al. (2008) Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, vol. 115, no. 11, pp. 1911–1915. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.05.007> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.146+616-002+57.084.1

EDN МСААКМ

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253>

Диклофенак устраняет влияние фактора некроза опухоли на систему кровообращения анестезированной крысы

Т. С. Туманова^{1,2}, Т. Н. Кокурина¹, Г. И. Рыбакова¹, В. Г. Александров^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Татьяна Сергеевна Туманова, SPIN-код: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tumanovats@infran.ru

Татьяна Николаевна Кокурина, SPIN-код: 3519-9096, Scopus AuthorID: 52663784500, ResearcherID: J-8582-2018, ORCID: 0000-0003-2033-5142, e-mail: kokurinatn@infran.ru

Галина Ивановна Рыбакова, SPIN-код: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Вячеслав Георгиевич Александров, SPIN-код: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

Для цитирования: Туманова, Т. С., Кокурина, Т. Н., Рыбакова, Г. И., Александров, В. Г. (2022) Диклофенак устраняет влияние фактора некроза опухоли на систему кровообращения анестезированной крысы.

Интегративная физиология, т. 3, № 2, с. 246–253. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253>
EDN МСААКМ

Получена 18 апреля 2022; прошла рецензирование 11 мая 2022; принята 12 мая 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.

Права: © Т. С. Туманова, Т. Н. Кокурина, Г. И. Рыбакова, В. Г. Александров (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Актуальной проблемой современной физиологии является исследование закономерностей функционирования висцеральных систем в условиях гиперцитокинемии, которая развивается, в частности, при повышении системного уровня бактериального липополисахарида (ЛПС). Гиперцитокинемия приводит к нарушению функций висцеральных систем, в том числе системы кровообращения. Целью настоящего исследования стала проверка гипотезы, согласно которой повышение системного уровня одного из провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли (ФНО- α), приводит к изменениям параметров активности системы кровообращения в результате усиления синтеза индуцибельной изоформы фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2). С этой целью в экспериментах, выполненных на самцах крыс Вистар ($n = 14$), анестезированных уретаном (1,6 г/кг), были изучены эффекты внутривенного введения ФНО- α на среднее системное артериальное давление (АД_{ср}) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также влияние блокатора ЦОГ диклофенака (ДК) на эти эффекты. Было установлено, что ФНО- α (45 мкг/кг) через 40 минут после введения вызывает достоверное повышение среднего АД и ЧСС анестезированной крысы, а предварительное введение ДК (2,5 мкг/кг) предотвращает развитие этих эффектов. Таким образом, выдвинутая гипотеза получила экспериментальное подтверждение. Предполагается, что наблюдавшиеся эффекты ФНО- α обусловлены влиянием повышенного уровня простаноидов на структуры центральной нервной системы.

Ключевые слова: гиперцитокинемия, кровообращение, фактор некроза опухоли, циклооксигеназа, диклофенак

Diclofenac eliminates the effect of tumor necrosis on the circulatory system of an anesthetised rat

T. S. Tumanova^{1,2}, T. N. Kokurina¹, G. I. Rybakova¹, V. G. Aleksandrov^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Tatiana S. Tumanova, SPIN: 9054-0304, Scopus AuthorID: 57109162900, ResearcherID: M-4330-2018, ORCID: 0000-0001-6393-6699, e-mail: tumanovats@infran.ru

Tatiana N. Kokurina, SPIN: 3519-9096, Scopus AuthorID: 52663784500, ResearcherID: J-8582-2018, ORCID: 0000-0003-2033-5142, e-mail: kokurinatn@infran.ru

Galina I. Rybakova, SPIN: 1905-0057, Scopus Author ID: 15045568600, ResearcherID: K-1172-2018, ORCID: 0000-0001-9709-408X, e-mail: rybakovagi@infran.ru

Viacheslav G. Aleksandrov, SPIN: 6752-2718, Scopus Author ID: 7202754123, ResearcherID: J-5698-2018, ORCID: 0000-0002-5079-633X, e-mail: aleksandrovv@infran.ru

For citation: Tumanova, T. S., Kokurina, T. N., Rybakova, G. I., Aleksandrov, V. G. (2022) Diclofenac eliminates the effect of tumor necrosis on the circulatory system of an anesthetised rat. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 246–253. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-246-253> EDN MCAAAM

Received 18 April 2022; reviewed 11 May 2022; accepted 12 May 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019-2030) (0134-2019-0001).

Copyright: © T. S. Tumanova, T. N. Kokurina, G. I. Rybakova, V. G. Aleksandrov (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. Functioning of visceral systems in hypercytokinemia induced, inter alia, by an increase in the systemic level of bacterial lipopolysaccharides (LPS) is an important item on the research agenda in physiology. Hypercytokinemia disrupts effective functioning of visceral systems, in particular, the circulatory system. The aim of the study was to test the hypothesis that an increase in the systemic level of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor (TNF- α) changes circulatory parameters due to an increased synthesis of the inducible isoform of the cyclooxygenase enzyme (COX-2). In experiments on male Wistar rats ($n = 14$) anesthetized with urethane (1.6 g/kg), we studied the effects of intravenous administration of TNF- α on mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) as well as the influence of the COX blocker diclofenac (DC) on the effects in question. It was found that 40 minutes after the administration of TNF- α (45 μ g/kg), the mean BP and HR in the anesthetised rat rise significantly, while the preliminary administration of DC (2.5 μ g/kg) prevents the development of these effects. Thus, the proposed hypothesis was experimentally confirmed. It is assumed that the observed effects of TNF- α are induced by the influence of increased levels of prostanoids on the structures of the central nervous system regulating the activity of visceral systems.

Keywords: hypercytokinemia, circulation, tumor necrosis factor, cyclooxygenase, diclofenac

Введение

Одной из актуальных проблем современной физиологии висцеральных систем, имеющей в том числе и важное практическое значение, является исследование закономерностей их функционирования в условиях системной воспалительной реакции (СВР). Это состояние характеризуется, в частности, гиперцитокинемией и нарушением автономных функций, в том числе функции кровообращения (Marik, Taeb 2017; Singer et al. 2016; Zanotti-Cavazzoni, Hollenberg 2009). СВР может запускаться повышением системного уровня эндотоксина (бактериального липополисахарида, ЛПС), который провоцирует усиленную выработку провоспалительных цитокинов моно-

цитами, макрофагами и другими клетками иммунной системы (Rossol et al. 2011). Установлено, что повышение системного уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО- α) может вызывать нарушения в деятельности системы дыхания (Aleksandrov et al. 2018; Aleksandrova et al. 2021; Hofstetter et al. 2007). Кроме того, было показано, что разнонаправленные изменения артериального давления (АД) происходят при повышении системного уровня ФНО- α (Ramseyer, Garvin 2013), а при введении в желудочки мозга этот цитокин повышает АД (Žera et al. 2016). Исследование механизмов, реализующих указанные эффекты ФНО- α , показало, что изменения параметров системы дыхания являются результатом усиления активности

НО-синтазы (Aleksandrova et al. 2021) и циклооксигеназы (Aleksandrov et al. 2018; Aleksandrova et al. 2021; Hofstetter et al. 2007). Что касается влияния ФНО- α на АД, то оказалось, что долговременные изменения АД при повышении системного уровня ФНО- α являются следствием его влияния на функцию почек (Ramseyer, Garvin 2013), а повышение АД при центральном введении ФНО- α во всяком случае не является следствием его воздействия на НО-синтазный механизм (Žera et al. 2016). Эти данные позволили предположить, что одним из механизмов, реализующих влияние повышенного системного уровня ФНО- α на функцию кровообращения, может быть усиленный синтез индуцибельной изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-2) и, как следствие, повышение уровня простаноидов (ПР). Для экспериментальной проверки этого предположения были исследованы эффекты внутривенного введения ФНО- α на АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также влияние на эти эффекты диклофенака (ДК), который является блокатором ЦОГ.

Методика

В экспериментах были использованы самцы крыс линии *Wistar* ($n = 14$, вес 200–250 г, в среднем 223 ± 6 г), полученные из Центра коллективного пользования «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Колтуши, Россия). Все процедуры, которым подвергали животных при подготовке к экспериментам и при их проведении, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, директиве Совета Европы 2010/63EU Европейского парламента о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также рекомендациям Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

При подготовке и проведении экспериментов животные находились под уретановым наркозом (1,6 г/кг, в/б); глубину наркоза контролировали, оценивая степень выраженности болевого и роговичного рефлексов. Температуру тела животного поддерживали на уровне 37°C . Для обеспечения свободного дыхания накладывали трахеостому, в правую бедренную артерию и вену устанавливали катетеры. Венозный катетер использовали для введения растворов; артериальный катетер, заполненный гепаринизированным (50 ед/мл) физиологическим

раствором, соединяли с датчиком АД (MLT0670, ADInstruments, NZ), который, в свою очередь, подключали к мостовому усилителю FE224. Сформированный сигнал АД поступал на вход устройства сбора данных PowerLab 8. Обработку и регистрацию сигнала АД производили при помощи пакета программ LabChart 7. В режиме реального времени производили регистрацию АД, расчет и регистрацию среднего АД (АД_{ср}), а также ЧСС.

К регистрации приступали через 30 минут после завершения хирургической подготовки животного, длительность регистрации составляла 3 часа. Животные были разбиты на две группы: экспериментальную ($n = 6$) и контрольную ($n = 8$). Через 40 минут после начала регистрации животным экспериментальной группы вводили раствор ДК (0,5 мкг), а животным контрольной группы — физиологический раствор; через 70 минут животным обеих групп вводили раствор, содержащий ФНО- α (10 мкг, TNF- α human, Sigma). Все растворы вводили внутривенно, их объем равнялся 1 мл. Следует отметить, что средняя доза ФНО- α в контрольной серии составляла 43 ± 3 мкг/кг, а в серии с ДК — 45 ± 2 мкг/кг (различия в дозировках оказались статистически недостоверными). Средняя доза ДК равнялась $2,2 \pm 0,2$ мкг/кг.

АД_{ср} и ЧСС измеряли с интервалом 20 минут, полученные данные сводили в таблицы и обрабатывали средствами пакета MS Excel. При построении графиков величину АД_{ср} и ЧСС выражали в процентах к их величине на первой минуте регистрации. Рассчитывали среднюю величину и стандартную ошибку среднего. Для оценки статистической достоверности обнаруженных различий использовали однофакторный дисперсионный анализ и непараметрический критерий Манна — Уитни; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Величина АД_{ср} анестезированной крысы на первой минуте регистрации составляла в среднем 72 ± 7 мм рт. ст. в серии экспериментов с введением физиологического раствора и 69 ± 7 мм рт. ст. в экспериментах с введением диклофенака; различия между этими величинами оказались статистически недостоверными. Средние значения ЧСС составляли соответственно 330 ± 27 уд/мин и 334 ± 20 уд/мин, то есть также практически совпадали. В экспериментах контрольной серии обычной и стабильно воспроизводящейся реакцией системы кровообращения на введение ФНО- α было повышение АД_{ср} и ЧСС (рис. 1). Предварительное введение ДК устраняло эти эффекты.

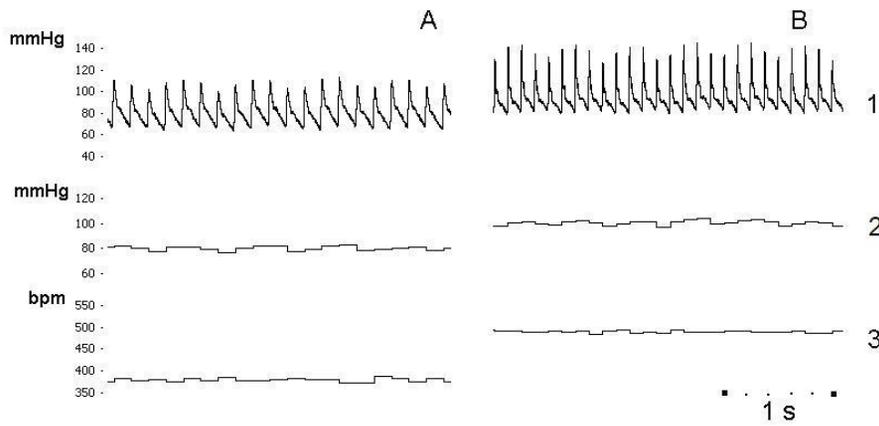


Рис. 1. Реакция системы кровообращения анестезированной крысы на введение ФНО- α в контрольном эксперименте. А — фрагмент записи, сделанной на 60-й минуте эксперимента, до введения ФНО- α ; В — фрагмент записи, сделанной на 100-й минуте эксперимента, через 40 минут после введения ФНО- α . 1 — АД, 2 — АДср, 3 — ЧСС

Fig. 1. The reaction of the circulatory system of an anesthetised rat to the administration of TNF- α in the control experiment. A—a fragment of the record made at the 60th minute of the experiment, before the injection of TNF- α ; B—a fragment of the record made at the 100th minute of the experiment, 40 minutes after the injection of TNF- α . 1—AP (arterial pressure), 2—MAP (mean arterial pressure), 3—HR (heart rate)

Статистический анализ экспериментальных данных показал, что до введения ФНО- α ни АДср, ни ЧСС не претерпевали достоверных изменений ни в одной из двух экспериментальных серий, то есть ни введение физиологического раствора, ни введение диклофенака не приводило к достоверным изменениям АДср или ЧСС, их фоновые показатели были стабильны (рис. 2).

Введение ФНО- α после введения физиологического раствора приводило к постепенному увеличению АДср (рис. 2, А) и ЧСС (рис. 2, В). Оба параметра достигали максимальных значений через 40 минут после введения, то есть на 100-й минуте эксперимента. При этом величина АДср оставалась на достигнутом уровне в течение 60 минут, а затем начинала снижаться. К концу эксперимента, на 180-й минуте, величина этого параметра была выше фоновой, но не обнаруживала достоверных отличий от фоновых значений, так же как и от значений, полученных в серии с введением ДК. Что касается ЧСС, то этот параметр после достижения максимальных значений оставался на постоянном уровне до конца эксперимента. В серии экспериментов с введением ДК величина АДср и ЧСС не изменялась под влиянием ФНО- α , но оставалась на исходном уровне до конца регистрации. Таким образом, эксперименты показали, что ФНО- α вызывает повышение АДср и ЧСС анестезированных крыс, а ДК устраняет этот эффект.

Обсуждение

При нормальных условиях системный уровень провоспалительных цитокинов чрезвычайно низок, однако он резко повышается при эндогенном (в условиях развивающейся СВР) и экзогенном повышении уровня ЛПС. Так, установлено, что внутривенное введение ЛПС вызывает повышение содержания ФНО- α от 750 до 5000 нг/мл (Foster et al. 1993). Как было указано выше, вес крыс, использованных в наших экспериментах, составлял 200–250 г. Опираясь на результаты специального исследования (Belcher, Harris 1957), следует считать, что объем плазмы крови крыс, использованных в наших экспериментах, составлял 3,02–3,03 мл/100 г веса, то есть от 6,0 до 7,5 мл. Поскольку каждой крысе внутривенно вводили 10 мкг (или 10 000 нг) ФНО- α , то можно полагать, что начальная концентрация ФНО- α в плазме крови, то есть непосредственно после его введения, составляла приблизительно от 1300 до 1700 нг/мл. Эти величины вполне сопоставимы с приведенными выше данными о повышении уровня ФНО- α после введения ЛПС. Согласно результатам другого исследования (Ferraiolo et al. 1989), для человеческого рекомбинантного ФНО- α , введенного крысам самцам в дозировке 10–46 мкг/кг, что полностью соответствует условиям наших экспериментов, период полураспределения ФНО- α равнялся 2,1 минуты, а период полувыведения — от 14,4 до 31,8 минут. Напомним, что период полураспределения ($t_{1/2\alpha}$) это время

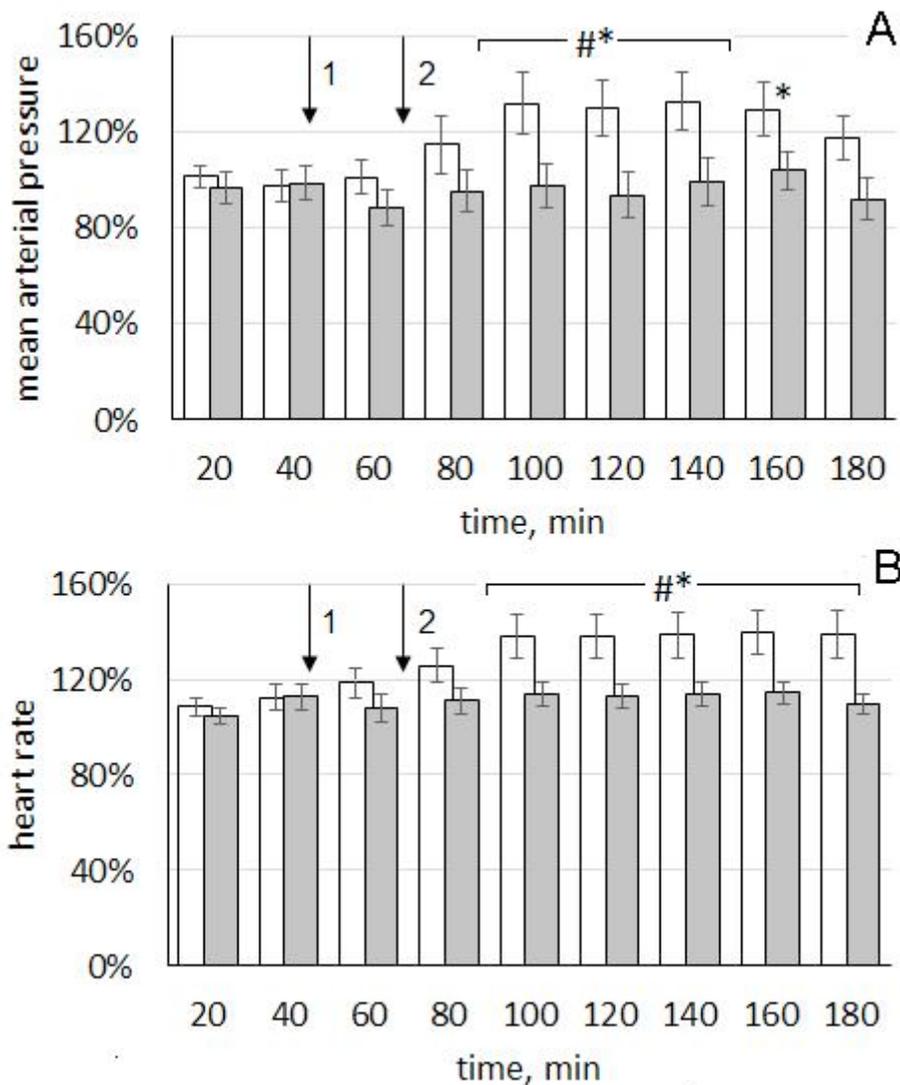


Рис. 2. Динамика среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений в экспериментах с введением ФНО-α. По осям ординат — величина АДср (А) и ЧСС (В), выраженная в процентах к их значениям на первой минуте регистрации; по осям абсцисс — время от начала регистрации в минутах. Стрелка 1 — момент введения диклофенака или физраствора; стрелка 2 — момент введения ФНО-α. Светлые столбики — результаты экспериментов с введением физраствора и ФНО-α; темные столбики — результаты экспериментов с введением диклофенака и ФНО-α. * — достоверные отличия от значений АДср и ЧСС до введения ФНО-α ($p < 0,05$). # — достоверные отличия от значений, установленных в экспериментах с введением ДК ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of mean arterial pressure and heart rate. Y-axes show the value of MAP (A) and heart rate (B), expressed as a percentage of their values in the first minute of registration; X-axes represent time from the beginning of registration in minutes. Arrow 1—the moment of injection of DC or saline; arrow 2—the moment of TNF-α injection. Light columns are the results of experiments with the injection of saline and TNF-α; dark columns are the results of experiments with the injection of DC and TNF-α. *—significant differences from the values established before the injection of TNF-α ($p < 0.05$). #—significant differences from the values established in experiments with the injection of DC ($p < 0.05$)

необходимое для достижения концентрации препарата в крови равной 50 % от равновесной концентрации препарата в крови. В свою очередь, период полувыведения ($t_{1/2\beta}$) представляет собой период времени, необходимый для снижения концентрации в плазме крови на 50% в течение

фазы выведения. Сравнивая литературные данные с результатами наших экспериментов, следует отметить, что по нашим данным через 10 минут после введения ФНО, то есть тогда, когда большая часть введенного вещества уже попало в ткани, ещё не наблюдается достовер-

ного повышения АД и ЧСС. Достоверное повышение АДср и ЧСС наблюдалось только через 30 минут после введения ФНО, то есть к моменту, когда содержание ФНО в плазме должно было заметно снизиться. По-видимому, существенная задержка между моментом введения ФНО- α и проявлением эффектов сама по себе могла свидетельствовать о том, что в наших экспериментах повышение системного уровня ФНО- α не являлось непосредственной причиной наблюдавшихся изменений АД и ЧСС, а скорее было сигналом, который запускал какой-то более медленный механизм. Этот механизм действовал и более длительное время, поскольку достоверное повышение учитываемых параметров сохранялось до конца эксперимента. Экспериментальная серия, в которой эффекты ФНО- α устранялись введением ДК, доказала, что в наших экспериментах повышение АД и ЧСС было следствием усиленного синтеза ЦОГ-2, а наблюдавшиеся эффекты являлись результатом повышения уровня ПР.

В одной из наших предыдущих работ был описан простагландинзависимый механизм влияния ФНО- α на дыхательную систему (Aleksandrov et al. 2018). В этой работе доказывалась центральная природа респираторных эффектов ФНО- α ; причем ФНО- α влиял не только на объемно-временные параметры дыхания, но и на силу инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга — Брейера. Можно предполагать, что повышение АДср и ЧСС, которые имели место в наших экспериментах также являются результатом действия ПР на структуры центральной нервной системы (ЦНС). Вопрос заключается в том, попадают ли эти ПР в ЦНС, проходя через гематоэнцефалический барьер, или синтезируются прямо внутри ЦНС. Известно, что ФНО- α может попадать в ЦНС и при системном введении, например через циркумвентрикулярные органы, лишенные гематоэнцефалического барьера. В ЦНС присутствуют оба типа рецепторов ФНО- α (Ramseyer, Garvin 2013), причем установлено, что эти рецепторы располагаются в тех областях, которые реализуют центральный контроль работы сердечно-сосудистой системы, например в ядре солитарного тракта и вентролатеральной части продолговатого мозга (Hsieh et al. 2020; Probert 2015). Косвенным свидетельством центральной природы эффектов, описанных в настоящей работе, может быть изменение ЧСС, поскольку сердечный ритм контролируется центральной нервной системой. Наконец, сходные эффекты (повышение АД и ЧСС) воспроизводились

на подвижных крысах при центральном введении ФНО- α (Žera et al. 2016). Таким образом, полученные результаты подтвердили выдвинутую гипотезу: одним из механизмов, реализующих влияние повышенного системного уровня ФНО- α на функцию кровообращения, действительно является усиленный синтез индуцибельной ЦОГ-2 и, как следствие, повышение уровня ПР.

Есть основания полагать, что важную роль в реализации обнаруженных нами эффектов ФНО- α могут играть простагландины (ПГ), в частности простагландин E_2 (ПГЕ₂), поскольку известно, что ФНО- α стимулирует продукцию этого простагландина различными клетками, в том числе макрофагами и астроцитами (Bachwich et al. 1986; Nakajima et al. 2022). Кроме того, установлено, что ПГЕ₂ может выделяться эндотелием сосудов мозга (Spatz et al. 1993), а рецепторы к ПГЕ₂, так называемые рецепторы EP3, обнаружены в различных его областях. В частности, эти рецепторы были найдены в структурах продолговатого мозга, которые участвуют в регуляции кровообращения (Marty et al. 2008; Rezaq, Abdel-Rahman 2016). Очевидно, что для получения окончательного ответа на вопрос о том, какие именно ПР могут быть причиной нарушений функций системы кровообращения при повышении системного уровня ФНО- α , требуются дальнейшие экспериментальные исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Все процедуры, которым подвергали животных при подготовке к экспериментам и при их проведении, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, директиве Совета Европы 2010/63EU Европейского парламента о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также рекомендациям Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics Approval

All procedures performed in this study involving experimental animals were conducted in accordance with ethical standards set by the Russian law, the European Council Directive (86/609/EEC) on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and the recommendations of the Commission for the Control of Management and Use of Laboratory Animals, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences.

Вклад авторов

- a. Туманова Татьяна Сергеевна — идея работы, проведение экспериментов, обработка результатов, подготовка рукописи;
- b. Кокурина Татьяна Николаевна — проведение экспериментов, обработка результатов;

- c. Рыбакова Галина Ивановна — проведение экспериментов, обработка результатов;
- d. Александров Вячеслав Георгиевич — идея работы, планирование экспериментов, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Tatiana S. Tumanova developed the idea of the study, conducted the experiments, processed the results, prepared the manuscript;
- b. Tatiana N. Kokurina conducted the experiments, processed the results;
- c. Galina I. Rybakova conducted the experiments, processed the results;
- d. Viacheslav G. Aleksandrov developed the idea of the study, planned the experiments, edited the manuscript.

References

- Aleksandrov, V. G., Tumanova, T. S., Aleksandrova, N. P. (2018) Diclofenac eliminates respiratory effects of the tumor necrosis factor in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 54, no. 4. pp. 338–341. <https://doi.org/10.1134/S0022093018040117> (In English)
- Aleksandrova, N. P., Klinnikova, A. A., Danilova, G. A. (2021) Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF- α in rats. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 284, article 103567. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103567> (In English)
- Bachwich, P. R., Chensue, S. W., Larrick, J. W., Kunkel, S. L. (1986) Tumor necrosis factor stimulates interleukin-1 and prostaglandin E₂ production in resting macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 136, no. 1, pp. 94–101. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(86\)90881-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(86)90881-8) (In English)
- Belcher, E. H., Harris, E. B. (1957) Studies of plasma volume, red cell volume and total blood volume in young growing rats. *The Journal of Physiology*, vol. 139, no. 1, pp. 64–78. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005875> (In English)
- Ferraiolo, B. L., McCabe, J., Hollenbach, S. et al. (1989) Pharmacokinetics of recombinant human tumor necrosis factor-alpha in rats. Effects of size and number of doses and nephrectomy. *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 17, no. 4, pp. 369–372. PMID: 2571474 (In English)
- Foster, S. J., McCormick, L. M., Ntolosi, B. A., Campbell, D. (1993) Production of TNF alpha by LPS-stimulated murine, rat and human blood and its pharmacological modulation. *Agents and Actions*, vol. 38, no. 2, pp. C77–C79. <https://doi.org/10.1007/BF01991143> (In English)
- Hofstetter, A. O., Saha, S., Siljehav, V. et al. (2007) The induced prostaglandin E₂ pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Comparative Study Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 23, pp. 9894–9899. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611468104> (In English)
- Hsieh, Y.-H., Litvin, D. G., Zaylor, A. R. et al. (2020) Brainstem inflammation modulates the ventilatory pattern and its variability after acute lung injury in rodents. *The Journal of Physiology*, vol. 598, no. 13, pp. 2791–2811. <https://doi.org/10.1113/JP279177> (In English)
- Marik, P. E., Taeb, A. M. (2017) SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease*, vol. 9, no. 4, pp. 943–945. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125> (In English)
- Marty, V., el Hachmane, M., Amédée, T. (2008) Dual modulation of synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius by prostaglandin E₂ synthesized downstream of IL-1 β . *European Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 12, pp. 3132–3150. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06296.x> (In English)
- Nakajima, H., Fujita, S., Kakae, M. et al. (2022) Orai2 channel regulates prostaglandin E₂ production in TNF α /IL1 α -stimulated astrocytes. *GLIA*, vol. 70, no. 9, pp. 1666–1680. <https://doi.org/10.1002/glia.24188> (In English)
- Probert, L. (2015) TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*, vol. 302, pp. 2–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.038> (In English)
- Ramseyer, V. D., Garvin, J. L. (2013) Tumor necrosis factor- α : Regulation of renal function and blood pressure. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, vol. 304, no. 10, pp. F1231–F1242. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00557.2012> (In English)

- Rezq, S., Abdel-Rahman, A. A. (2016) Rostral ventrolateral medulla EP₃ receptor mediates the sympathoexcitatory and pressor effects of prostaglandin E₂ in conscious rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 359, no. 2, pp. 290–299. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.233502> (In English)
- Rossol, M., Heine, H., Meusch, U. et al. (2011) LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. *Critical Reviews in Immunology*, vol. 31, no. 5, pp. 379–446. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v31.i5.20> (In English)
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W. et al. (2016) The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *The Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8, pp. 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287> (In English)
- Spatz, M., Stanimirovic, D., Uematsu, S. et al. (1993) Prostaglandin D₂ and endothelin-1 induce the production of prostaglandin F_{2α}, 9 α, 11β-prostaglandin F₂, prostaglandin E₂, and thromboxane in capillary endothelium of human brain. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, vol. 49, no. 4, pp. 789–793. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(93\)90027-t](https://doi.org/10.1016/0952-3278(93)90027-t) (In English)
- Zanotti-Cavazzoni, S. L., Hollenberg, S. M. (2009) Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, vol. 15, no. 5, pp. 392–327. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283307a4e> (In English)
- Żera, T., Nowiński, A., Kwiatkowski, P. (2016) Centrally administered TNF increases arterial blood pressure independently of nitric oxide synthase. *Neuropeptides*, vol. 58, pp. 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.05.002> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.043 + 57.085

EDN NBMPPC

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264>

Воздействие магнитных полей различной интенсивности и синтетических олигопептидов на клеточную регенерацию тканей

П. Н. Иванова¹, Е. С. Заломаева^{✉1,2}, Н. И. Чалисова¹, С. В. Сурма¹, Б. Ф. Щеголев¹,
Е. А. Никитина^{1,2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

² Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48

Сведения об авторах

Полина Николаевна Иванова, SPIN-код: 9552-5350, ORCID: 0000-0001-7112-0673, e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Екатерина Сергеевна Заломаева, SPIN-код: 2075-1823, Scopus AuthorID: 57203001032, ResearcherID: AAB-7658-2021, ORCID: 0000-0002-6005-3433, e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

Наталья Иосифовна Чалисова, SPIN-код: 2139-7608, ORCID: 0000-0002-2371-0043, e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Сергей Викторович Сурма, SPIN-код: 7059-0259, ORCID: 0000-0003-4505-0995, e-mail: svs-infran@yandex.ru

Борис Федорович Щеголев, SPIN-код: 1239-3324, ORCID: 0000-0001-5500-2837, e-mail: shcheg@mail.ru

Екатерина Александровна Никитина, SPIN-код: 7844-8621, Scopus AuthorID: 56603106300, ResearcherID: L-5761-2014, ORCID: 0000-0003-1897-8392, e-mail: 21074@mail.ru

Для цитирования: Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Чалисова, Н. И., Сурма, С. В., Щеголев, Б. Ф., Никитина, Е. А. (2022) Воздействие магнитных полей различной интенсивности и синтетических олигопептидов на клеточную регенерацию тканей. *Интегративная физиология*, т. 3, № 2, с. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264> EDN NBMPPC

Получена 17 марта 2022; прошла рецензирование 5 апреля 2022; принята 8 апреля 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (тема 63.1).

Права: © П. Н. Иванова, Е. С. Заломаева, Н. И. Чалисова, С. В. Сурма, Б. Ф. Щеголев, Е. А. Никитина (2022).

Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Непрерывно меняющееся магнитное поле Земли и его постоянное воздействие на жизнедеятельность всех живых организмов обуславливает важность и востребованность исследования магнитобиологических эффектов. Однако с биологической точки зрения слабые магнитные поля, в особенности слабые статические магнитные поля, являются одними из самых плохо изученных, хотя они способны оказывать заметное воздействие на живые организмы, в том числе и на человека. Сфера применения таких полей в настоящее время неуклонно расширяется, что делает необходимым детальное осмысление механизмов их действия на живые объекты. В работе рассмотрено воздействие слабых статических магнитных полей, усиленных и ослабленных относительно магнитного поля Земли, на клеточную регенерацию тканей. Показано, что один из основных клеточных процессов — пролиферация — усиливается при воздействии как усиленных, так и ослабленных статических магнитных полей. Наибольший эффект воздействия наблюдается в тканях мезодермального генеза — миокарда, сосудов и мышц. Влияние тканеспецифических олигопептидов на клеточную пролиферацию сопоставимо с действием на ткани статических магнитных полей: стимуляция клеточной регенерации происходила прежде всего в тканях миокарда, мышц и сосудов. Отдельное внимание уделено терапевтическому потенциалу слабых магнитных полей и вопросам их взаимодействия с лекарственными препаратами для клинического использования при различных патологиях.

Ключевые слова: магнитное поле, ткани различного генеза, пролиферация, клеточная дифференцировка, олигопептиды

Cellular tissue regeneration: Effects of magnetic fields of different intensity and synthetic oligopeptides

P. N. Ivanova¹, E. S. Zalomaeva^{✉1,2}, N. I. Chalisova¹, S. V. Surma¹, B. F. Shchegolev¹,
E. A. Nikitina^{1,2}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb.,
Saint Petersburg 199034, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Polina N. Ivanova, SPIN: [9552-5350](#), ORCID: [0000-0001-7112-0673](#), e-mail: ivanovapolina19@mail.ru

Ekaterina S. Zalomaeva, SPIN: [2075-1823](#), Scopus AuthorID: [57203001032](#), ResearcherID: [AAB-7658-2021](#), ORCID: [0000-0002-6005-3433](#), e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

Natalia I. Chalisova, SPIN: [2139-7608](#), ORCID: [0000-0002-2371-0043](#), e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Sergey V. Surma, SPIN: [7059-0259](#), ORCID: [0000-0003-4505-0995](#), e-mail: svs-infran@yandex.ru

Boris F. Shchegolev, SPIN: [1239-3324](#), ORCID: [0000-0001-5500-2837](#), e-mail: shcheg@mail.ru

Ekaterina A. Nikitina, SPIN: [7844-8621](#), Scopus AuthorID: [56603106300](#), ResearcherID: [L-5761-2014](#), ORCID: [0000-0003-1897-8392](#), e-mail: 21074@mail.ru

For citation: Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Chalisova, N. I., Surma, S. V., Shchegolev, B. F., Nikitina, E. A. (2022) Cellular tissue regeneration: Effects of magnetic fields of different intensity and synthetic oligopeptides. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 2, pp. 254–264. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-2-254-264> EDN NBMPPC

Received 17 March 2022; reviewed 5 April 2022; accepted 8 April 2022.

Funding: This study was supported by Programme of the Russian Government No. 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030) (63.1).

Copyright: © P. N. Ivanova, E. S. Zalomaeva, N. I. Chalisova, S. V. Surma, B. F. Shchegolev, E. A. Nikitina (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. The Earth’s magnetic field is subject to continuous changes. It has also been shown to induce effect on the vital activities of all living organisms. These factors make the study of magneto-biological effects important and highly relevant. From the biological point of view, weak magnetic fields, especially weak static magnetic fields, are among the most poorly understood, however, they have a noticeable effect on living organisms, including humans. The use of such fields is on the rise, which requires a comprehensive understanding of mechanisms behind their effect on living things. The article investigates the effect of weak static magnetic fields amplified and weakened relative to the Earth’s magnetic field on cellular tissue regeneration. It has been shown that one of the main cellular processes—proliferation—increases when the cells are exposed to enhanced or depressed static magnetic fields. The greatest effect of such exposure is observed in mesodermal tissue, i. e., the myocardium, vessels, and muscles. The effect of tissue-specific oligopeptides on cellular proliferation is comparable to that of static magnetic fields: the stimulation of cellular regeneration occurs primarily in the myocardium, muscles, and vessels. A special focus is given to the therapeutic potential of weak magnetic fields and their interaction with clinical drugs in various pathologies.

Keywords: magnetic field, tissues of different origin, proliferation, cellular differentiation, oligopeptides

Введение

Существование и развитие всех биологических объектов на Земле происходит при воздействии слабого, практически стационарного, магнитного поля (МП) Земли. Величина магнитной индукции этого поля изменяется в зависимости от градуса широты, увеличиваясь к полюсам и уменьшаясь у экватора (70–35 мкТл), составляя на широте Санкт-Петербурга, по данным наших измерений трехкомпонентным магнитометром НВ0302.1А (Россия, 0,1–100 ± 0,1 мкТл), ~50 мкТл.

Актуальность исследования воздействия слабых магнитных полей на генезис биологических объектов обусловлена не только неоднородностью магнитного поля Земли (Glassmeier et al. 2009) и общей тенденцией к его ослаблению, но и техногенным экранированием естественного магнитного фона (диспетчерские пункты, здания, построенные с использованием стальной арматуры (Binhi, Prato 2017), гибридные автомобили (Karabetsos et al. 2014), электропоезда (Jalilian et al. 2017), подводные лодки и т. д.). Длительное нахождение в таких условиях

вызывает не только структурные, но и функциональные изменения на всех иерархических уровнях организации биологических объектов, включая клеточный и тканевый уровни. Сходные проблемы возникают и при нахождении человека в космическом пространстве, особенно при решении задач освоения дальнего космоса (Binhi, Prato 2017).

Если вопросы воздействия ослабленных относительно магнитного поля Земли статических МП (ОМП) на биологические объекты различного уровня от клеточного до организменного возникли достаточно давно, то проблемы, связанные с воздействием статических МП, величина индукции которых несколько превышает величину индукции статического МП Земли, на различные биологические объекты пока еще широко не рассматривались. А ведь на Земле существуют области с повышенным уровнем статического МП, например Курская магнитная аномалия, где величина индукции такого поля составляет ~200 мкТл. Кроме того, наличие УМП (усиленного магнитного поля) зафиксировано в алюминиевой промышленности, при сварочных работах и в поездах на магнитной подушке (Feychting 2005).

В связи с широким применением в последние годы магнитотерапии для лечения различных заболеваний, возможно, использование таких статических магнитных полей может оказаться полезным при терапии некоторых патологий, в частности связанных с регенерацией тканей. В настоящее время для терапии подобных патологий широко используются препараты, влияющие на восстановление тканей, в том числе новые препараты пептидной природы. Они привлекают внимание своим природным происхождением, высокой эффективностью, возможностью использования в малых дозах, отсутствием побочных реакций (Хавинсон 2020). К ним относятся, в частности, такие синтетические олигопептиды, как кардиоген (стимулирует регенерацию клеток сердечной мышцы) и хондутен (способствует регенерации эпителия бронхов). Эти олигопептиды обладают выраженным тканеспецифическим эффектом, но не изучено их влияние на поврежденную ткань других органов.

В задачу данной работы входило сравнительное исследование воздействия слабых магнитных полей, усиленных и ослабленных относительно МП Земли (УМП и ОМП), и известных биорегуляторов — синтезированных тканеспецифических олигопептидов кардиогена и хондутена — на клеточную регенерацию тканей живого организма различного генеза.

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей является адекватным методом быстрой количественной оценки воздействия различных внешних факторов (Ivanova et al. 2018). При этом отсутствуют нервные и гуморальные влияния, имеющиеся в целостном организме. Основную роль в образовании периферической зоны роста тканей играют процессы клеточной пролиферации, миграции и адгезии. Изменение количества клеток в зоне роста служит критерием первичной интегральной оценки биологической активности воздействия.

Работа проведена на крысах линии *Wistar* из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Животных умерщвляли с соблюдением этических стандартов, используя быструю затравку парами эфира. В экспериментах использовано 560 фрагментов тканей различного генеза — эктодермального (кожа), мезодермального (миокард, представительная железа, семенники, сосуды, мышцы) и энтодермального (мочевой пузырь), полученных от 3-месячных крыс. Фрагменты тканей разделяли на эксплантаты величиной около 1 мм³, помещали в количестве 17–20 в чашки Петри с полилизиновым покрытием дна, заливали 3 мл питательной среды. Питательная среда с pH = 7,2 имела состав: 35% — раствор Хенкса, 35% — среда Игла, 25% — сыворотка крови плодов коровы, а также глюкоза (60 мг%), инсулин (0,5 ед/мл), гентамицин (100 ед/мл). Чашки Петри помещали в СО₂-инкубатор при 36,8 °С и воздействии УМП или ОМП. Контрольные чашки не подвергали воздействию УМП и ОМП.

Через трое суток определяли индекс площади (ИП) как отношение площади эксплантата вместе с зоной роста к исходной площади. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу PhotoM 1,2. Значения индекса площади выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100%.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Для каждой ткани обработаны данные двух экспериментов (количество выборки n = 17–20) с расчетом средних величин (ошибка среднего ± 0,8). Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью t-критерия

Стьюдента ($p < 0,05$). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро — Уилка.

УМП формировали постоянным магнитом кольцеобразной формы с диаметром 12 мм и толщиной 3 мм. Величина индукции магнитного поля в термостате до расположения в нем чашек Петри с эксплантатами и постоянного магнита составляла 19 мкТл. Измерения индукции магнитного поля осуществляли отечественным трехкомпонентным магнитометром НВ0204.4А на основе феррозондовых датчиков с диапазоном измерения $(0,1-100) \pm 0,1$ мкТл. Постоянный магнит находился снизу подложки, выполненной из немагнитного материала, сверху которой располагали чашку Петри с эксплантатом. Величина индукции магнитного поля в зоне расположения исследуемой культуры тканей составляла 200 мкТл. Измерение индукции магнитного поля в зоне расположения чашки Петри осуществляли отечественным трехкомпонентным магнитометром НВ0305.2А на основе датчиков Холла с диапазонами измерений 10 мТл и 100 мТл.

Для ослабления МП Земли была изготовлена цилиндрическая камера ($L = 30$ см, $D = 10$ см), покрытая экранирующим материалом. Коэффициент экранирования МП Земли равен 46. Для обеспечения однородности ОМП внутри экранирующей камеры выбирали практически безградиентную зону по оси цилиндрической камеры в центре (диаметром 4 см), где помещали чашки Петри. Величина индукции МП внутри экранирующей камеры составляла 0,5 мкТл, внутри термостата — 23 мкТл. Измерения МП проводили трехкомпонентным магнитометром НВ0302.1А (Россия, 0,1–100 мкТл). Особенности физического моделирования ослабленного статического МП Земли описаны ранее (Nikitina et al. 2018).

В другой серии опытов без воздействия МП в экспериментальные чашки Петри вводили синтезированные олигопептиды. Олигопептиды синтезировали из кодируемых L-аминокислот. Кодируемые L-аминокислоты обладают тканеспецифическим действием на пролиферацию (Чалисова и др. 2021). На основе проведения частотного анализа содержания аминокислот в различных тканях из наиболее часто встречаемых в каждой ткани аминокислот были синтезированы олигопептиды, обладающие тканеспецифичностью в отношении одной или нескольких тканей (Хавинсон 2020). В данном исследовании использовали олигопептиды кардиоген (аланин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, аргинин; Ala-Glu-Asp-Arg)

и хонлутен (глицин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота; Glu-Asp-Gly). Кардиоген обладает протекторным действием по сохранению структур митохондрий и стимулирует репаративные процессы, что улучшает метаболизм кардиомиоцитов. Хонлутен способствует восстановлению функциональной активности, регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов (Хавинсон 2020). При культивировании эксплантатов в контрольные чашки вводили только питательную среду, в экспериментальные чашки добавляли олигопептиды кардиоген и хонлутен в эффективной концентрации 0,05 нг/мл.

Результаты и обсуждение

Полученные данные (рис. 1) показывают, что как при воздействии УМП, так и при воздействии ОМП для всех рассматриваемых тканей наблюдается увеличение клеточной пролиферации по сравнению с контролем ($n = 17-20$). При этом в большей степени это характерно для тканей миокарда, сосудов и мышц, в меньшей степени — для тканей семенников, предстательной железы, мочевого пузыря и кожи.

В миокарде пролиферационный процесс увеличивался на $21 \pm 3\%$ и $21 \pm 1\%$ ($p < 0,05$) в случае УМП и ОМП, соответственно, по сравнению с контролем. Также происходила стимуляция клеточной регенерации в эксплантатах сосудов (на $22 \pm 1\%$ и $25 \pm 1\%$) и мышц (на $20 \pm 1\%$ и $23 \pm 3\%$).

Таким образом, один из основных клеточных процессов — пролиферация — протекает при действии МП различной интенсивности в тканях различного генеза (происходящих из какого-либо одного из зародышевых листков) с различной выраженностью. Наибольший эффект наблюдается в тканях мезодермального генеза — миокарде, сосудах и мышцах, что соотнобразуется с показанным ранее стимулирующим действием ОМП на процессы клеточной пролиферации в тканях миокарда (Иванова и др. 2021). Особо стоит подчеркнуть принадлежность этих тканей к сердечно-сосудистой системе, одной из основных жизнеобеспечивающих систем организма. Она наряду с нервной системой (Zhang et al. 2021) высокочувствительна к изменениям МП, что согласуется с ранее показанным нами эффектом воздействия слабых МП на культуру нервной ткани (Zalomaeva et al. 2020).

Применительно к сердечно-сосудистой системе необходимо помнить, что само сердце генерирует электромагнитное поле с каждым

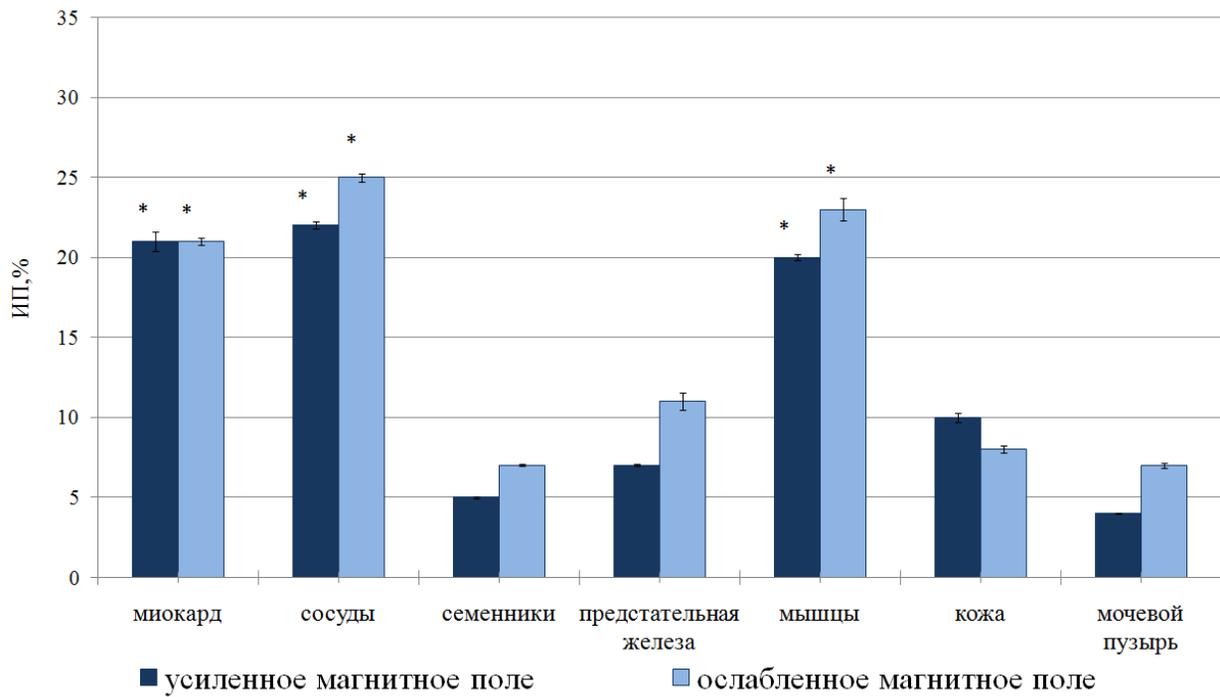


Рис. 1. Изменение индекса площади (ИП, %) эксплантатов при воздействии УМП и ОМП.
* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

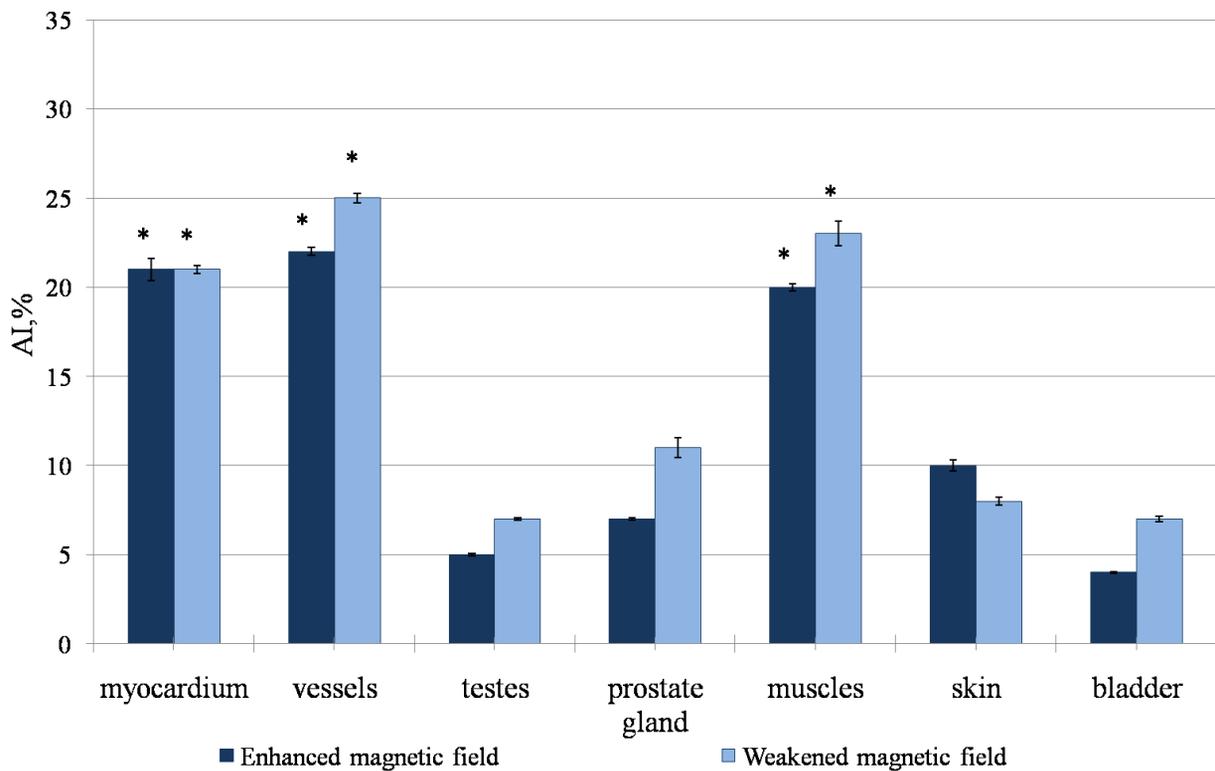


Fig. 1. Change in area index (AI, %) of explants when exposed to EMF and WMF.
* — $p < 0.05$ compared to control

сокращением за счет скоординированной деполаризации миоцитов (Burlison, Schwartz 2005). Терапевтический потенциал этого кардиоэлектромагнитного поля и его взаимозависимость с изменениями внешнего МП практически не изучены.

В этой связи закономерно встает вопрос о возможности применения таковых полей в терапии различных патологий. В последние десятилетия магнитотерапия получила широкое распространение в медицинской практике при лечении остеохондроза, артроза, сердечно-сосудистых и неврологических патологий и т. д. Следует отметить, что использование переменных МП распространено значительно шире. Так, описан положительный эффект применения слабых переменных полей при терапии нейропатологий (Guerriero, Ricevuti 2016; Mattsson, Simko 2019; Sandyk 1994; 1995; Sandyk et al. 1992) и сердечно-сосудистых заболеваний (Bialy et al. 2018; Elmas 2016). Область терапевтического применения статических МП на сегодняшний день намного меньше, что обуславливает востребованность исследований их эффектов на живые объекты.

Магнитотерапия оказывает трофическое, противоотечное, обезболивающее, противовоспалительное, спазмолитическое, лимфодренажное, гипотензивное и гипокоагулирующее действие (Vadala et al. 2015). Это согласуется с полученными нами данными о наибольшем увеличении при действии слабых статических МП клеточной пролиферации в тканях миокарда, мышц и сосудов. При этом не выявлено достоверных различий в изменении пролиферации при действии УМП и ОМП, что позволяет предположить возможность терапевтического применения слабых статических МП, отличающихся от магнитного поля Земли как в большую, так и в меньшую сторону. Это расширяет перспективы использования слабых статических МП.

Результаты второй серии опытов с воздействием тканеспецифических олигопептидов (рис. 2) оказались сопоставимы с результатами воздействия МП на исследуемые ткани.

При действии тетрапептида кардиогена в эксплантатах миокарда пролиферация увеличивалась на $24 \pm 3\%$, а в эксплантатах сосудов на $20 \pm 3\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Под влиянием трипептида хонлутена происходила стимуляция клеточной регенерации в эксплантатах сосудов на $21 \pm 1\%$ ($p < 0,05$) и в эксплантатах мышц на $29 \pm 5\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. На другие ткани данные пептиды не оказывали стимулирующе-

го влияния так же, как не оказывали влияния на них МП различной интенсивности.

Показано, что кардиоген обладает протекторным действием по сохранению структур митохондрий и стимулирует репаративные процессы, что улучшает метаболизм кардиомиоцитов. Хонлутен способствует восстановлению функциональной активности, регенерации и повышению резистентности эпителия бронхов при различных патологиях и старении (Хавинсон 2020).

Наблюдаемое изменение клеточной пролиферации при воздействии как статических МП, так и биорегуляторных пептидов может быть обусловлено реорганизацией различных клеточных сигнальных каскадов, регулирующих экспрессию генов, что несомненно требует дальнейших детальных исследований. Кроме того, перспективным направлением развития таких исследований может являться рассмотрение возможных взаимодействий МП и дополнительных факторов, в том числе лекарственных средств. Исследований, посвященных таким взаимодействиям, крайне мало. Тенуццо с соавторами оценивали воздействие статического МП 6 мТл на клеточные культуры (первичные культуры лимфоцитов человека, тимоцитов мышей и культуры клеток 3DO, U937, HeLa, HepG2 и FRTL-5), которые выращивали в присутствии индукторов апоптоза (циклогексимид, H_2O_2 , пуромицин, тепловой шок, этопозида). Авторы наблюдали активацию апоптоза и митоза, увеличение содержания внутриклеточных ионов Ca^{2+} . В случае, когда проапоптотические факторы сочетались со статическим МП, большинство типов клеток избегали апоптоза. Основываясь на этом, авторы приходят к выводу, что воздействие статических МП с индукцией 6 мТл препятствует апоптозу в зависимости от типа клеток и времени воздействия, влияние же статического МП на программу апоптоза не зависит от применяемых препаратов (Tenuzzo et al. 2006).

Сочетание воздействий переменных МП и различных лекарственных средств применяется в физиотерапевтической практике, например при магнитофорезе; при этом действие лекарственных средств усиливается и пролонгируется (Основина и др. 2019). В этой связи крайне важным и востребованным на современном этапе развития медицины является исследование возможности сочетанного применения статических МП и лекарственных средств, в том числе пептидных препаратов нового поколения, и механизмов их взаимодействия.

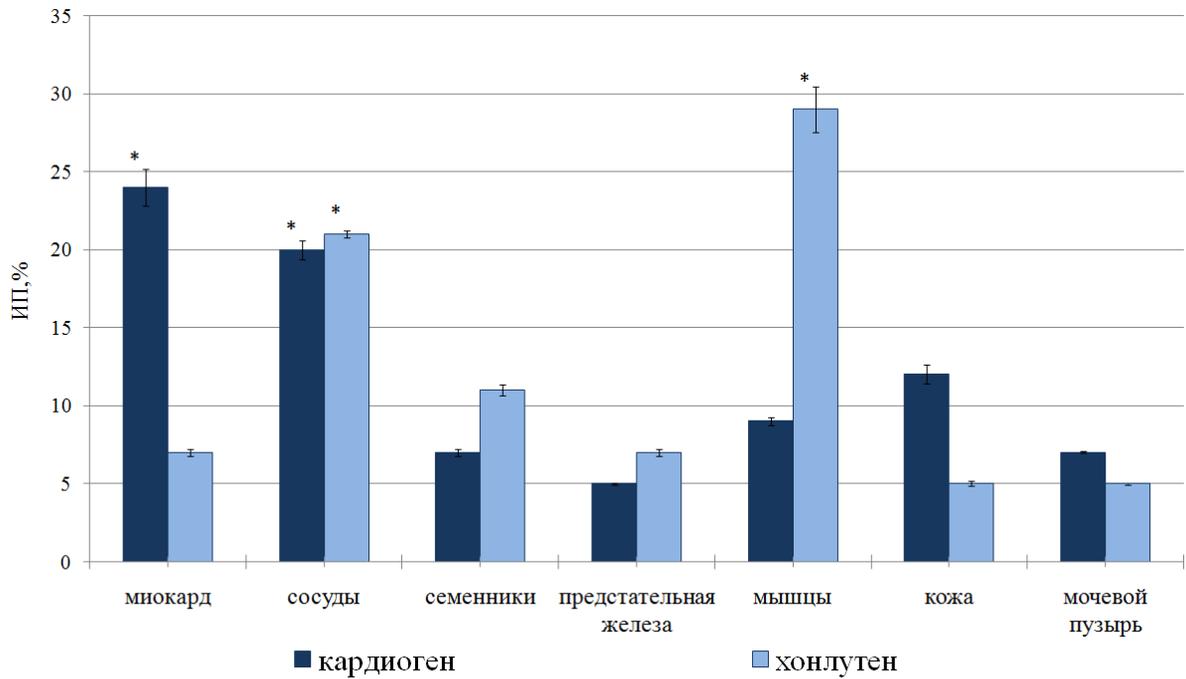


Рис. 2. Изменение индекса площади (ИП, %) эксплантатов при воздействии олигопептидов.
* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

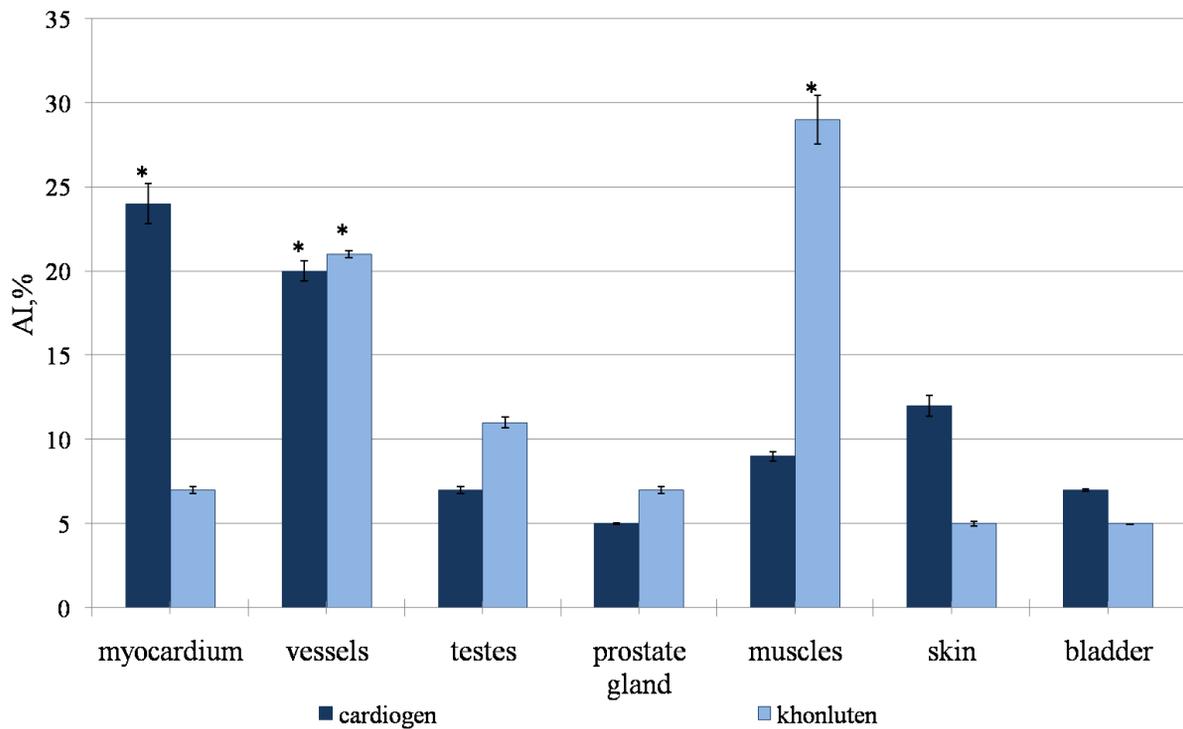


Fig. 2. Change in area index (AI, %) of explants when exposed to oligopeptides.
* — $p < 0.05$ compared to control

Заключение

Воздействие на живой организм различных внешних факторов может приводить к изменениям жизнедеятельности клетки. При этом в клетке происходят как неспецифические изменения, так и специфические реакции на каждое конкретное воздействие (Мамон и др. 1999). Ранее в работе академика А. Л. Бучаченко (Бучаченко 2014) была показана ядерно-магнитная зависимость ферментативного синтеза ДНК, которая может лежать в основе регенерационных процессов, выявленных в органотипической культуре различных тканей. Под влиянием изменений магнитных полей усиливается синтез ДНК, что приводит к ускорению митоза и увеличению количества регенерирующих клеток. Электромагнитное излучение оказывает влияние на процессы, происходящие на многих иерархических уровнях организма: начиная от наноуровня (атомы, молекулы), микроуровня (клетки), до макроуровня — систем органов и всего организма в целом (Binhi, Rubin 2022). Очевидно, что характер этого воздействия — позитивное, стимулирующее или негативное, подавляющее — зависит от параметров этого воздействия, а также от взаимодействия с другими факторами, в том числе лекарственными средствами.

Выявленная стимуляция клеточной регенерации в тканях мезодермального генеза — миокарда, сосудов и мышц — при воздействии как усиленных, так и ослабленных статических магнитных полей, свидетельствует, что эффективность действия внешних статических МП на биологические объекты обусловлена не столько их интенсивностью, сколько высокой проникающей способностью, и, вследствие этого, возможностью ускорять процессы регенерации тканей. Сопоставимость действия используемых в медицине тканеспецифических олигопептидов, а также УМП и ОМП создает основу для их применения в практической медицине для расширения арсенала терапевтических подходов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Исследования с участием животных соответствуют принципам международной этики.

Ethics Approval

The authors state that they have followed all the international ethical principles relevant to the research involving animal subjects.

Вклад авторов

- a. Иванова Полина Николаевна — постановка эксперимента, математическая обработка данных;
- b. Заломаева Екатерина Сергеевна — постановка эксперимента, математическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала;
- c. Чалисова Наталья Иосифовна — планирование эксперимента, написание статьи;
- d. Сурма Сергей Викторович — планирование эксперимента, подготовка приборной базы;
- e. Щеголев Борис Федорович — планирование эксперимента, обсуждение результатов, подбор литературы;
- f. Никитина Екатерина Александровна — планирование эксперимента, обсуждение результатов, написание статьи.

Author Contributions

- a. Polina N. Ivanova set up the experiment, processed mathematical data;
- b. Ekaterina S. Zalomaeva set up the experiment, processed mathematical data, prepared figures;
- c. Natalia I. Chalisova planned the experiment, wrote the article;
- d. Sergey V. Surma planned the experiment prepared the instruments;
- e. Boris F. Shchegolev planned the experiment, discussed the results, selected relevant literature;
- f. Ekaterina A. Nikitina planned the experiment, discussed the results, wrote the article.

Литература

- Бучаченко, А. Л. (2014) Магнитно-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине. *Успехи химии*, т. 83, № 1, с. 1–12. <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n01ABEH004335>
- Иванова, П. Н., Заломаева, Е. С., Сурма, С. В. и др. (2021) Влияние ослабленного магнитного поля Земли на органотипическую культуру тканей различного генеза. *Молекулярная медицина*, т. 19, № 4, с. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-08>

- Мамон, Л. А., Бондаренко, Л. В., Третьякова, И. В. и др. (1999) Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрожофилы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*, т. 4, № 24, с. 94–107.
- Основина, И. П., Алексеева, Н. В., Иванов, А. В., Секирин, А.Б. (2019) Оценка эффективности применения магнитофореза трансдермальной формы диклофенака у пациентов с остеоартритом коленного сустава. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*, т. 96, № 5, с. 36–43. <https://doi.org/10.17116/kurort20199605136>
- Хавинсон, В. Х. (2020) Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*, т. 98, № 3, с. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
- Чалисова, Н. И., Никитина, Е. А., Александрова, М. Л., Золотоверхая, Е. А. (2021) Влияние кодируемых L-аминокислот на органотипическую культуру тканей различного генеза. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 196–204. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>
- Bialy, D., Wawrzynska, M., Bil-Lula, I. et al. (2018) Low frequency electromagnetic field decreases ischemia-reperfusion injury of human cardiomyocytes and supports their metabolic function. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 243, no. 10, pp. 809–816. <https://doi.org/10.1177/0748233718779773>
- Binhi, V. N., Prato, F. S. (2017) Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories. *PLOS One*, vol. 12, no. 6, article e0179340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179340>
- Binhi, V. N., Rubin, A. B. (2022) Theoretical concepts in magnetobiology after 40 years of research. *Cells*, vol. 11, no. 2, article 274. <https://doi.org/10.3390/cells11020274>
- Burleson, K. O., Schwartz, G. E. (2005) Cardiac torsion and electromagnetic fields: The cardiac bioinformation hypothesis. *Medical Hypotheses*, vol. 64, no. 6, pp. 1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.12.023>
- Elmas, O. (2016) Effects of electromagnetic field exposure on the heart: A systematic review. *Toxicology and Industrial Health*, vol. 32, no. 1, pp. 76–82. <https://doi.org/10.1177/0748233713498444>
- Feychting, M. (2005) Health effects of static magnetic fields—a review of the epidemiological evidence. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 87, no. 2–3, pp. 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.08.007>
- Glassmeier, K.-H., Soffel, H., Negendank, J. F. W. (2009) *Geomagnetic Field Variations*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 107–158.
- Guerrero, F., Ricevuti, G. (2016) Extremely low frequency electromagnetic fields stimulation modulates autoimmunity and immune responses: A possible immuno-modulatory therapeutic effect in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, vol. 11, no. 12, pp. 1888–1895. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.195277>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/s0012496618040075>
- Jalilian, H., Najafi, K., Reza, M. et al. (2017) Assessment of static and extremely low-frequency magnetic fields in the electric-powered trains. *International Journal of Occupational Hygiene*, vol. 9, no. 2, pp. 105–112.
- Karabetsos, E., Kalampaliki, E., Koutounidis, D. (2014) Testing hybrid technology cars: Static and extremely low-frequency magnetic field measurements. *IEEE Vehicular Technology Magazine*, vol. 9, no. 4, pp. 34–39. <https://doi.org/10.1109/MVT.2014.2360651>
- Mattsson, M. O., Simko, M. (2019) Emerging medical applications based on non-ionizing electromagnetic fields from 0 Hz to 10 THz. *Medical Devices: Evidence and Research*, vol. 12, pp. 347–368. <https://doi.org/10.2147/mdir.s214152>
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2018) Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila Melanogaster*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 7, pp. 796–803. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0632-2>
- Sandyk, R. (1994) Alzheimer's disease: Improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *International Journal of Neuroscience*, vol. 76, no. 3–4, pp. 185–225. <https://doi.org/10.3109/00207459408986003>
- Sandyk, R. (1995) Long term beneficial effects of weak electromagnetic fields in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, vol. 83, no. 1–2, pp. 45–57. <https://doi.org/10.3109/00207459508986324>
- Sandyk, R., Anninos, P. A., Tsagas, N., Derpapas, K. (1992) Magnetic fields in the treatment of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, vol. 63, no. 1–2, pp. 141–150. <https://doi.org/10.3109/00207459208986664>
- Tenuzzo, B., Chionna, A., Panzarini, E. et al. (2006) Biological effects of 6 mT static magnetic fields: A comparative study in different cell types. *Bioelectromagnetics*, vol. 27, no. 7, pp. 560–577. <https://doi.org/10.1002/bem.20252>
- Vadala, M., Vallelunga, A., Palmieri, L. et al. (2015) Mechanisms and therapeutic applications of electromagnetic therapy in Parkinson's disease. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 11, no. 1, article 26. <https://doi.org/10.1186/s12993-015-0070-z>
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://doi.org/10.1134/S1063784220100254>
- Zhang, Z., Xue, Y., Yang, J. et al. (2021) Biological effects of hypomagnetic field: Ground-based data for space exploration. *Bioelectromagnetics*, vol. 42, no. 6, pp. 516–531. <https://doi.org/10.1002/bem.22360>

References

- Bialy, D., Wawrzynska, M., Bil-Lula, I. et al. (2018) Low frequency electromagnetic field decreases ischemia-reperfusion injury of human cardiomyocytes and supports their metabolic function. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 243, no. 10, pp. 809–816. <https://doi.org/10.1177%2F1535370218779773> (In English)
- Binhi, V. N., Prato, F. S. (2017) Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories. *PLOS One*, vol. 12, no. 6, article e0179340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179340> (In English)
- Binhi, V. N., Rubin, A. B. (2022) Theoretical concepts in magnetobiology after 40 years of research. *Cells*, vol. 11, no. 2, article 274. <https://doi.org/10.3390/cells11020274> (In English)
- Buchachenko, A. L. (2014) Magnitno-zavisimye molekulyarnye i khimicheskie protsessy v biokhimmii, genetike i meditsine [Magnetic field-dependent molecular and chemical processes in biochemistry, genetics and medicine]. *Uspekhi khimii — Russian Chemical Reviews*, vol. 83, no. 1, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1070/RC2014v083n01ABEH004335> (In Russian)
- Burleson, K. O., Schwartz, G. E. (2005) Cardiac torsion and electromagnetic fields: The cardiac bioinformation hypothesis. *Medical Hypotheses*, vol. 64, no. 6, pp. 1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.12.023> (In English)
- Chalisova, N. I., Nikitina, E. A., Alexandrova, M. L., Zolotoverkhaja, E. A. (2021) Vliyanie kodiruemykh L-aminokislot na organotipicheskuyu kul'turu tkanej razlichnogo geneza [The effect of coded L-amino acids on the organotypic culture of tissues of different genesis]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 196–204. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204> (In Russian)
- Elmas, O. (2016) Effects of electromagnetic field exposure on the heart: A systematic review. *Toxicology and Industrial Health*, vol. 32, no. 1, pp. 76–82. <https://doi.org/10.1177/0748233713498444> (In English)
- Feychting, M. (2005) Health effects of static magnetic fields—a review of the epidemiological evidence. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 87, no. 2–3, pp. 241–246. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.08.007> (In English)
- Glassmeier, K.-H., Soffel, H., Negendank, J. F. W. (2009) *Geomagnetic Field Variations*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 107–158. (In English)
- Guerriero, F., Ricevuti, G. (2016) Extremely low frequency electromagnetic fields stimulation modulates autoimmunity and immune responses: A possible immuno-modulatory therapeutic effect in neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, vol. 11, no. 12, pp. 1888–1895. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.195277> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://doi.org/10.1134/s0012496618040075> (In English)
- Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S., Surma, S. V. et al. (2021) Vliyanie oslablennogo magnitnogo polya Zemli na organotipticheskuyu kul'turu tkanej razlichnogo geneza [Impact of weakened geomagnetic field on the organotypic cell culture of various genesis]. *Molekulyarnaya meditsina — Molecular Medicine*, vol. 19, no. 4, pp. 47–51. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-04-08> (In Russian)
- Jalilian, H., Najafi, K., Reza, M. et al. (2017) Assessment of static and extremely low-frequency magnetic fields in the electric-powered trains. *International Journal of Occupational Hygiene*, vol. 9, no. 2, pp. 105–112. (In English)
- Karabetsos, E., Kalampaliki, E., Koutounidis, D. (2014) Testing hybrid technology cars: Static and extremely low-frequency magnetic field measurements. *IEEE Vehicular Technology Magazine*, vol. 9, no. 4, pp. 34–39. <https://doi.org/10.1109/MVT.2014.2360651> (In English)
- Khavinson, V. K. (2020) Lekarstvennye peptidnye preparaty: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Peptide medicines: Past, present, future]. *Klinicheskaya meditsina — Clinical Medicine*, vol. 98, no. 3, pp. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177> (In Russian)
- Mamon, L. A., Bondarenko, L. V., Tretyakova, I. V. et al. (1999) Posledstviya kletchnogo stressa pri narushennom sinteze belkov teplovogo shoka u drozofily [Consequences of cell stress in conditions of disturbed synthesis of heat shock proteins in *Drosophila melanogaster*]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya — Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology*, vol. 4, no. 24, pp. 94–107. (In Russian)
- Mattsson, M. O., Simko, M. (2019) Emerging medical applications based on non-ionizing electromagnetic fields from 0 Hz to 10 THz. *Medical Devices: Evidence and Research*, vol. 12, pp. 347–368. <https://doi.org/10.2147/meder.s214152> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2018) Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila Melanogaster*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 7, pp. 796–803. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0632-2> (In English)
- Osnovina, I. P., Alekseeva, N. V., Ivanov, A. V., Sekirin, A. B. (2019) Otsenka effektivnosti primeneniya magnitoforeza transdermal'noj formy diklofenaka u patsientov s osteoartritom kolennogo sustava [Evaluation of the efficiency of magnetophoresis transdermal diclofenac delivery in patients with knee osteoarthritis]. *Voprosy kurortologii,*

- fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury* — *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*, vol. 96, no. 5, pp. 36–43. <https://doi.org/10.17116/kurort20199605136> (In Russian)
- Sandyk, R. (1994) Alzheimer's disease: Improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *International Journal of Neuroscience*, vol. 76, no. 3–4, pp. 185–225. <https://doi.org/10.3109/00207459408986003> (In English)
- Sandyk, R. (1995) Long term beneficial effects of weak electromagnetic fields in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, vol. 83, no. 1–2, pp. 45–57. <https://doi.org/10.3109/00207459508986324> (In English)
- Sandyk, R., Anninos, P. A., Tsagas, N., Derpapas, K. (1992) Magnetic fields in the treatment of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, vol. 63, no. 1–2, pp. 141–150. <https://doi.org/10.3109/00207459208986664> (In English)
- Tenuzzo, B., Chionna, A., Panzarini, E. et al. (2006) Biological effects of 6 mT static magnetic fields: A comparative study in different cell types. *Bioelectromagnetics*, vol. 27, no. 7, pp. 560–577. <https://doi.org/10.1002/bem.20252> (In English)
- Vadala, M., Vallelunga, A., Palmieri, L. et al. (2015) Mechanisms and therapeutic applications of electromagnetic therapy in Parkinson's disease. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 11, no. 1, article 26. <https://doi.org/10.1186%2Fs12993-015-0070-z> (In English)
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://doi.org/10.1134/S1063784220100254> (In English)
- Zhang, Z., Xue, Y., Yang, J. et al. (2021) Biological effects of hypomagnetic field: Ground-based data for space exploration. *Bioelectromagnetics*, vol. 42, no. 6, pp. 516–531. <https://doi.org/10.1002/bem.22360> (In English)