



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. 4 № 4 2023

VOL. 4 No. 4 2023



1797

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/10.33910/2687-1270-2023-4-4>

2023. Том 4, № 4

2023. Vol. 4, no. 4

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)

Л. Б. Буравкова (Москва, Россия)

Т. Д. Власов (Санкт-Петербург, Россия)

Дж. Вуд (Колумбус, США)

Н. В. Гуляева (Москва, Россия)

Д. Джебзова (Братислава, Словакия)

Н. Н. Дыгало (Новосибирск, Россия)

Н. А. Дюзикова (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. Duzhikova (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 13,4 Мб

Подписано к использованию 29.12.2023

Published at 29.12.2023

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 М. А. Куракина

Редактор английского текста И. А. Наговицына

Оформление обложки О. В. Рудневой

Верстка Д. В. Романовой



Санкт-Петербург, 2023

© Российский государственный

педагогический университет им. А. И. Герцена, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора	382
Обзоры	384
<i>Захарова Е. Т.</i> Приматолог Эразм Григорьевич Вацуро (1907–1967): к 90-летию приматологической школы в Колтушах	384
<i>Штемберг А. С., Перевезенцев А. А., Беляева А. Г.</i> Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах	401
<i>Александрова Н. П., Баранов В. М.</i> Обзор научной программы симпозиумов «Физиология дыхания: перспективные направления исследований». XXIV Съезд физиологического общества им. И. П. Павлова	415
<i>Дюжикова Н. А., Никитина Е. А.</i> Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций: современное состояние и перспективные направления	422
Экспериментальные статьи	429
<i>Оцуки Х., Джонан Ш., Цудзии Т., Хамуда Н., Амагазе К.</i> Влияние эхинакозида на течение мукозита на фоне противоопухолевой терапии иринотеканом	429
<i>Гончаренко Е. В., Тайсаева С. Б., Аргун С. Н., Миквабия З. Я., Мурзова О. А., Джокуа А. А.</i> Филогенетические и психологические аспекты классификации жестов при умышленном сокрытии информации (обмане)	441
<i>Никитина М. Н., Кузнецова Т. Г., Голубева И. Ю., Баринова М. О.</i> Сравнительная характеристика поведения группы макак-резусов в условиях пребывания во внутреннем и уличном вольерах	450
<i>Сусорова М. А., Саульская М. Б.</i> Влияние нитрергических сигналов на выброс серотонина в медиальной префронтальной коре крыс	457
<i>Вьюшина А. В., Семенова О. Г., Краюшкина Л. С.</i> Изменение содержания продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови у различных видов осетровых при их адаптации к гиперосмотической среде	466
<i>Сурма С. В., Горелик А. А., Голованова Л. Е., Клячко Д. С., Щеголев Б. Ф.</i> Влияние слабых низкочастотных магнитных полей на глазодвигательные мышцы	475

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	382
Reviews	384
<i>Zakharova E. T.</i> Primatologist Erasmus G. Vatsuro (1907–1967): Marking the 90 th anniversary of the primatology school in Koltushi.	384
<i>Shtemberg A. S., Perevezentsev A. A., Belyaeva A. G.</i> Impact of interplanetary spaceflight factors on the functions of central nervous system: Simulation experiments on primates	401
<i>Aleksandrova N. P., Baranov V. M.</i> Review of the scientific program of the symposia ‘Respiratory physiology: Promising avenues of research’ at the 24 th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society	415
<i>Dyuzhikova N. A., Nikitina E. A.</i> Genetic and epigenetic mechanisms of behavioral functions: State of the art and promising avenues of research	422
Experimental articles	429
<i>Otsuki H., Jonan Sh., Tsujii T., Hamouda N., Amagase K.</i> Effect of echinacoside as a palliative for irinotecan-induced intestinal mucositis.	429
<i>Goncharenko E. V., Taisaeva S. B., Argun S. N., Mikvabiya Z. Ya., Murzova O. A., Jokua A. A.</i> Deliberate concealment of information: Phylogenetic and psychological aspects of the classification of gestures.	441
<i>Nikitina M. N., Kuznetsova T. G., Golubeva I. Yu., Barinova M. O.</i> Behavior of a group of rhesus macaques in indoor and outdoor enclosures: A comparative study	450
<i>Susorova M. A., Saulskaya N. B.</i> Effect of nitrergic signals on serotonin release in the rat medial prefrontal cortex	457
<i>Vyushina A. V., Semenova O. G., Krayushkina L. S.</i> Changes in the level of protein oxidative modification products in blood serum of different types of sturgeon in response to their adaptation to hyperosmotic environment	466
<i>Surma S. V., Gorelik A. L., Golovanova L. E., Klyachko D. S., Shchegolev B. F.</i> Effect of weak low-frequency magnetic fields on oculomotorius muscles	475

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами четвертый, последний в 2023 году, номер журнала «Интегративная физиология», цель которого — способствовать укреплению позиций физиологии, одной из важнейших фундаментальных наук, без прогресса которой невозможно устойчивое развитие медицины.

Четвертый номер журнала продолжает сложившуюся традицию публиковать статьи по истории физиологии. Номер открывает обзорная статья, посвященная 90-летию приматологической школы в Колтушах и приматологу Э. Г. Вацуро, ученику И. П. Павлова и Л. А. Орбели, которого «в 1937 г. Л. А. Орбели назначил заведующим лабораторией антропоидов на Биостанции в Колтушах после ареста руководителя этой лаборатории приматолога П. К. Денисова». В обзорной статье «Приматолог Эразм Григорьевич Вацуро (1907–1967): к девяностолетию приматологической школы в Колтушах» обсуждается сложная судьба ученого, принадлежавшего к дворянскому сословию.

Девяностолетию приматологической школы в Колтушах была посвящена Всероссийская конференция с международным участием «Приматология: прошлое, настоящее, будущее», организованная Институтом физиологии им. И. П. Павлова и прошедшая в его городской части и Колтушах 3–4 октября 2023 года. С этого номера мы начинаем публикацию материалов, представленных в докладах конференции и отражающих прогресс развития российской приматологии. Вашему вниманию представляется обзорная статья одного из ярких докладчиков конференции о настоящем приматологии, устремленном в будущее: «Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах».

С четвертого номера за 2023 год мы начинаем публиковать статьи, анализирующие результаты физиологических исследований, представленные на прошедшем в сентябре 2023 года XXIV Съезде физиологического общества им. И. П. Павлова. В настоящем номере представлены два аналитических обзора прошедших на съезде симпозиумов: «Обзор научной программы симпозиумов «Физиология дыхания: перспективные направления исследований». XXIV Съезд физиологического общества им. И. П. Павлова» и «Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций: современное состояние и перспективные направления».

Приветствуя читателей, выражаю надежду на получение рукописей о механизмах, координирующих взаимодействие систем организма для обеспечения его функционирования.

Выражаю сердечную благодарность всем, кто сделал реальностью выпуск всех четырех номеров журнала «Интегративная физиология» за 2023 год: авторам статей и рецензентам (см. Списки в конце четвертого номера), заместителю главного редактора журнала Екатерине Александровне Никитиной, ответственному редактору Ольге Анатольевне Любашиной, начальнику отдела научных журналов Ирине Владимировне Ирошниковой, ведущим редакторам Веронике Михайловне Жабиной и Анне Игоревне Маркман, редактору Веронике Михайловне Махтиной, редактору английского текста Ирине Александровне Наговицыной и всем, кто принимал участие в подготовке номеров журнала в этом году.

Вместе за четыре года с момента выхода первого номера журнала в 2020 году (т. 1, № 1) мы добились значимых успехов. Журнал является изданием открытого доступа, входит в РИНЦ и имеет IF = 0,372. В 2023 году журнал вошел в список ВАК по специальностям: 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.7. Генетика (биологические науки), 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга (биологические науки).

*С надеждой на дальнейшее развитие журнала,
благодарностью и уважением,
главный редактор
Л. П. Филаретова*

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

You are holding the fourth and final issue of the journal *Integrative Physiology* in 2023. Its mission is to further enhance the position of physiology as one of the most important fundamental sciences that ensures sustainable development of medicine.

The fourth issue of the journal continues the established tradition of publishing review articles on the history of physiology. The issue opens with a review article marking the 90th anniversary of the primatology school in Koltushi and the primatologist E. G. Vatsuro, a student of I. P. Pavlov and L. A. Orbeli. In 1937, following the arrest of the primatologist P. K. Denisov who was then in charge of the Anthropoid Laboratory at Koltushi Biological Station, L. A. Orbeli appointed E. G. Vatsuro to head the division. The review article titled *Primatologist Erazm G. Vatsuro (1907–1967): Marking the 90th Anniversary of the Primatology School in Koltushi* centers around the figure of a scholar who faced numerous difficulties due to his noble background.

The 90th anniversary of the primatology school in Koltushi inspired the Pavlov Institute of Physiology to host the conference *Primatology: Past, Present, Future*. The conference was attended by international speakers and took place at the premises of the Pavlov Institute in Saint Petersburg and Koltushi 3–4 October 2023. Starting from this issue, we will publish the conference materials that report on the progress made by Russian primatology. Thus, this issue publishes a review article from one of the notable conference speakers. It discusses state of the art of primatology and its forward-looking prospects: *Impact of Interplanetary Spaceflight Factors on the Functions of the Central Nervous System: Simulation Experiments on Primates*.

From the fourth issue of 2023 onwards, we will be publishing articles that analyze the results of physiological research presented at the 24th Congress of the I. P. Pavlov Physiological Society held September 2023. In particular, the current issue offers two analytical reviews from the Congress symposia: first, *Review of the Scientific Program of the Symposia ‘Respiratory Physiology: Promising Avenues of Research’ at the 24th Congress of the Pavlov Physiological Society* and, second, *Genetic and Epigenetic Mechanisms of Behavioral Functions: State of the Art and Promising Avenues of Research*.

I welcome the readers of the fourth issue of the journal *Integrative Physiology* and look forward to more manuscripts on the mechanisms that coordinate the interaction of the body’s systems to ensure its effective functioning.

I express heartfelt gratitude to everyone who made the publication of all four issues of the journal *Integrative Physiology* for the year 2023 a reality: the authors and reviewers (see the lists at the end of the fourth issue), Deputy Editor-in-Chief Ekaterina A. Nikitina, Managing Editor Olga A. Lyubashina, Head of the Scientific Journals Department Irina V. Iroshnikova, Senior Editors Veronika M. Zhabina and Anna I. Markman, Editor Veronika M. Makhtina, English Text Editor Irina A. Nagovitsyna, and everyone who contributed to the publication of the journal issues in 2023.

I would like to extend my congratulations on the significant achievements over the four years since the first issue of the journal in 2020 (Volume 1, Number 1). The journal has made remarkable progress. It is an open-access publication included in Russian Science Citation Index (RSCI). Its impact factor (IF) is 0.372. In 2023, the journal was added to the list of peer-reviewed journals approved by the Russia’s Ministry of Science and Higher Education for the publication of the results of doctoral studies in the following specialties: 1.5.5. Human and Animal Physiology (Medical Sciences), 1.5.7. Genetics (Biological Sciences), 5.12.2. Interdisciplinary Brain Research (Biological Sciences).

I am sure that the journal *Integrative Physiology* will continue to show progressive development encouraged by cutting-edge contributions from a pool of leading scholars.

Editor-in-Chief
Lyudmila P. Filaretova



Check for updates

Обзоры

УДК 929 + 612

EDN WANEQY

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-384-400>

Приматолог Эразм Григорьевич Вацуро (1907–1967): к 90-летию приматологической школы в Колтушах

Е. Т. Захарова ¹

¹ Институт экспериментальной медицины, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12

Сведения об авторе

Елена Тихоновна Захарова, SPIN-код: [4771-7898](https://orcid.org/0000-0003-4232-8824), Scopus AuthorID: [7102656132](https://orcid.org/7102656132), ResearcherID: E-3956-2014, ORCID: [0000-0003-4232-8824](https://orcid.org/0000-0003-4232-8824), e-mail: et_zakharova@mail.ru

Для цитирования: Захарова, Е. Т. (2023) Приматолог Эразм Григорьевич Вацуро (1907–1967): к 90-летию приматологической школы в Колтушах. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 384–400. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-384-400> EDN WANEQY

Получена 18 октября 2023; прошла рецензирование 21 декабря 2023; принята 22 декабря 2023.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Е. Т. Захарова (2023). 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. Статья посвящена приматологу Э. Г. Вацуро, ученику И. П. Павлова (1849–1936) и Л. А. Орбели (1882–1958). В 1937 году Л. А. Орбели назначил Э. Г. Вацуро заведующим лабораторией антропоидов на Биостанции в п. Колтуши после ареста руководителя этой лаборатории, приматолога П. К. Денисова (1899–01.12.1937), старшего научного сотрудника Биостанции, ученика и сотрудника И. П. Павлова. Четыре года (1933–1937) он посвятил исследованию высшей нервной деятельности (ВНД) шимпанзе Розы и Рафаэля, доложив результаты своих исследований в мае 1937 года, что до 1950-го могло считаться защитой докторской диссертации по совокупности научных трудов. После ареста П. К. Денисова Э. Г. Вацуро продолжил эти исследования (1937–1944) под руководством директора Биостанции Л. А. Орбели, защитив диссертацию по ВНД антропоидов на соискание степени доктора биологических наук (1946). В статье обсуждается сложная судьба ученого, принадлежавшего к дворянскому сословию, авторство диссертации которого и после его смерти будет подвергаться сомнению. В статье приводятся доказательства отсутствия плагиата при сравнении результатов исследований ВНД Рафаэля в монографии-диссертации Э. Г. Вацуро (Вацуро 1948) с работой П. К. Денисова (Денисов 1958).

Ключевые слова: Э. Г. Вацуро, И. П. Павлов, Л. А. Орбели, приматология, Колтуши, история науки

Primatologist Erasmus G. Vatsuro (1907–1967): Marking the 90th anniversary of the primatology school in Koltushi

E. T. Zakharova ✉¹¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova Str., Saint Petersburg 197376, Russia**Author**

Elena T. Zakharova, SPIN: 4771-7898, Scopus AuthorID: 7102656132, ResearcherID: E-3956-2014, ORCID: 0000-0003-4232-8824, e-mail: et_zakharova@mail.ru

For citation: Zakharova, E. T. (2023) Primatologist Erasmus G. Vatsuro (1907–1967): Marking the 90th anniversary of the primatology school in Koltushi. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 384–400. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-384-400> EDN WANEQY**Received** 18 October 2023; reviewed 21 December 2023; accepted 22 December 2023.**Funding:** The study did not receive any external funding.**Copyright:** © E. T. Zakharova (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The article focuses on work and life of E. G. Vatsuro, a primatologist and a student of I. P. Pavlov and L. A. Orbeli. In 1937, following the arrest of the primatologist P. K. Denisov (1899 — 01 December 1937) who was in charge of the Anthropoid Laboratory at Koltushi Biological Station, L. A. Orbeli appointed E. G. Vatsuro to head the division. P. K. Denisov, I. P. Pavlov's student and then a colleague, was Senior Researcher at Koltushi Biological Station, where he had spent four years from 1933 to 1937 studying higher nervous activity (HNA) of the two chimpanzees, Rosa and Raphael. P. K. Denisov reported the results of his research in May 1937, which, until 1950, could count as a defense of a doctoral dissertation based on a comprehensive set of scientific works. A month later P. K. Denisov was arrested. E. G. Vatsuro, under the academic supervision of L. A. Orbeli, the then Director of Koltushi Biological Station, continued the study from 1937 to 1944 and, in 1946, he defended his dissertation on anthropoid HNA. The article describes the difficulties E. G. Vatsuro faced in those years due to his noble background, e. g., the authorship of his dissertation was questioned even after his death. The article provides evidence that the results of Vatsuro's research into Raphael's HNA published in his monograph / dissertation (Vatsuro 1948) contain no plagiarism from Denisov's publication (Denisov 1958).

Keywords: E. G. Vatsuro, I. P. Pavlov, L. A. Orbeli, primatology, Koltushi, history of science

...человек есть нить, протянувшаяся сквозь время, тончайший нерв истории, который можно отщипнуть и выделить — и по нему определить многое.
(Трифонов 1985, 530)

О семье и научном пути приматолога Эразма Григорьевича Вацууро (рис. 1) мы узнали из его автобиографии (Вацууро 1961, 18), хранящейся в Личном деле в архиве Института экспериментальной медицины (ИЭМ), и книги, вышедшей к 70-летию его сына, знаменитого филолога и бессменного сотрудника ИРЛИ (Пушкинский Дом) РАН Вадима Эразмовича Вацууро (1935–2000), ученого с мировым именем, историка литературы, продолжателя традиций пушкинистики и человека редкого обаяния (Селезнева 2005, 426–427).

Эразм Григорьевич Вацууро родился в Казани 8 марта 1907 года (по н. ст.) в дворянской семье. Обладателями личного дворянства были его дед, надворный советник Алексей Иванович Вацууро, — инженер, служивший старшим топо-

графом, и отец, Григорий Алексеевич Вацууро (1874–1941) (рис. 2), — магистр и приват-доцент, читавший лекции по экономике и финансовому праву в Императорском Казанском университете (1906–1907), который он окончил в 1901 г. с серебряной медалью, продолжив образование в Европе. Отец Эразма Григорьевича, по воспоминаниям внука Вадима, владел «несколькими европейскими языками» (Селезнева 2005, 426), а сам Эразм — английским, французским и немецким (Вацууро 1961).

Во время войны смертельно больной Григорий Алексеевич отказался от эвакуации и скончался на руках жены в начале декабря 1941 года в Колтушах, оказавшихся в блокадном кольце, где в коттедже на втором этаже жила семья его сына Эразма, майора медицинской службы,



Рис. 1. Эразм Григорьевич Вацуро. 1941–1945

Fig. 1. Erasmus G. Vatsuro. 1941–1945



Рис. 2. Григорий Алексеевич Вацуро (25.01.1874, Житомир — декабрь 1941, Ленинград). 1906–1907 (архив Казанского университета)

Fig. 2. Grigory A. Vatsuro (born 25 January 1874 in Zhitomir, died December 1941 in Leningrad). 1906–1907 (from the Kazan University archive)

участника обороны Ленинграда (1941–1943), награжденного медалями «За оборону Ленинграда» (1946), «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945» (1945), «За победу над Германией» (1946) (Вацуро Эразм Григорьевич 2023).

Сразу после похорон отца Эразм Григорьевич с матерью под № 1 и 2 были включены в эвакуационный «Список лиц, сопровождающих человекообразную обезьяну Рафаэль» от 05.12.1941 за подписью заместителя директора Биостанции И. Ф. Безпалова (АРХИВ ИФ РАН Ф. 806. Оп. 1. Д. 41. С. 11) (Кузнецова и др. 2023, 133).

Следует отметить, что вопрос о спасении такой важной для науки обезьяны, как Рафаэль (рис. 3), решался на правительственном уровне, однако эвакуировать Рафаэля без приматолога Вацуро, который не мог бросить умирающего отца, очевидно, опасались. Физиологам павловской школы были известны случаи гипнотического сна у собак со слабой нервной системой при смене экспериментатора как пример торможения на сильный раздражитель, а Рафаэль —

холерик, по определению И. П. Павлова, обладал слабой нервной системой.

В эвакуационный список, кроме двух шоферов и научно-технического сотрудника П. Ф. Бойкова и его семьи, вошли старшие научные сотрудники С. М. Дионесов и, отвечавший за эвакуацию Рафаэля, Л. Г. Воронин. Для эвакуации была выделена автомашина ГАЗ-АА, 73–69 (категория 3, полуторка). Рафаэль выдержал дорогу по льду Ладожского озера в 35-градусный мороз и был отправлен поездом в Казань. Позже профессор Л. Г. Воронин писал: «В течение шести суток сопровождающие Рафаэля поддерживали температуру 18–20 градусов в ящике-термостате, где он находился. Дорогу, длившуюся около месяца, шимпанзе перенес отлично».

В Казани опыты с обезьяной продолжались до его смерти в 1944 году. В настоящее время скелет Рафаэля хранится в музее анатомического театра при Казанском медицинском институте (Кузнецова и др. 2023, 132–133).

Мать Эразма Григорьевича, Антонина Егоровна Вацуро (1880 г. р.), в девичестве Нина



Рис. 3. Фотография Рафаэля из научно-популярного фильма «Опыты академика Павлова» (1939).
 Консультанты фильма: профессора Л. А. Андреев и Э. Г. Вацуро.
 Эксперименты с Рафаэлем в фильме проводят М. П. Штодин и Э. Г. Вацуро
 (Источник: <https://www.culture.ru/live/movies/17489/opyty-akademika-pavlova>)

Fig. 3. Photo of Raphael from the popular science film *The Experiments of Academician Pavlov*, 1939.
 Film consultants: Prof. L. A. Andreev and Prof. E. G. Vatsuro. The film features experiments with Raphael carried out by M. P. Shtodin and E. G. Vatsuro (URL: <https://www.culture.ru/live/movies/17489/opyty-akademika-pavlova>)

Евграфовна Андриевич, владела немецким и французским языками и была из передовых женщин своего времени, примкнувших к «толстовскому» движению. Все мужчины по материнской линии были военными. Будучи матерью троих детей, Зинаиды, Эразма и Софии, она стала вольнослушательницей естественного отделения физико-математического факультета Казанского университета (1908–1909), затем Женского Медицинского института при Императорском Московском университете, который закончила в 1916–1917 гг.

Когда в учебных заведениях начались гонения на детей интеллигенции и священнослужителей и Эразма «демобилизовали» с пятого курса Военно-медицинской академии (ВМА), где он прошел специальный практикум по физиологии под руководством Л. А. Орбели, мать обратилась за помощью к И. П. Павлову (Селезнева 2005, 427).

В семье сына, Вадима Эразмовича, были уверены, что И. П. Павлов помог, и отец закончил ВМА с отличием. На самом деле, в это время Иван Петрович в ВМА уже не работал — будучи сам сыном священника, в 1925 году он оставил академию в знак несогласия с отчислением детей священнослужителей. Помог он тем,

что в 1931 году устроил Э. Г. Вацуро внештатным научным сотрудником в Институт экспериментальной медицины (ИЭМ), в физиологическую лабораторию условных рефлексов профессора П. С. Купалова.

В автобиографии Э. Г. Вацуро писал, что в 1935 году поступил на последний курс 2-го Ленинградского медицинского института (ЛМИ), который в 1936-м окончил с отличием со званием врача. Однако в его Личном деле (Архив ИЭМ) есть копия свидетельства № 216 ХХV выпуска 2-го ЛМИ, из которого следует, что он в 1931 году поступил на первый курс ЛМИ, который в 1936-м окончил с отличием по специальности врач-пищевик санитарно-гигиенического факультета, сдав 42 предмета и семь государственных экзаменов.

Возможно, Эразм Григорьевич действительно отучился во 2-м ЛМИ всего год, а многочисленные предметы по медицине, перечисленные в свидетельстве, были ему зачтены как сданные в течение пяти лет обучения в ВМА. Может быть, в этом и помог И. П. Павлов. Конечно, врач-пищевик — это не элитарная когорта врачей, но в голодные 1930-е годы, занимаясь профессиональным бракеражем, врач-пищевик мог прокормить семью, а позднее и обеспечивать

фруктами шимпанзе Рафаэля, не желавшего есть подпорченные мандарины.

Из автобиографии известно, что после окончания 2-го ЛМИ по личному ходатайству академика И. П. Павлова Вацуро был зачислен в качестве научного сотрудника Биостанции в Колтушах.

Иван Петрович умер 27 февраля 1936 года и директором Биостанции стал Леон Абгарович Орбели, назначивший в 1937 году Э. Г. Вацуро заведующим лабораторией по изучению ВНД антропоидов. В этой должности он проработал до 1941 года (рис. 4, 5, 6).

Приматолог Петр Константинович Денисов заведовал этой лабораторией до ареста 14 июня 1937 года. Он был учеником и сотрудником И. П. Павлова, четыре года посвятил исследованию высшей нервной деятельности (ВНД) шимпанзе Розы и Рафаэля, которых в 1933 году привез в подарок Павлову от профессора С. А. Воронова из Франции.

П. К. Денисов стал известен в 1935 году после XV Международного физиологического конгресса, на котором сделал доклад о результатах изучения поведения обезьян методом условных рефлексов, продемонстрировав созданный совместно с режиссером В. Н. Николаи научно-популярный фильм «Роза и Рафаэль», удостоившийся в 1934 году премии на фестивале в Париже (Кузнецова 2014, 69–74; Ноздрачев и др. 2004b, 145–148).

Пятого мая 1937 года П. К. Денисов по предложению Л. А. Орбели успел доложить материалы своих экспериментальных исследований за весь период времени на научном собрании сотрудников лабораторий Физиологического института им. И. П. Павлова АН СССР (Кузнецова и др. 2023, 311), что до 1950 года могло приравняться к защите докторской диссертации по совокупности 13 опубликованных научных работ. В автобиографии, хранящейся у сына Феликса, Петр Константинович писал: «В настоящее время готовлю докторскую диссертацию, которую намерен защитить в начале 1937 г.» (Кузнецова и др. 2023, 300). Эту диссертацию по изучению ВНД антропоидов («Аналитическая и синтетическая функция больших полушарий шимпанзе»), П. К. Денисов посвятил «незабвенной памяти <...> учителя-академика Ивана Петровича Павлова».

Как было сказано выше, заведующим денисовской лабораторией по изучению ВНД антропоидов Л. А. Орбели назначил Э. Г. Вацуро. И выбор этот не был случайным: во-первых, Орбели помнил Вацуро со времен его учебы в ВМА и, наверняка, сочувствовал несправед-

ливому отчислению способного студента своей кафедры; во-вторых, получив профессию врача, Вацуро мог контролировать самочувствие и лечить шимпанзе Рафаэля, здоровье которого не могло не беспокоить Орбели, т. к. Роза, интеллектом и любознательностью которой так восхищался И. П. Павлов, называя ее «интеллигентной особой», умерла в 1936 году от дизентерии; и в-третьих, как врач-пищевик Вацуро мог следить за питанием и диетой Рафаэля, по словам И. П. Павлова, «утробистого господина», ухитрявшегося разными способами тушить огонь, за которым была спрятана вожаденная приманка, яблоко или мандарин. Роза не могла — один раз обожглась и, несмотря на вкусную приманку, боялась.

С 1937 по 1941 год Эразм Григорьевич вместе с Михаилом Петровичем Штодиным (1913–1943),

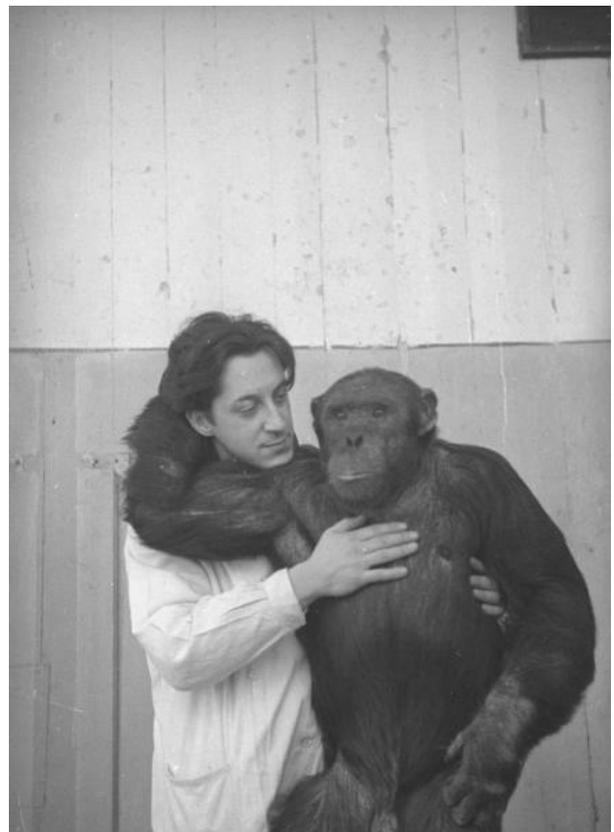


Рис. 4. Э. Г. Вацуро, заведующий лабораторией высшей нервной деятельности антропоидов. 1937, Колтуши. Фотография фотожурналиста И. М. Шагина (Источник: https://russianphoto.ru/search/photo/years-1937-1937/?index=2&author_ids=37&paginate_page=4&page=4)

Fig. 4. E. G. Vatsuro, Head of the Laboratory of Higher Nervous Activity of Anthropoids, Koltushi, 1937. Photo by photojournalist I. M. Shagin, 1937 (URL: https://russianphoto.ru/search/photo/years-1937-1937/?index=2&author_ids=37&paginate_page=4&page=4)

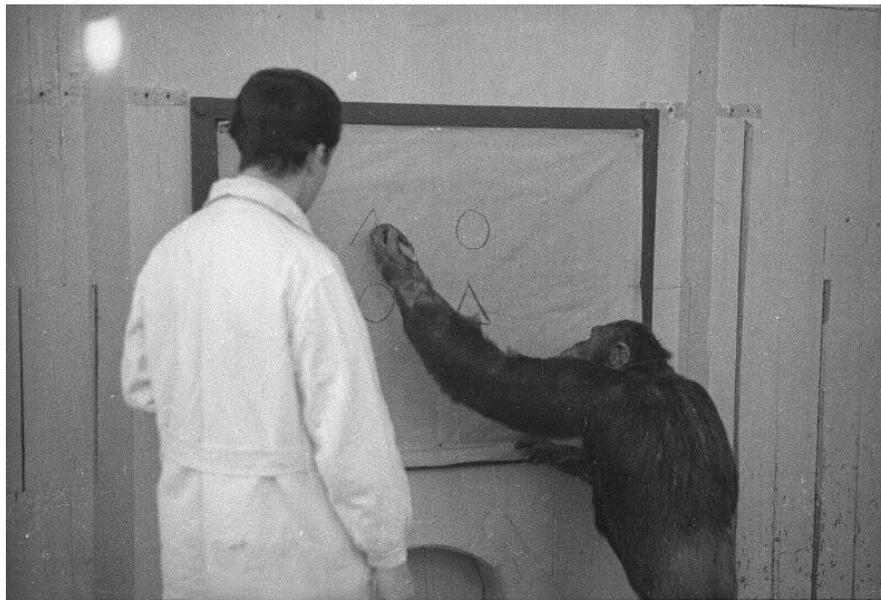


Рис. 5. Выбор по образцу: Рафаэль различает геометрические фигуры (треугольник и окружность). 1937. Фотография фотожурналиста И. М. Шагина (Источник: https://russiainphoto.ru/search/photo/years-1937-1937/?index=1&author_ids=37&paginate_page=4&page=4)

Fig. 5. A shape pattern experiment: Raphael can distinguish between geometric shapes — a triangle and a circle. Photo by photojournalist I. M. Schagin, 1937 (URL: https://russiainphoto.ru/search/photo/years-1937-1937/?index=1&author_ids=37&paginate_page=4&page=4)

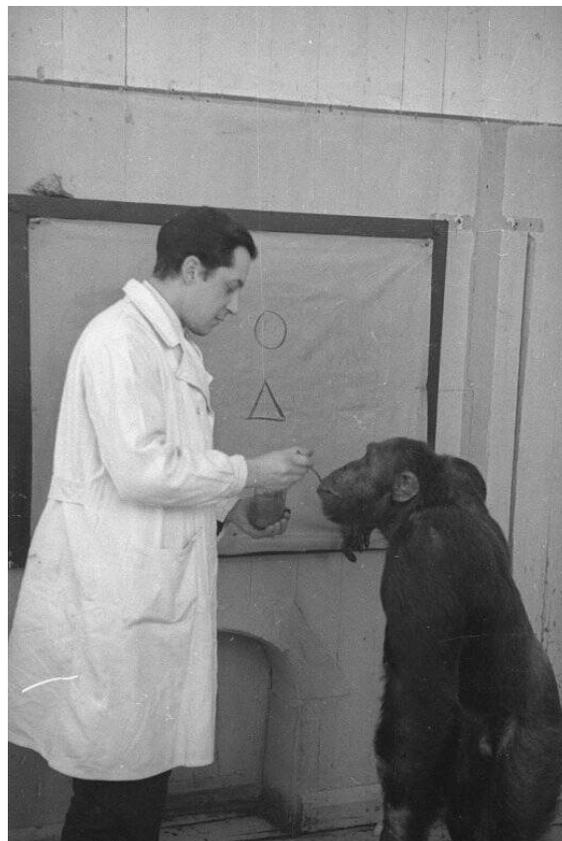


Рис. 6. Рафаэль получает подкрепление после успешно выполненной задачи — выбора по образцу. 1937. Фотография фотожурналиста И. М. Шагина (Источник: https://russiainphoto.ru/search/photo/years-1937-1937/?index=10&author_ids=37&page_size=10&paginate_page=4&page=3)

Fig 6. Raphael gets a treat after the success in the shape pattern experiment. Photo by photojournalist I. M. Schagin, 1937 (URL: https://russiainphoto.ru/search/photo/years-1937-1937/?index=10&author_ids=37&page_size=10&paginate_page=4&page=3)

сотрудником П. К. Денисова, занимался исследованиями ВНД шимпанзе Рафаэля. Нет достоверных сведений о приматологе, проводившем опыты с Рафаэлем в Казани (1941–1943). Предполагаем, что им был Э. Г. Вацуро — он участвовал в эвакуации шимпанзе и был в Списке сотрудников, сопровождавших Рафаэля, под № 1, знал особенности питания, поведения и интеллекта обезьяны, а, главное, знал все эксперименты П. К. Денисова, которым был обучен Рафаэль за годы, проведенные в колтушском антропоиднике, и наконец Рафаэль должен был находиться под руководством приматолога, которому мог доверять (Э. Г. Вацуро четыре года проработал с шимпанзе до эвакуации), что было важно для психического здоровья обезьяны.

В ноябре 1945 года Эразм Григорьевич был демобилизован и вернулся в Институт эволюционной физиологии и патологии на прежнюю должность, заведующего лабораторией приматов. В том же году он, ранее проработавший у И. П. Павлова в ИЭМ (1931–1935) по условным рефлексам в физиологической лаборатории П. С. Купалова (1888–1964), защитил кандидатскую диссертацию «Опыт целостного изучения высшей нервной деятельности животных методом условных рефлексов» (на собаках). В 1944 году Мария Капитоновна Петрова (1874–1948) на его работу в 650 страниц дала восторженный отзыв: «Диссертация оказалась очень содержательной, великолепно выполненной по форме и очень заинтересовала меня» (Ноздрачев и др. 2004с, 753–756). В 1946 году Э. Г. Вацуро защитил диссертацию на соискание степени доктора биологических наук на тему: «Исследование высшей нервной деятельности антропоида (шимпанзе). Принцип целостности в изучении высшей нервной деятельности животных» (решение аттестационной комиссии от 20.03.1948, диплом доктора наук МБЛ № 00102 от 07.04.1948). Этот обширный труд в трех томах хранится в колтушской научной библиотеке.

Столь быстрая защита докторской диссертации, притом на двух разных объектах, породила подозрения в плагиате его диссертации, дошедшие и до наших дней (Кузнецова и др. 2023, 229–235). Приматолог Михаил Петрович Штодин погиб 13 января 1943 года на Невском пяточке под Ленинградом, дата его смерти стала известна недавно (Штодин Михаил Петрович... 2023). М. П. Штодин работал в Колтушах по ВНД шимпанзе сначала с П. К. Денисовым, а, с лета 1937 года, — с Э. Г. Вацуро. Судьба жены П. К. Денисова, генетика Анны Поликарповны Гуль (1900–1998), научного сотрудника Биостанции в Колтушах, арестованной вслед за мужем и на-

ходившейся до 1956 года в ссылке (Гуль 1937), оставалась неизвестной. Единственным приматологом по антропоидам в Колтушах остался Э. Г. Вацуро, у которого оказались уникальные данные по ВНД шимпанзе Рафаэля — свои исследования, М. П. Штодина и П. К. Денисова, которые необходимо было опубликовать для защиты советского научного приоритета. И можно с уверенностью сказать, что именно Л. А. Орбели стал инициатором не только защиты приматологической докторской диссертации Э. Г. Вацуро (1946), но и издания одноименной монографии в виде книги (Вацуро 1948). Данная монография была по существу докторской диссертацией Э. Г. Вацуро, только с меньшим количеством фотографий Рафаэля, которые занимали отдельный том в его трехтомной докторской диссертации. В предисловии к книге Л. А. Орбели писал: «Монография Э. Г. Вацуро представляет собою оригинальное исследование, имеющее большое научное значение. Последнее определяется не только ценностью самого фактического материала, но и характером его теоретического освещения. <...> Книга автора представляет собой первое и пока единственное исследование, касающееся физиологических закономерностей поведения антропоидов, проведенное с позиций русской физиологической школы академика И. П. Павлова» (Вацуро 1948). Книга-монография, изданная под грифом Института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. академика И. П. Павлова, под общей редакцией академика Л. А. Орбели и С. М. Дионесова, позднее цитировалась почти всеми советскими приматологами (Вацуро 1948).

Сегодня не все знают, что автором первого исследования поведения антропоидов физиологической школы академика И. П. Павлова был Петр Константинович Денисов. Об этом знали многие жители Колтушей, но в сталинские времена имя репрессированного ученого было под запретом. По свидетельству сотрудника Биостанции, библиографа Н. К. Клещёвой, присутствовавшей в качестве понятой при аресте П. К. Денисова, известно, что его диссертация органами изъята не была. А на многочисленные запросы в КГБ СССР А. П. Гуль, жены П. К. Денисова, о судьбе диссертации, ей давался ответ, что по протоколу обыска у П. К. Денисова значатся изъятыми пять записных книжек, общая тетрадь и разная переписка (Кузнецова и др. 2023, 310). Однако материалы диссертации исчезли или же сгорели в 1948 году во время пожара в антропоиднике. Как писал физиолог С. М. Дионесов А. П. Гуль в 1957 году, пожар

произошел «в тот самый день, когда Э. Г. Вацу-ро вернулся из Москвы, куда ездил в издательство по поводу своей рукописи-монографии» (Кузнецова и др. 2023, 231).

Члена ВКП(б) С. М. Дионесова, как стало известно из отчета Л. А. Орбели НКГБ В. Меркулову (в защиту своего зама И. Ф. Безпалова), академик характеризовал «как человека, страдающего манией доносов, мнительного, проявляющего часто неуместную „бдительность“», обвинявшего И. Ф. Безпалова во «вредительской деятельности» и предпринимавшего «меры к тому, чтобы выжить И. Ф. Безпалова из института» (Кузнецова и др. 2023, 284-285). В Колтушах, где по словам приматолога профессора Л. А. Фирсова, «все про всех и всё знают, а если чего не знают, то охотно изобретают» (Фирсов 2007, 28), у Э. Г. Вацу-ро, как это бывает почти в каждом коллективе, были недоброжелатели.

Возможно, часть диссертации П. К. Денисова и была включена в докторскую диссертацию Э. Г. Вацу-ро (в те времена такая практика существовала), чтобы не пропадали приоритетные научные данные, полученные «врагами народа», имена которых ни произносить, ни печатать было нельзя.

Неслучайно, в 1947 году в «Трудах Института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности имени И. П. Павлова (Колтуши)» под редакцией академика Л. А. Орбели и С. М. Дионесова было подряд опубликовано пять статей погибшего в войну М. П. Штодина и две статьи Э. Г. Вацу-ро (Вацу-ро 1947а; 1947b; Вацу-ро, Штодин 1947; Штодин 1947а; 1947b; 1947c; 1947d), чтобы развести их данные и данные, полученные «инкогнито» П. К. Денисовым в опытах с Рафаэлем, с указанием дат написания статей (1938, 1939, 1941, 1946) и дат проведения опытов (Штодин — 1941, 1941, 1942, 1946; Вацу-ро — 1939, 1941; Вацу-ро и Штодин — 1939). Интересно, что в списке литературы докторской диссертации и монографии Э. Г. Вацу-ро имя М. П. Штодина упоминается один раз в совместных тезисах (Вацу-ро Э. Г., Штодин М. П. К вопросу о физиологическом механизме поведения человекообразной обезьяны (шимпанзе) в свете учения акад. И. П. Павлова об условных рефлексах. Сообщение I. Тезисы докладов совещания по физиологическим проблемам. 1939) (Вацу-ро 1948, 320).

В статье «Материалы к вопросу о высшей нервной деятельности человекообразной обезьяны (шимпанзе)» (Вацу-ро 1947а) М. П. Штодин писал, не называя имени автора (П. К. Денисова): «В настоящем сообщении мы излагаем экспериментальный материал, полученный до нас

на Биологической станции им. акад. И. П. Павлова (в Колтушах) в период 1933–1935 гг. Опыты проведены на антропоидной обезьяне (шимпанзе) 7–9 лет по кличке Рафаэль, поступившей на Биостанцию в 1933 г.» (Штодин 1947с). И приводил опыты, разработанные П. К. Денисовым: опыт с тушением огня водой, опыт с аппаратом для различения стереометрических фигур (брусок — отверстие), опыты с составлением пирамид из шести квадратных ящиков и пяти разных стереометрических форм и опыт с аппаратом, у которого автоматически закрывалась крышка, открыть которую было можно только путем натяжения троса. Эти опыты описаны в статье П. К. Денисова «Анализаторная и синтетическая функция больших полушарий шимпанзе», опубликованной в Журнале высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова (Денисов 1958) по настоянию жены А. П. Гуль, вернувшейся из ссылки.

Далее в статье М. П. Штодина (Штодин 1947d) описаны опыты П. К. Денисова (март-апрель-май 1937) по изучению системности в поведении обезьяны на основе уже выработанного стереотипа поведения, в результате которых была выработана и закреплена система ассоциативных связей: Рафаэль составляет кубы, достает брусок, открывает аппарат для различения стереометрических форм, достает веревку, открывает экспериментальный ящик, достает кружку, наливает из бака воду, гасит огонь, получает и ест пищу (Штодин 1947d). Эти опыты были проведены П. К. Денисовым незадолго до ареста.

Недавно, во время подготовки к печати книги «Триумф и трагедия российской приматологии», Евгений Павлович Вовенко, заведующий отделом научного прогнозирования физиологических исследований и истории физиологии, в одной из папок архива Института физиологии им. И. П. Павлова РАН обнаружил 45 страниц текста (с. 3–48) из отчета (?) П. К. Денисова о работе с шимпанзе (Кузнецова и др. 2023, 312–357). Текст включает главы: «Краткая историческая справка об исследовательской работе с антропоидными обезьянами» (с. 6–11), «Краткое описание условий содержания и кормления обезьян» (с. 11–18), «Опыт лечения обезьян — шимпанзе» (с. 18–24), «Физиологическая характеристика типа и склада нервной системы подопытных обезьян» (с. 24–45), «Опыты с подражанием обезьян» (с. 45–48) и обрывается на описании экспериментов с Розой и Рафаэлем. Этот текст П. К. Денисова, который начинается с третьей страницы, и название которого отсутствует, не имеет совпадений с текстом диссертации Э. Г. Вацу-ро. Быть может, это часть пропавшей

диссертации П. К. Денисова, где на 11-й странице П. К. Денисов писал: «Наше исследование началось в 1933 году на двух экземплярах шимпанзе и продолжается до сих пор». А на 30-й приводил слова И. П. Павлова, обсуждавшего бескорыстную любознательность Розы в «Беседе на среде 20/ХІІ-33 г.»: «Я говорю, любознательность совершенно отчетливая у них <обезьян> имеется, и наша любознательность из этого ориентировочного исследовательского рефлекса выросла и есть продолжение и расширение его».

В декабре 1949 года у Э. Г. Вацура, как стало известно из его автобиографии, случился некий конфликт, после которого он получил предложение от Президиума АМН СССР перевестись в лабораторию Биологической станции в Сухуми. После отказа принять указания Президиума, 7 января 1950 года, Вацура был освобожден от должности заведующего лабораторией ВНА приматов. Ему пришлось покинуть Колтуши, где жила его жена с двумя сыновьями, и перейти на работу в Институт им. П. Ф. Лесгафта.

За два месяца до этих событий, в конце сентября 1949 года в стране широко отмечалось 100-летие со дня рождения нобелевского лауреата академика И. П. Павлова. К этому юбилею Э. Г. Вацура написал брошюру «О жизни и деятельности великого русского ученого И. П. Павлова» с «Руководством по оформлению альбома-выставки» (Вацура 1949а, 22–28) и описанием многочисленных фотографий И. П. Павлова, перечисленных в руководстве. Среди фотографий, представленных в альбоме Э. Г. Вацура, на листе № 48 оказались две фотографии из другого юбилейного альбома, подаренного И. П. Павлову сотрудниками на его 80-летие в 1929 году, с описанием в руководстве: «И. П. Павлов за игрой в городки в Колтушах и медаль в честь 75-летия со дня рождения И. П. Павлова (1924 г.)» (рис. 7). Оба альбома находятся в архиве Мемориального музея-квартиры академика И. П. Павлова.

На самом деле, на обеих фотографиях, взятых Э. Г. Вацура из альбома, подаренного И. П. Павлову сотрудниками 27 сентября 1929 года, Павлов отмечает в Колтушах свой 80-летний юбилей. То есть фотографии 1929 года Э. Г. Вацура обозначил 1924-м, зная, что на этих фотографиях запечатлены репрессированные в 1937 году завхоз Биостанции эстонец Альфред Людвигович Мертцен (1892–10.12.1937), уроженец и житель с. Колтуши (Разумов 1999, 304), принятый на работу в ИЭМ в 1929 году, и супруги Выржиковские. Известно, что Станислав Николаевич Выржиковский (1896–06.10.1937), первый директор Биостанции, был принят

на работу в Колтуши в 1925 году (Ноздрачев 2004а, 125–126).

Эразм Григорьевич включил эти фотографии в выставочный фотоальбом, не называя фамилий (Захарова, Колмаков 2023, 140), а в докладе «Новые данные в развитии некоторых основных направлений учения И. П. Павлова о высшей нервной деятельности», произнесенном на Юбилейной сессии, посвященной 100-летию со дня рождения И. П. Павлова, неосмотрительно сослался на имя Денисова «в исследовании аналитико-синтетической деятельности больших полушарий» (Вацура 1949b, 42), чем мог навлечь на себя гнев цензуры.

Возможно, некто «бдительный» донес об этих «происшествиях», и Э. Г. Вацура — «легенда Колтушей», как его назвал внук Л. А. Орбели Абгар Леонович Орбели (1939–20.12.2022), был освобожден от должности заведующего лабораторией и переведен в Институт им. П. Ф. Лесгафта.

Этот конфликт, пожар в антропоиднике с исчезновением статей и материалов докторской диссертации П. К. Денисова, быстрая защита докторской диссертации на шимпанзе через год после защиты кандидатской на собаках и стали основанием для подозрения Э. Г. Вацура в плагиате. Тень репрессированного П. К. Денисова будет преследовать Эразма Григорьевича и после его смерти.

При сравнении текстов статьи П. К. Денисова «Анализаторная и синтетическая функция больших полушарий шимпанзе» (Денисов 1958) и монографии Э. Г. Вацура «Исследование высшей нервной деятельности антропоида (шимпанзе). Принцип целостности в изучении высшей нервной деятельности животных» (Вацура 1948) мы не обнаружили в монографии-диссертации Э. Г. Вацура плагиата. Для доказательства приведем некоторые цитаты из его труда: Э. Г. Вацура не мог назвать имя арестованного «троцкиста» П. К. Денисова, которого хорошо знал, поступив на Биостанцию в Колтуши в 1936 году (оба были страстными рыбаками и рыбачили на колтушском озере), и приводил цитаты из данных, «полученных его предшественником».

Составление пирамиды из ящиков: «Еще задолго до нашего прихода в лабораторию, у нашего подопытного животного был выработан навык постройки пирамиды из кубических ящиков и специальных фигур. <...> Имеющийся у нас протокольный материал (!) хотя и дает достаточно полное представление о поведении животного, но все же не может заменить личного впечатления. <...> Данные, полученные нашим предшественником, вполне совпадают



Рис. 7. Фотография из альбома, подготовленного Э. Г. Вацуру к 100-летию Павлова с надписью: «И. П. Павлов с сотрудниками в день своего 75-летнего юбилея. Колтуши, 1924». Слева направо стоят: А. Л. Мертцен, А. Н. Потемкин, Г. О. Выржиковская, Л. О. Зевальд, С. Н. Выржиковский, А. Д. Сперанский, И. С. Розенталь, В. И. Павлов, Л. Н. Федоров, Ф. П. Майоров, И. П. Павлов, Г. В. Скипин, М. К. Петрова (Источник: № 156-2М. Мемориальный музей-квартира академика И. П. Павлова ИФ РАН. МКР М-109/161)

Fig. 7. Photo on page No. 48 from the photo album of E. G. Vatsuro prepared for the 100th anniversary of I. P. Pavlov with the inscription: 'I. P. Pavlov and his colleagues on the day of his 75th anniversary, Koltushi, 1924'. From left to right: A. L. Mertsen, A. N. Potemkin, G. O. Vyrzhikovskaya, L. O. Zevald, S. N. Vyrzhikovskij, A. D. Speranskij, I. S. Rosenthal, V. I. Pavlov, L. N. Fedorov, F. P. Maijorov, I. P. Pavlov, G. V. Skipin, M. K. Petrova (From: No. 156-2M, Memorial Apartment Museum of Academician I. P. Pavlov, IF RAS, МКР М-109/161)

с данными, описанными Вольфгангом Кёлером. <...> Мы считаем необходимым остановиться на рассмотрении некоторых действий шимпанзе, имевших место, как в опытах Кёлера, так и в опытах нашего предшественника. <...> Приводим описание поведения Рафаэля в первый период выработки навыка, когда Рафаэль был поставлен в условия аналогичной ситуации. <...> У Рафаэля в опытах нашего предшественника также постоянно отмечалась тенденция разного рода предметы ставить себе на голову» (С. 209–211). То есть в 1948 году у Э. Г. Вацуро в Колтушах был «протокольный материал» предшественника или материалы диссертации П. К. Денисова, которые исчезли или сгорели в результате пожара в антропоиднике (1948).

Далее Э. Г. Вацуро приводит две страницы текста с протокольными вариантами опытов «предшественника» (1934), известные нам из работы П. К. Денисова о постройке пирамиды из ящиков Розой и Рафаэлем, не забывая при этом ставить текст П. К. Денисова в кавычки: «Так, в опыте от 7/IX.1934, проходившем в присутствии И. П. Павлова, после неудачной попытки достать плод с двух поставленных один на другой ящиков, Рафаэль взял третий ящик и поставил себе на голову» (С. 212–214).

Опыт от 22/XI.1940: «для восстановления имевшегося ранее навыка писания <у Рафаэля> создаются те же условия: обезьяне дают карандаш и тетрадь» (С. 235).

Опыт от 7/VIII.1940: «составление уменьшенной пирамиды — для постановки данных экспериментов был использован ранее выработанный у Рафаэля навык составлять пирамиду из пяти фигурных частей» (С. 242–243).

Навык составлять пирамиду отражен у Э. Г. Вацуро на рисунке 59 (Вацуро 1948, 243), очень похожем на рисунок 3 в статье П. К. Денисова (Денисов 1958, 851). В старом «денисовском» варианте у Рафаэля был выработан четкий и безошибочный навык составления фигурной пирамиды для доставания высоко подвешенной пищевой приманки, когда штифты каждой последующей фигуры Рафаэль безошибочно подгонял к пазам предшествующей.

В новом «вацуровском» варианте опыта была изготовлена пирамида, части которой в точности повторяли прежнюю, но были в три раза уменьшены. И Рафаэль растерялся, но восстановил выработанный ранее стереотип поведения на следующий день после первого опыта (7/VIII.1940).

Это дало Э. Г. Вацуро возможность сделать заключение, что в образовании данного навыка составления пирамиды участвует не только

зрительная, но и кинестетическая система (изменение веса отдельных фигур пирамиды), которую он считал главной.

В опытах с «Обходным щитом» (лабиринт) (С. 219–226) Э. Г. Вацуро использовал лабиринт, введенный в эксперимент приматологом Вольфгангом Кёлером в начале XX века и применявшийся П. К. Денисовым для вывода приманки обезьяной с помощью палки (Вацуро 1948, рис. 52 (1), 53). Он модифицировал лабиринт, вводя в него добавочное, расположенное ближе к Рафаэлю и более удобное для обезьяны отверстие (Вацуро 1948, рис. 53 (2, 3)), а внутри лабиринта сделал добавочные препятствия и даже расположил лабиринт под наклоном к плоскости пола, «когда обезьяна не могла выкатить цель привычными движениями (резким и коротким толчком цели палкой)». И Рафаэль «стал удерживать <цель-приманку> на конце палки, медленно переводя <ее> из лабиринта в лабиринт» (Вацуро 1948, 306, из неопубликованных данных). Э. Г. Вацуро объяснял эту способность быстро перестроить характер выработанного движения лабильностью процессов, протекающих в кинестетическом анализаторе, важном факторе в приспособительной деятельности антропоида. Отказ Рафаэля воспользоваться отверстием лабиринта, находящимся от него в непосредственной близости, Вацуро объяснял автоматизмом ранее выработанного навыка — выводом фрукта через удаленное от него отверстие, утверждая при этом, что в поведении шимпанзе отсутствуют проявления интеллектуальных действий. С чем была не согласна профессор доктор биологических наук Надежда Николаевна Ладыгина-Котс, высоко оценившая работу исследователя и давшая положительный отзыв на его докторскую диссертацию, но предположившая, что обезьяна могла найти правильное решение, если бы усложненный лабиринт был предъявлен ей с самого начала (Ладыгина-Котс 1946, 7). Н. Н. Ладыгина-Котс, старший научный сотрудник сектора психологии Института философии АН СССР, прекрасно знавшая эксперименты с Рафаэлем П. К. Денисова, в отзыве на докторскую диссертацию Э. Г. Вацуро писала: «Работа представляет собой исключительное по научной ценности исследование, проведенное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. <...> Широко освещает принцип целостности... в трудах своих учителей, выдающихся русских физиологов — И. П. Павлова и Л. А. Орбели. <...> Исключительно тонкие опыты <...> блестяще проведенные эксперименты <...> исключительно высокое качество многочисленного

иллюстративного материала, радующего глаз своей наглядностью и документальностью. <...> Труд Вацуро есть труд исключительного научного значения, труд, принадлежащий перу самообытного, оригинального талантливого новатора-ученого, блестящего экспериментатора, превосходного стилиста, тонкого аналитика, человека большого обобщающего ума. В заключение хочется пожелать, чтобы эта докторская диссертация как можно скорее была опубликована к чести нашей русской науки и знаменитой Павловской школы» (копия отзыва 1946 г. из Дарвиновского музея (фонд Ладыгиной-Котц Н. Н.) получена З. А. Мазинг, зав. отделом научно-исторического наследия ИЭМ).

Вывод Э. Г. Вацуро об отсутствии интеллекта у Рафаэля основывался на его экспериментах с одним единственным шимпанзе. Тогда как в экспериментах Вольфганга Кёлера, который указывал, что по одной обезьяне нельзя судить об интеллекте целого вида обезьян, их было девять, и только одна из них, его звездная ученица по имени Салли, обладала особыми когнитивными способностями. Конечно, доказать наличие абстрактного мышления у шимпанзе сложно, т. к. у человека оно связано с использованием языка и способностью выражать абстрактные понятия словами. Но за прошедшие 90 лет с момента начала исследований ВНД антропоидов в Колтушах, интеллект шимпанзе стал предметом дальнейших исследований ученых всего мира. Было обнаружено феноменальное биохимическое и генетическое сходство между человекообразными обезьянами и человеком, появились исследования, позволяющие предполагать наличие определенных абстрактных когнитивных способностей у нашего, по определению Э. П. Фридмана, «лабораторного двойника» (Фридман 1972):

- способность к решению сложных задач с использованием символов (чисел или знаков);
- способность к использованию инструментов (листья как губки для питья и для защиты от солнца, палки для извлечения термитов из муравейников, камни для раскалывания орехов);
- способность к обучению и планированию с демонстрацией понимания причинно-следственных связей — шимпанзе могут собирать инструменты перед тем, как отправиться на охоту;
- наличие коммуникации — шимпанзе обмениваются между собой с помощью широкого спектра вокализации (примитивная речь), жестов и мимики, демонстрируя

понимание эмоций и намерений других особей.

Но вернемся к нашему герою. В октябре 1950 года, после печально знаменитой объединенной сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР, обрушившейся на Л. А. Орбели и его сотрудников, Э. Г. Вацуро был зачислен на должность старшего научного сотрудника в физиологическую группу Л. А. Орбели. В 1951 году с разрешения Орбели переведен в возглавляемую им лабораторию в Институте им. П. Ф. Лесгафта и зачислен на должность старшего научного сотрудника. Однако это не помешало Вацуро и некоторым другим ученикам Орбели, что было в духе того времени, напечатать несколько статей об «ошибках» своего учителя (Вацуро Э. Г., Шибанов А. А. (1951) Об ошибках Л. А. Орбели в трактовке учения И. П. Павлова о сигнальных системах. Физиологический журнал СССР, т. 37, № 5; Вацуро Э. Г. (1953) О субъективистских ошибках Л. А. Орбели в трактовке учения И. П. Павлова о корковых сигнальных системах. Физиологический журнал СССР; Вацуро Э. Г. (1954) О некоторых принципиальных ошибках в трактовке вопросов ВНД. Высшая нервная деятельность).

Необходимо отметить важную черту Л. А. Орбели: человек большой души, он нашел «в себе силы великодушно отнестись к временным слабостям отдельных коллег из окружения», выступавших с критикой его деятельности в 1950 году (Фирсов 1983, 156–158).

Размышляя над судьбой Эразма Григорьевича Вацуро, человека с великолепной памятью, литературно одаренного, но в условиях советской действительности с уязвимой биографией, понимаешь, как тяжелые времена ковали из людей конформистов: отчисленный из ВМА перед самым окончанием академии (1931), в 1935 году он мог быть выслан с родителями из-за дворянских корней по Кировскому потоку. Позже его могли арестовать как родственника Сергея Валентиновича Андриевича (1906–1976), поэта и художника-графика, которого обожал Вадим Эразмович Вацуро, считая, что тот сделал его пушкинистом (Селезнева 2005). В августе 1951 года С. В. Андриевич был осужден по политической 58-й статье, признанной уголовной, на 25 лет и 5 лет поражения в правах по «Ленинградскому делу» (1949–1954).

Леон Абгарович Орбели ценил и сочувствовал Э. Г. Вацуро, понимая его уязвимое положение. Факты биографии говорят о том, что Эразм Григорьевич был из ближнего круга Л. А. Орбели: сначала учеником в ВМА (1925–1931), затем работал под его руководством на Биостанции

в Колтушах, в эвакуации был в Казани (1941–1944), где в это время находился академик, во время ВОВ работал в ВМА, в авиационной лаборатории Л. А. Орбели (1944). И кандидатская (1945), и докторская (1946) диссертации Э. Г. Вацуро не могли состояться без ведома Леона Абгаровича. С 1950 года работал в лаборатории Л. А. Орбели в Естественнонаучном институте им. П. Ф. Лесгафта, когда после сессии двух Академий Орбели, уволенному со всех многочисленных постов, оставили в этом институте одну лабораторию с четырьмя сотрудниками (Войно-Ясенецкий 1983). В 1955–1956 годах Э. Г. Вацуро — сотрудник Института физиологии им. И. П. Павлова АН СССР (директор Л. А. Орбели). С момента создания Л. А. Орбели Института эволюционной физиологии (ИЭФ) им. И. М. Сеченова Э. Г. Вацуро — руководитель группы по сравнительному изучению ВНД животных (директор Л. А. Орбели (1956–1958)).

После смерти Л. А. Орбели, когда директором ИЭФ в 1960 году стал Евгений Михайлович Крепс (1899–1985), Э. Г. Вацуро перешел в ИЭМ. При Е. М. Крепсе лаборатория Вацуро подверглась сокращению: «были ликвидированы рабочие места сотрудников лаборатории по изучению ВНД животных» (Вацуро 1961), и Эразму Григорьевичу пришлось организовать базу для проведения исследований в Ленинградском зоопарке, а в 1962 году перейти в ИЭМ, который был ему знаком по работе в 1930-х у П. С. Купалова. Как ученик И. П. Павлова и Л. А. Орбели при переводе в ИЭМ Э. Г. Вацуро получил от Е. М. Крепса отличную характеристику.

Характеристика Э. Г. Вацуро
(дана для перевода из ИЭФ АМН СССР
им. И. М. Сеченова в ИЭМ АМН СССР)

Д. б. н. Э. Г. Вацуро до 1962 г. работал в Институте эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова АН СССР с момента его организации (1957) в качестве руководителя группы сравнительной физиологии высшей нервной деятельности животных.

Над вопросами ВНД Э. Г. Вацуро работал с 1931 г., сперва под руководством И. П. Павлова, а потом — Л. А. Орбели.

Э. Г. Вацуро — талантливый исследователь. Перу его принадлежит свыше 100 научных трудов, посвященных изучению ВНД собак и обезьян. Докторская его представляет капитальное исследование, посвященное ВНД антропоидов. Это был первый в этом роде труд в советской литературе (повторяются слова Л. А. Орбели из введения к монографии Вацуро (Вацуро 1948)).

Книга его «Учение Павлова о высшей нервной деятельности» (Вацуро 1955) переведена на немецкий язык и дважды переиздавалась в Германии.

Другая его книга «Исследование высшей нервной деятельности антропоида (шимпанзе)» (Вацуро 1948), также пользуется широкой известностью.

В последние годы, работая в ИЭФ, Э. Г. Вацуро продолжал заниматься вопросами сравнительной физиологии ВНД. Он создал экспериментальную базу в Ленинградском зоопарке, где успешно ведет со своими сотрудниками изучение особенностей ВНД на разных уровнях развития мозга. Цель этих исследований — попытаться проанализировать на сложных формах ВНД физиологические особенности, отличающие работу мозга животных, стоящих на разных уровнях развития. Им получены на этом важном и трудном пути интересные и обнадеживающие факты.

Я уверен, что д. б. н. Вацуро Э. Г. с успехом может руководить лабораторией сравнительной физиологии ВНД животных.

Директор Института

член корр. АН СССР

За / секретаря партбюро

Председатель МК

Е. М. Крепс

/ Н. В. Суханова

Т. М. Загоруйко

17 мая 1962 г.

В марте 1967 года Э. Г. Вацуро вышел на пенсию. В том же году его не стало.

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 за неоценимое содействие заведующей отделом научно-исторического наследия ФГБНУ «ИЭМ» Зое Юрьевне Мазинг и сотрудникам ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН Евгению Львовичу Полякову, Евгению Павловичу Вовенко, Ларисе Евгеньевне Андреевой и Юлии Андреевне Кораблиной.

Acknowledgements

The author extends her gratitude to Zoya Yu. Mazing, Head of the Department of Scientific and Historical Heritage of the Institute of Experimental Medicine, and staff of the Pavlov Institute of Physiology, RAN Evgeniy L. Polyakov, Evgeniy P. Vovenko, Larisa E. Andreeva and Yulia A. Korablina — for their invaluable assistance.

Литература

- Вацууро, Э. Г. (1947а) К вопросу о механизме поведения человекообразной обезьяны (шимпанзе). Сообщение I. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 201–210.
- Вацууро, Э. Г. (1947б) К вопросу о механизме поведения человекообразной обезьяны (шимпанзе). Сообщение III. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 225–238.
- Вацууро, Э. Г. (1948) *Исследование высшей нервной деятельности антропоида (шимпанзе)*. М.: Изд-во АМН СССР, 334 с.
- Вацууро, Э. Г. (1949а) *О жизни и деятельности великого русского ученого И. П. Павлова. Руководство для оформления фотоальбома-выставки*. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 28 с.
- Вацууро, Э. Г. (1949б) Новые данные в развитии некоторых основных направлений учения И. П. Павлова о высшей нервной деятельности. В кн.: *Тезисы докладов на юбилейной научной сессии, посвященной 100-летию со дня рождения академика И. П. Павлова (20–26 сентября 1949)*. М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 41–43.
- Вацууро, Э. Г. (1955) *Учение И. П. Павлова о высшей нервной деятельности*. М.: Учпедгиз, 158 с.
- Вацууро, Э. Г. (1961) Личное дело (16.12.1961–10.03.1967). *Архив Института экспериментальной медицины СПб*. Оп. 41. Д. 3694. Л. 18.
- Вацууро, Э. Г., Штодин, М. П. (1947) К вопросу о механизме поведения человекообразной обезьяны (шимпанзе). Сообщение II. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 211–224.
- Вацууро Эразм Григорьевич (2023). *Дорога памяти*. [Электронный ресурс]. URL: <https://1418museum.ru/heroes/48675149> (дата обращения 23.11.2023).
- Войно-Ясенецкий, М. В. (1983) Главы из жизни Л. А. Орбели. В кн.: Л. А. Орбели в воспоминаниях современников: *К 100-летию со дня рождения*. Л.: Наука, с. 50–61.
- Гуль, А. П. (1937) Следственное дело П-19885 (№ 27741-37). *Архив управления ФСБ РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской области*, 67 л.
- Денисов, П. К. (1958) Анализаторная и синтетическая функция больших полушарий шимпанзе. *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*, т. 8, № 6, с. 845–854.
- Захарова, Е. Т., Колмаков, Н. Н. (2023) Тайны, скрытые в фотографиях И. П. Павлова, — белые пятна в истории его физиологической школы. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 133–153. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-133-153>
- Кузнецова, Т. Г. (2014) Жизненный путь П. К. Денисова. *Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Психология. Педагогика*, № 1, с. 69–74.
- Кузнецова, Т. Г., Захарова, Е. Т., Кузнецов, Д. В. (2023) *Триумф и трагедия Российской приматологии*. СПб.: Александрия, 375 с.
- Ладыгина-Котс, Н. Н. (1946) Отзыв о докторской диссертации Э. Г. Вацууро «Исследование высшей нервной деятельности антропоида (шимпанзе)». Выписки из диссертации. *Фонд Ладыгиной-Котс Н. Н.* Код 7.1. ОФ-11137/79. Хр. № 112. С. 1–14.
- Ноздрачев, А. Д., Поляков, Е. Л., Зеленин К. Н. и др. (сост.). (2004а) Вържиковский, Станислав Николаевич. В кн.: *И. П. Павлов — первый нобелевский лауреат России. Т. 3. Ученики и последователи Павлова*. СПб.: Гуманистика, с. 125–126.
- Ноздрачев, А. Д., Поляков, Е. Л., Зеленин К. Н. и др. (сост.). (2004б) Денисов, Петр Константинович. В кн.: *И. П. Павлов — первый нобелевский лауреат России. Т. 3. Ученики и последователи Павлова*. СПб.: Гуманистика, с. 145–148.
- Ноздрачев, А. Д., Поляков, Е. Л., Зеленин К. Н. и др. (сост.). (2004с) *И. П. Павлов — первый нобелевский лауреат России. Т. 2. Павлов без ретуши. Мемуары С. В. Павловой, А. Ф. Павлова, М. К. Петровой*. СПб.: Гуманистика, 815 с.
- Разумов, А. Я. (ред.). (1999) *Ленинградский мартиролог: 1937–1938. Т. 4. 1937 г.* СПб.: Изд-во РНБ, 735 с.
- Селезнева, Т. Ф. (2005) *В. Э. Вацууро: Материалы к биографии*. М.: Новое литературное обозрение, 688 с.
- Трифонов, Ю. В. (1985) Другая жизнь. В кн.: *Вечные темы: Романы, повести*. М.: Советский писатель, 640 с.
- Фирсов, Л. А. (1983) Таким буду помнить его всегда. В кн.: Л. А. Орбели в воспоминаниях современников: *К 100-летию со дня рождения*. Л.: Наука, 183 с.
- Фирсов, Л. А. (2007) *По ухабистым дорогам науки*. СПб.: [б. и.], 256 с.
- Фридман, Э. П. (1972) *Лабораторный двойник человека*. М.: Наука, 202 с.
- Штодин Михаил Петрович. (2023) *Дорога памяти*. [Электронный ресурс]. URL: <https://1418museum.ru/heroes/44297832> (дата обращения 23.11.2023).

- Штодин, М. П. (1947a) Новые данные в изучении высшей нервной деятельности обезьян. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 239–241.
- Штодин, М. П. (1947b) О некоторых формах поведения человекообразной обезьяны (шимпанзе) в условиях эксперимента. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 191–199.
- Штодин, М. П. (1947c) Материалы к вопросу о высшей нервной деятельности человекообразной обезьяны (шимпанзе). Сообщение I. Образование сложных моторных навыков. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 171–181.
- Штодин, М. П. (1947d) Материалы к вопросу о высшей нервной деятельности человекообразной обезьяны (шимпанзе). Сообщение II. Системность в поведении обезьяны. В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Труды института эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. ак. И. П. Павлова (Колтуши)*. Л.: Изд-во АН СССР, с. 183–190.

References

- Denisov, P. K. (1958) Analizatornaya i sinteticheskaya funktsiya bol'shykh polysharij shimpanze [Analyzing and synthetic function of the cerebral hemispheres of chimpanzees]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 8, no. 6, pp. 845–854. (In Russian)
- Firsov, L. A. (1983) Takim budu pomnit' ego vseгда [This is how I will always remember him]. In: L. A. Orbeli v vospominaniyakh sovremennikov: K 100-letiyu so dnya rozhdeniya [L. A. Orbeli in the memories of contemporaries: To the 100th anniversary of his birth]. Leningrad: Nauka Publ., 183 p. (In Russian)
- Firsov, L. A. (2007) *Po ukhabistym dorogam nauki [Along the bumpy roads of science]*. Saint Petersburg: [s. n.], 256 p. (In Russian)
- Fridman, E. P. (1972) *Laboratornyj dvojn timer cheloveka [Laboratory double of a Person]*. Moscow: Nauka Publ., 202 p. (In Russian)
- Gul', A. P. (1937) Sledstvennoe delo P-19885 (no. 27741-37) [Investigation case P-19885 (No. 27741-37)]. *Arkhiv upravleniya FSB RF po Sankt-Peterburgu i Leningradskoj oblasti [Archive of the Federal Security Service of the Russian Federation for Saint Petersburg and the Leningrad Region]*. 67 p. (In Russian)
- Kuznetsova, T. G. (2014) Zhiznennyj put' P. K. Denisova [The Life of P. K. Denisov]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Psikhologiya. Pedagogika — Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology. Pedagogy*, no. 1, pp. 69–74. (In Russian)
- Kuznetsova, T. G., Zakharova, E. T., Kuznetsov, D. V. (2023) *Triumf i tragediya Rossijskoj primatologii [Triumph and tragedy of Russian primatology]*. Saint Petersburg: Alexandria Publ., 375 p. (In Russian)
- Ladygina-Kots, N. N. (1946) Otzyv o doktorskoj dissertatsii E. G. Vatsuro "Issledovanie vysshej nervnoj deyatel'nosti antropoida (shimpanze)". Vupiski iz dissertatsii [Review of E. G. Vatsuro's doctoral dissertation "Study of the higher nervous activity of an anthropoid (chimpanzee)". Extracts from the dissertation]. *Fond Ladyginov-Kots N. N [N. N. Ladygina-Kots' Foundation]*. Code 7.1. OF-11137/79. No. 112. PP. 1–14. (In Russian)
- Nozdrachev, A. D., Poliakov, E. L., Zelenin, K. N. et al. (comp.). (2004b) Denisov, Petr Konstantinovich. In: *I. P. Pavlov — pervyj nobelevskij laureat Rossii. T. 3. Ucheniki i nasledovateli Pavlova [I. P. Pavlov is the first Nobel Prize winner in Russia. Vol. 3. Pavlov's pupils and followers]*. Saint Petersburg: Humanistica Publ., pp. 145–148. (In Russian)
- Nozdrachev, A. D., Poliakov, E. L., Zelenin, K. N. et al. (comp.). (2004a) Vyrzhikovskij, Stanislav Nikolaevich. In: *I. P. Pavlov — pervyj nobelevskij laureat Rossii. T. 3. Ucheniki i nasledovateli Pavlova [I. P. Pavlov is the first Nobel Prize winner in Russia. Vol. 3. Pavlov's pupils and followers]*. Saint Petersburg: Humanistica Publ., pp. 125–126. (In Russian)
- Nozdrachev, A. D., Poliakov, E. L., Zelenin, K. N. et al. (comp.). (2004c) *I. P. Pavlov — pervyj nobelevskij laureat Rossii. T. 2. Pavlov bez retushi. Memuary S. V. Pavlovoj, A. F. Pavlova, M. K. Petrovoj [I. P. Pavlov is the first Nobel Prize winner in Russia. Vol. 2. Pavlov without retouching. Memories of S. V. Pavlova, A. F. Pavlov, M. K. Petrova]*. Saint Petersburg: Humanistica Publ., 815 p. (In Russian)
- Razumov, A. Ya. (ed.). (1999) *Leningradskij martirolog: 1937–1938. T. 4. 1937 g. [Leningrad Martyrologist: 1937–1938. Vol. 4. 1937]*. Saint Petersburg: Russian National Library Publ., 735 p. (In Russian)
- Shtodin Mikhail Petrovich. (2023) *Doroga pamyati [Memory Lane]*. [Online] Available at: <https://1418museum.ru/heroes/44297832/> (accessed 23.11.2023). (In Russian)
- Shtodin, M. P. (1947a) Novye dannye v izuchenii vysshej nervnoj deyatel'nosti obez'yan [New data in the study of higher nervous activity of monkeys]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi) [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]*. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 239–241. (In Russian)

- Shtodin, M. P. (1947b) O nekotorykh formakh povedeniya chelovekoobraznoj obez'yany (shimpanze) v usloviyakh eksperimenta [On some forms of behavior of the great ape (chimpanzee) under experimental conditions]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi)* [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 191–199. (In Russian)
- Shtodin, M. P. (1947c) Materialy k voprosu o vysshej nervnoj deyatel'nosti chelovekoobraznoj obez'yany (shimpanze). Soobshchenie I. Obrazovanie slozhnykh motornykh navykov [Materials on the question of the higher nervous activity of the great ape (chimpanzee). Message I. Education of complex motor skills]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi)* [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 171–181. (In Russian)
- Shtodin, M. P. (1947d) Materialy k voprosu o vysshej nervnoj deyatel'nosti chelovekoobraznoj obez'yany (shimpanze). Soobshchenie II. Sistemnost' v povedenii obez'yany [Materials on the question of the higher nervous activity of the great ape (chimpanzee). Message II. Systematic behavior in monkeys]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi)* [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 183–190. (In Russian)
- Selezneva, T. F. (2005) *V. E. Vatsuro: Materialy k biografii* [V. E. Vatsuro: Materials for the biography]. Moscow: Novoe Literaturnoe obozrenie Publ., 688 p. (In Russian)
- Trifonov, Yu. V. (1985) *Drugaya zhizn'* [Another life]. In: *Vechnye temy: Romany, povesti* [Eternal topics: Novels, stories]. Moscow: Sovetskij pisatel' Publ., 640 p. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1947a) K voprosy o mekhanizme povedeniya chelovekoobraznoj obez'yany (shimpanze). Soobshchenie I [On the question of the mechanism of behavior of the great ape (chimpanzee). Message I]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi)* [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 201–210. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1947b) K voprosy o mekhanizme povedeniya chelovekoobraznoj obez'yany (shimpanze). Soobshchenie III [On the question of the mechanism of behavior of the great ape (chimpanzee). Message III]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi)* [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 225–238. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1948) *Issledovanie vysshej nervnoj deyatel'nosti antropoida (shimpanze)* [Study of the higher nervous activity of an anthropoid (chimpanzee)]. Moscow: Academy of Medical Sciences of the USSR Publ., 334 p. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1949a) *O zhizni i deyatel'nosti velikogo russkogo uchenogo I. P. Pavlova. Rukovodstvo dlya oformleniya fotoal'boma-vystavki* [About the life and work of the great Russian scientist I. P. Pavlov. Guidelines for designing a photo album-exhibition]. Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., 28 p. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1949b) *Novye dannye v razvitii nekotorykh osnovnykh napravlenij ucheniya I. P. Pavlova o vysshej nervnoj deyatel'nosti* [New data in the development of some basic directions of I. P. Pavlov's teaching on higher nervous activity]. In: *Tezisy dokladov na Yubilejnoj nauchnoj sessii, posvyashchennoj stoletiyu so dnya rozhdeniya akademika Ivana Petrovicha Pavlova (20–26 sentyabrya 1949)* [Abstracts at the Anniversary scientific session dedicated to the centenary of the birth of Academician I. P. Pavlov (20–26 September 1949)]. Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 41–43. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1955) *Uchenie I. P. Pavlova o vysshej nervnoj deyatel'nosti* [I. P. Pavlov's teaching on higher nervous activity]. Moscow: Uchpedgiz Publ., 158 p. (In Russian)
- Vatsuro, E. G. (1961) *Lichnoe delo (16.12.1961–10.03.1967)* [Personal file (16.12.1961–10.03.1967)]. *Arkhiv Instituta eksperimental'noj meditsiny SPb.* [Archive of the Institute of Experimental Medicine of Saint Petersburg]. Inventory no. 41. Archival unit 3694. P. 18 (In Russian)
- Vatsuro, E. G., Shtodin, M. P. (1947) K voprosy o mekhanizme povedeniya chelovekoobraznoj obez'yany (shimpanze). Soobshchenie II [On the question of the mechanism of behavior of the great ape (chimpanzee) Message II]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Trudy Instituta evolyutsionnoj fiziologii i patologii vysshej nervnoj deyatel'nosti imeni ak. I. P. Pavlova (Koltushi)* [Proceedings of the Institute of Evolutionary Physiology and Pathology of Higher Nervous Activity named after I. P. Pavlova (Koltushi)]. Leningrad: Academy of Sciences of the USSR Publ., pp. 211–224. (In Russian)
- Vatsuro Erazm Grigor'evich [Vatsuro Erasm Grigorievich]. (2023) *Doroga pamyati* [Memory Lane]. [Online] Available at: <https://1418museum.ru/heroes/48675149> (accessed 23.11.2023). (In Russian)

- Vojno-Yasenetskij, M. V. (1983) Glavy iz zhizni L. A. Orbeli [Chapters from the life of L. A. Orbeli]. In.: *L. A. Orbeli v vospominaniyakh sovremennikov. K 100-letiyu so dnya rozhdeniya [L. A. Orbeli in the memoirs of contemporaries: To the 100th anniversary of his birth]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 50–61. (In Russian)
- Zakharova, E. T., Kolmakov, N. N. (2023) Tajny, skrytye v fotografiyakh I. P. Pavlova, — belye pyatna v istorii ego fiziologicheskoy shkoly [Hidden mysteries of Ivan Pavlov's photographs as blank pages in the history of Pavlov's school of physiology]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 133–153. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-133-153> (In Russian)



УДК 573.7

EDN VMRTDV

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414>

Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах

А. С. Штемберг¹, А. А. Перевезенцев^{✉1}, А. Г. Беляева¹

¹ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

Сведения об авторах

Андрей Сергеевич Штемберг, SPIN-код: 1254-1640, Scopus AuthorID: 6701458873, ResearcherID: ABI-5201-2020, ORCID: 0000-0001-8944-0296, e-mail: Andrei_shtemberg@mail.ru

Александр Александрович Перевезенцев, SPIN-код: 7596-2240, Scopus AuthorID: 57194103074, ResearcherID: M-2057-2018, ORCID: 0000-0001-6464-2887, e-mail: perezx@me.com

Александра Григорьевна Беляева, SPIN-код: 8624-4449, e-mail: yasya_bi@mail.ru

Для цитирования: Штемберг, А. С., Перевезенцев, А. А., Беляева, А. Г. (2023) Воздействие факторов межпланетного полета на функции центральной нервной системы: модельные эксперименты на приматах. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 401–414. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414> EDN VMRTDV

Получена 12 ноября 2023; прошла рецензирование 22 декабря 2023; принята 23 декабря 2023.

Финансирование: Работа выполнена в рамках базовых тем РАН 65.2 и FMFR-2024-0036.

Права: © А. С. Штемберг, А. А. Перевезенцев, А. Г. Беляева (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Подготовка к медико-биологическому обеспечению межпланетных полетов, связанных с выходом космического корабля за пределы защитного действия магнитосферы Земли, диктует необходимость пересмотра концепции радиационного риска: от оценки отдаленных стохастических последствий, принятой для орбитальных полетов, к оценке риска функциональных нарушений центральной нервной системы. В межпланетных миссиях на первый план выступает так называемый эргономический риск, связанный с угрозой нарушений операторской деятельности космонавтов непосредственно в полете. Это требует проведения комплекса нейробиологических исследований в наземных экспериментах как на мелких лабораторных животных, так и на приматах. Исследования на приматах, в частности, моделирование базовых элементов операторской деятельности, являются необходимым звеном для оценки риска их нарушений и экстраполяции полученных данных на человека. В статье приведен анализ проблематики в данной области и обзор экспериментальных работ авторов, посвященных модельным экспериментам на приматах, воспроизводящим условия радиационной обстановки межпланетного полета. Изучены когнитивные функции и обмен моноаминов в периферической крови при комплексном воздействии различных видов ионизирующих излучений и моделируемой невесомости. Показано, что существенные нарушения когнитивных функций вызывает комбинированное воздействие гамма-излучения и / или ионов углерода и моделируемой гипогравитации у животных с несбалансированными нервными процессами и превалированием возбуждения. Показана ведущая роль типологических характеристик высшей нервной деятельности обезьян в характере функциональной реакции центральной нервной системы на экспериментальные воздействия: обезьяна сильного уравновешенного типа высшей нервной деятельности успешно сохраняла когнитивные функции после всех экспериментальных воздействий. Нейрохимические исследования косвенно свидетельствуют о ведущей роли дофаминергической системы мозга в балансе нарушений обмена медиаторов в мозге.

Ключевые слова: межпланетные полеты, макаки-резус, когнитивные функции, ионизирующие излучения, антиортостатическая гипокинезия, обмен моноаминов

Impact of interplanetary spaceflight factors on the functions of central nervous system: Simulation experiments on primates

A. S. Shtemberg¹, A. A. Perevezentsev^{✉1}, A. G. Belyaeva¹

¹ Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences,
76a Khoroshevskoe Highway, Moscow 123007, Russia

Authors

Andrey S. Shtemberg, SPIN: 1254-1640, Scopus AuthorID: 6701458873, ResearcherID: ABI-5201-2020, ORCID: 0000-0001-8944-0296, e-mail: Andrei_shtemberg@mail.ru

Alexander A. Perevezentsev, SPIN: 7596-2240, Scopus AuthorID: 57194103074, ResearcherID: M-2057-2018, ORCID: 0000-0001-6464-2887, e-mail: perezx@me.com

Alexandra G. Belyaeva, SPIN: 8624-4449, e-mail: yasya_bi@mail.ru

For citation: Shtemberg, A. S., Perevezentsev, A. A., Belyaeva, A. G. (2023) Impact of interplanetary spaceflight factors on the functions of central nervous system: Simulation experiments on primates. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 401–414. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-401-414> EDN VMRTDV

Received 12 November 2023; reviewed 22 December 2023; accepted 23 December 2023.

Funding: This study is part of the basic research area of the Russian Academy of Sciences, No 65.2 and FMFR-2024-0036.

Copyright: © A. S. Shtemberg, A. A. Perevezentsev, A. G. Belyaeva (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Development of biomedical support programmes for interplanetary spaceflights requires a conceptual review of radiation-related risks: from the estimation of long-term stochastic consequences as different from those in orbital flights, to the assessment of risks of functional disorders in the central nervous system. This requires a series of neurobiological research with ground experiments on small laboratory animals as well as primates. In interplanetary missions, the so-called ergonomic risk comes to the fore. It is associated with possible violations of spacecraftoperator activity directly during the flight. Studies in primates, in particular, simulation of basic elements of operator activity, are instrumental in the assessment of risk of possible violations and extrapolation of the obtained data to humans. This article describes state of the art and provides a review of experimental research that simulates interplanetary radiation on primates. Research on the comprehensive impact of different types of radiation and simulated microgravity mainly focuses on cognitive functions of primates and monoamine exchange. The exposure of animals with unbalanced neural processes and excitation predominance of excitation to the combination of gamma radiation and/or carbon ions as well as simulated hypogravity has been shown to cause significant cognitive impairment. The reported study demonstrates that the typological features of higher nervous activity play a key role in how central nervous system responds to simulated impacts. For instance, in operator activity tests, primates with a strong and balanced type of higher nervous activity effective in both success ratio and number of attempts during and after the exposure, while animals of an unbalanced type show a strong decline in success ratio and a bigger number of attempts. Neurochemical studies indirectly suggest a leading role of the dopaminergic brain system in mediator exchange disorders in the brain.

Keywords: interplanetary spaceflights, rhesus monkey, cognitive functions, ionizing radiation, antiorthostatic hypokinesia, monoamine metabolism

Введение

Исследование нейробиологических эффектов воздействия космической радиации становится чрезвычайно актуальным в плане подготовки межпланетных полетов (в частности, Марсианской миссии). При выходе космического корабля за пределы магнитосферы Земли, защищающей его от галактических космических лучей (ГКЛ), одним из основных факторов, лимитирующих возможность осуществления межпланетных полетов, становится радиационный, который, в сочетании с другими факторами космического полета, может привести

к нарушениям функций центральной нервной системы (ЦНС), и, соответственно, операторской деятельности космонавтов. А это может представлять реальную опасность для выполнения ими полетного задания и самой их жизни. При этом, в отличие от отдаленных стохастических последствий воздействия радиации (канцерогенез, катарактогенез, цитогенетические нарушения, сокращение продолжительности жизни и др.), характерных для орбитальных полетов, эргономический риск, обусловленный возможными нарушениями операторской деятельности космонавтов, может быть связан с угрозой их жизни непосредственно в процессе полета.

Основную опасность представляют именно тяжелые ионы, обладающие энергиями в широком диапазоне, вплоть до сверхвысоких энергий порядка 10^{20} МэВ, несмотря на то, что они составляют лишь около 1 % ГКЛ. Защититься от таких излучений в условиях космического корабля чрезвычайно сложно.

Поэтому можно говорить о смене парадигмы исследований, посвященных оценке радиационного риска в межпланетных полетах, принципиально отличающейся от принятой для полетов орбитальных. Если для последней ключевой являлась оценка отдаленных стохастических последствий, то для первых это оценка риска функциональных нарушений в ЦНС (Григорьев и др. 2013).

На настоящий момент имеется достаточно большой массив данных, полученных в экспериментах на грызунах и свидетельствующих о существенных функциональных нарушениях в ЦНС под действием тяжелых ионов, однако они не дают возможности адекватного прогноза радиационного риска в межпланетном полете.

С нашей точки зрения, оптимальной стратегией проведения модельных экспериментальных исследований в этом направлении должно быть сочетание длительного облучения, которое в настоящее время возможно только на гамма-установках, с облучением компонентами ГКЛ, которое может быть воспроизведено на ускорителях заряженных части, а также комбинированное воздействие ионизирующих излучений с нерадиационными факторами полета, в первую очередь моделируемой гипогравитацией.

Для получения экспериментальных данных, необходимых для оценки потенциальных нарушений операторской деятельности космонавтов в межпланетных полетах, и экстраполяции их на человека совершенно необходимо моделирование конкретных видов операторской деятельности и изучение нервных и нейрохимических механизмов изучаемых нарушений. В этом отношении наиболее адекватны эксперименты на обезьянах, имитирующие элементы операторской деятельности, в совокупности с изучением нейрохимических механизмов, лежащих в основе этих процессов. Вместе с тем, подобные данные в известной нам литературе отсутствуют.

Нами были проведены уникальные эксперименты, посвященные исследованию нейробиологических эффектов двух видов излучений, характерных для открытого космоса — высокоэнергетических протонов и ионов ^{12}C , а также синхронного комбинированного действия не-

дельной моделируемой гипогравитации и гамма-облучения с последующим облучением головы животных ионами углерода и криптона ^{84}Kr в экспериментах на приматах. Настоящая статья представляет собой обзор полученных нами результатов с привлечением и анализом новых данных.

Типологизация животных

В работе использовали 12 самцов макаков-резусов (*Macaca mulatta*) в возрасте 4-х лет и массой 5–7 кг (по 6 животных в каждом эксперименте).

Следует отметить, что у обезьян чрезвычайно ярко выражены индивидуальные (типологические) характеристики высшей нервной деятельности (ВНД), которые могут играть определяющую роль в реакции животных на экспериментальные воздействия. Поэтому обязательным условием нейробиологических экспериментов с приматами является оценка их типологических характеристик. Без учета типологических характеристик ВНД в опытах на обезьянах индивидуальный разброс полученных данных может превысить изменения, связанные с воздействием изучаемых факторов. По этой же причине нецелесообразно усреднение данных, полученных на разных животных. Адекватным контролем могут служить фоновые показатели поведения данного животного до экспериментальных воздействий. Показатели контрольных животных мы использовали в основном для того, чтобы исключить влияние сопутствующих факторов, несвязанных с изучаемыми воздействиями.

При определении типологических характеристик обезьян оценивали силу, уравновешенность и подвижность нервных процессов в различных видах динамической деятельности — исследовательской активности, реакциях на внешние стимулы и в процессе обучения различным когнитивным задачам. Применяли батарею поведенческих тестов, направленных на оценку возбудимости, тормозных реакций, агрессивности, тревожности, страха, ориентировочно-исследовательской активности и других характеристик.

По результатам тестирования характеристики типологических особенностей ВНД обезьян определили следующим образом: 1) сильный тормозной тип; 2) преобладание возбуждения, агрессивность; 3) уравновешенность нервных процессов; 4) возбудимый неуравновешенный тип; 5) неустойчивая психика, слабо выраженная пластичность нервных процессов, преобладание страха, тревожности.

Обучение животных

Предварительно животных обучали по методике психологической тестовой системы (ПТС), разработанной американскими исследователями и модифицированной нами (Washburn et al. 2000), моделирующей базовые элементы операторской деятельности (задачи слежения, выбора и др.), в течение 12 месяцев. Установка для исследования ВНД приматов состояла из компьютерного блока, монитора, программно управляемой кормушки для пищевого подкрепления и джойстика. Конструктивные возможности джойстика позволяли животным осваивать различные типы движений при выполнении как простых, так и сложных компьютерных задач. Этот метод обеспечивает возможность проведения длительного обучения в лабораторных условиях. Чрезвычайно высокий уровень мотивации обезьян к игровой форме тестирующих программ является важным преимуществом использования данной компьютерной методики. Игра стимулирует общий уровень активности животных. В течение одного дня они могут совершать от 100 до 500 и более попыток (инструментальных движений) для того, чтобы получить подкрепление — дозированную бананово-фруктовую таблетку. Важно отметить, что для успешного обучения не требуется участия и даже присутствия экспериментатора.

Последовательность тестовых задач в компьютерных программах выстроена в такой очередности, что обезьянам сначала предлагаются тесты, которые позволяют усвоить основной принцип получения подкрепления. Затем задачи усложняются, в целом программа предусматривает 18 последовательно усложняющихся тестов.

В процессе обучения регистрировали общее количество двигательных реакций и процент успешных двигательных реакций.

Моделирование невесомости и условия облучения

В первом эксперименте облучение головы обезьян протонами проводили на установке «Фазотрон» в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Доза облучения составила 3 Гр в пике Брэгга, энергия протонов 170 МэВ.

После облучения в течение 40 дней исследовали воспроизведение выработанных навыков и дальнейшее обучение. Для нейрохимических исследований у животных брали кровь из лок-

тевой вены на следующий день и через месяц после облучения под кетаналовым наркозом.

Через 40 дней проводили облучение головы обезьян ионами ^{12}C на установке «Нуклотрон» в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Доза облучения составила 1 Гр, энергия 160 МэВ, линейная передача энергии (ЛПЭ) — 0,53 КэВ/микрон. Контрольных животных подвергали тем же воздействиям, что и экспериментальных, кроме облучения. Взятие крови осуществляли через восемь дней и через месяц после второго облучения (Беляева и др. 2017).

В эксперименте по исследованию нейробиологических эффектов комбинированного действия трех видов ионизирующих излучений и антиортостатической гипокинезии (АНОГ) на приматах животных подвергали семисуточному воздействию. АНОГ является общепринятой наземной моделью эффектов невесомости и широко используется в экспериментах на испытуемых-добровольцах. Нами эта модель была адаптирована к экспериментам на приматах. Обезьяны в специальных костюмах фиксировались на специальных столах с наклоном в сторону головы под углом 6° . В данной модели воспроизводятся такие эффекты невесомости, как перераспределение жидкостей в организме и ограничение подвижности (Belyaeva et al. 2021). Облучение проводили в состоянии АНОГ гамма-лучами на шестой день гипокинезии в течение суток в суммарной дозе 1 Гр. Животных из экспериментальной группы помещали на сутки в специально оборудованную комнату с гамма-установкой ГОБО-60 с источником ^{137}Cs (72 г-экв. Ra). Мощность дозы составила 2,34 сГр/ч. Таким образом, было смоделировано синхронное комбинированное воздействие длительно-го гамма-облучения и эффектов гипогравитации. Животные из контрольной группы находились в отдельной комнате в условиях, имитирующих режим экспериментальной группы. Световой режим и режим питания в двух группах был одинаковым. Облучение головы животных ионами ^{12}C проводили на пятый день после выхода из гипокинезии в дозе 1 Гр на базе Института физики высоких энергий (Протвино). Через неделю было проведено облучение головы животных ионами криптона ^{84}Kr с энергией 2,3 ГэВ/нуклон на установке «Нуклотрон» (ОИЯИ, Дубна).

Нейрохимические исследования

Венозную кровь животных отбирали специальным шприцем, 5 мл крови переносили

в пластиковую пробирку и центрифугировали при 4°C 20 мин 2500–3000 об/мин, 150–200 г. Плазму для анализа в объеме 1 мл замораживали в жидком азоте.

Определение концентрации моноаминов и их метаболитов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ионопарная хроматография) с электрохимической детекцией на хроматографе LC304T (BAS, West Lafayette, США) с инжектором Rheodyne 7125, петля для нанесения образцов — 20 мкл. Изучаемые вещества разделяли на обращеннофазной колонке ReproSilPur, ODS 3, 4 × 100 мм, 3 мкм (Dr. Majsch GmbH, «Элсико», Москва). Насос PM80 (BAS, США), скорость элюции мобильной фазы 1,0 мл/мин при давлении 200 атм. Мобильная фаза — 0,1 М цитратнофосфатный буфер, содержащий 1,1 мМ октансульфоновой кислоты, 0,1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила (рН 3,0). Скорость потока 1 мл/мин. Измерение проводили с помощью электрохимического детектора LC4B (BAS, США) на стеклоугольном электроде (+0.85 V) против электрода сравнения Ag / AgCl. Регистрацию образцов выполняли с применением аппаратно-программного комплекса МУЛЬТИХРОМ 1.5 (АМПЕРСЕНД). Для калибровки хроматографа использовали смеси рабочих стандартов определяемых веществ в концентрации 500 пмоль/мл. Величины концентрации моноаминов в опытных образцах рассчитывали методом «внутреннего стандарта», исходя из отношений площади пиков в стандартной смеси и в образце.

Статистическая обработка данных

В первом эксперименте для статистической обработки полученных данных нами был применен критерий Колмогорова-Смирнова (Большев, Смирнов 1983).

Анализ плотности распределения показал, что в экспериментальной группе после облучения протонами у всех обезьян увеличился процент успешно выполненных тестов по сравнению с предрадикационным фоном ($p < 0,05$). В то же время у обезьян 343 и 344 этот показатель значительно снизился ($p < 0,05$) после облучения ионами углерода, а также при переходе на новый уровень сложности. У обезьяны 257 показатели сохранялись на прежнем или более высоком уровне.

Во втором эксперименте для статистической обработки данных использовали однофакторный дисперсионный анализ. Основная математическая идея дисперсионного анализа состоит в применении критерия Фишера для оценки

различия средней межфакторной и средней внутрифакторной дисперсий (именно поэтому в названии этого метода и присутствует термин дисперсионный) (Феллер 1984). Межфакторная дисперсия характеризует собственно влияние фактора на отклики, поскольку представляет дисперсию средних значений для групп откликов относительно общего среднего для всей совокупности откликов. Внутрифакторная (или остаточная) дисперсия характеризует влияние случайных причин, определяющих разброс значений внутри каждой группы откликов относительно среднего для этой группы. Чем больше межфакторная дисперсия по сравнению с остаточной, тем больше влияние фактора на отклики на фоне случайной вариабельности внутри каждой группы (Феллер 1984). В зависимости от результатов мы применяли методы анализа, изложенные в работе Шеффе (Шеффе 1980).

При анализе нейрохимических показателей для выявления статистически значимых различий между показателями в группах облученных и контрольных животных использовали однофакторный дисперсионный анализ. Апостериорные сравнения средних осуществляли по критерию наименьшей значимой разности — LSD (ANOVA). Для установления общего направления сдвига в концентрациях веществ после облучения использовали непараметрический критерий Z-знаков. Статистически значимыми считали различия на уровне достоверности $p < 0,05$. Значения p от 0,05 до 0,1 рассматривали в качестве выраженной тенденции. Конечные результаты измерений выражали в виде средних величин \pm стандартная ошибка среднего.

Исследование когнитивных функций

В первом эксперименте после облучения как протонами, так и ионами углерода уровень активности обезьян оставался низким. Вместе с тем, после облучения протонами процент правильных реакций был достаточно высок и существенно не отличался от фонового. Однако после воздействия ионов ^{12}C у обезьян с несбалансированными нервными процессами последний показатель заметно снизился, сохраняясь на высоком уровне только у обезьяны, относящейся к сильному уравновешенному типу ВНД, который, как это показано во многих ранних исследованиях (Лебединский, Нахильницкая 1960; Ливанов 1962; Лившиц 1961; Минаев 1962; Штемберг 1987), характеризуется наиболее высокой радиорезистентностью (рис. 1).

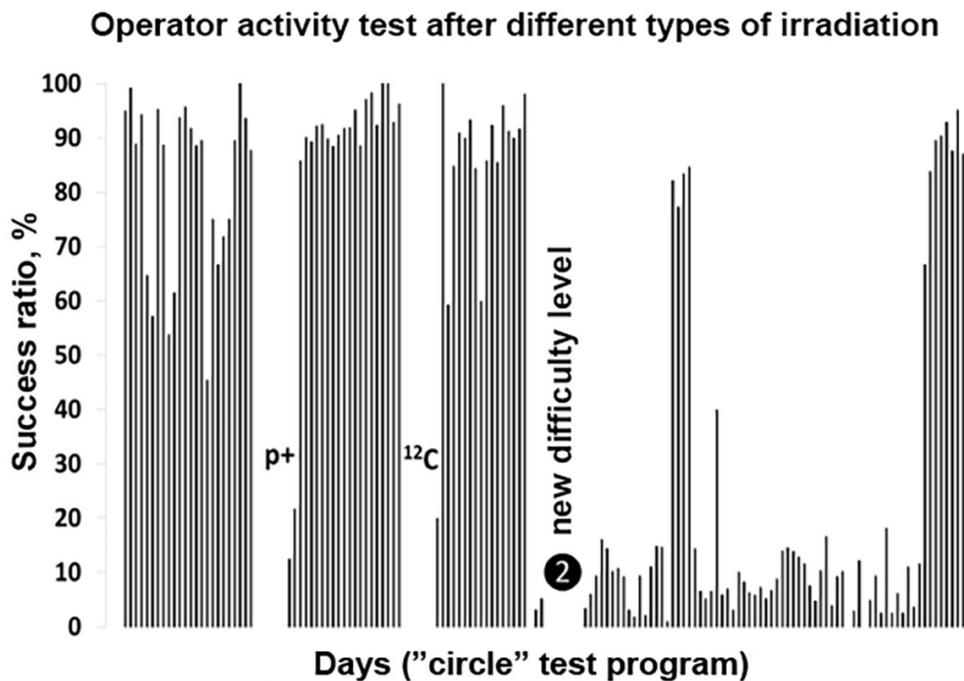


Рис. 1. Показатели когнитивных функций обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД. P⁺ — облучение протонами; ¹²C — облучение ионами углерода; 2 — переход на новый уровень сложности игровой программы

Fig. 1. Cognitive performance in a primate with a strong and balanced type of higher nervous activity. P⁺ — exposure to proton radiation; ¹²C — exposure to carbon ion radiation; 2 — transition to a new level of difficulty of the game

Для обезьян сильного неуравновешенного типа ВНД было отмечено повышение уровня агрессивных реакций при взаимодействии с компьютером, что отразилось на нестабильности всех показателей после сеансов облучения. Эти обезьяны относились к холерическому типу, для которого характерен или полный отказ от игры или активное, но кратковременное включение в игровой процесс.

Через месяц было продолжено обучение животных с переводом на следующий уровень сложности. В контрольной группе это вызвало повышение игровой активности и постепенное увеличение процента правильных реакций.

В экспериментальной группе, несмотря на резкое повышение игровой активности, процент правильных реакций у обезьян с несбалансированными нервными процессами оставался крайне низким, и только у обезьяны, относившейся к сильному уравновешенному типу ВНД, наблюдалось волнообразное нарастание успешных реакций.

Анализ плотности распределения показал, что в экспериментальной группе после облучения протонами у всех обезьян увеличился процент успешно выполненных тестов по сравнению

с предрадиационным фоном ($p < 0,05$). В то же время у обезьян с несбалансированными нервными процессами этот показатель значительно снизился ($p < 0,05$) после облучения ионами углерода, а также при переходе на новый уровень сложности (рис. 2). У обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД, как уже указывалось выше, показатели сохранялись на прежнем или более высоком уровне.

Эффект улучшения условно-рефлекторной деятельности после облучения известен достаточно давно и показан как на крысах (Blair 1958), так и на обезьянах (Harlow et al. 1956; Riopelle 1982). Причины его окончательно не выяснены. Есть предположение, что, с одной стороны, это может объясняться так называемым эффектом «сужения внимания» — подавлением исполнительных механизмов ориентировочной реакции в ретикулярной формации и таламусе, в результате чего животные меньше отвлекаются на посторонние раздражители; с другой — может иметь место активизация компенсаторных процессов в ЦНС, вызванная облучением на первом этапе лучевой реакции.

Таким образом, анализ динамики когнитивных процессов у обезьян после воздействия

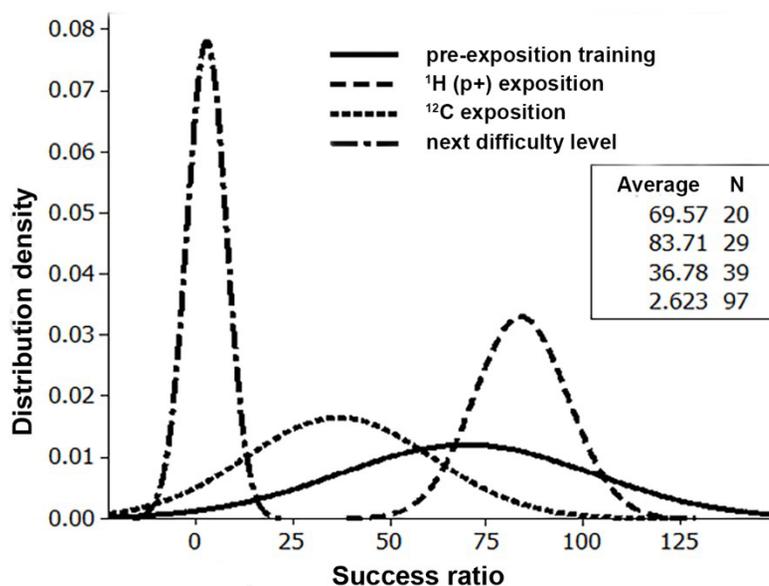


Рис. 2. Плотность распределения показателей когнитивных функций обезьян (Беляева и др. 2017)

Fig. 2. Distribution density of cognitive performance indices in primates (Belyaeva et al. 2017)

двумя видами ионизирующих излучений показал, что облучение протонами не вызывает их заметных нарушений, в то время как облучение ионами углерода приводит к снижению когнитивных функций у животных со слабо выраженной пластичностью нервных процессов. В то же время обезьяна с сильным уравновешенным типом ВНД оказалась устойчивой к обоим видам излучений, что согласуется с многочисленными литературными данными.

Результаты выполнения тестов обезьянами экспериментальной группы после комбинированного воздействия АНОГ и гамма-облучения показаны на рисунке 3. У одного из животных экспериментальной группы, относящегося к сильному уравновешенному типу ВНД, количество выполняемых тестов сохранилось на том же уровне, что и до воздействий, а процент успешности в среднем вырос с 60 до 80%. Для остальных обезьян процесс дальнейшего освоения программы происходил по-разному. Высокий уровень агрессивных реакций не позволил полноценно и качественно выполнять задания обезьяне с возбудимым неуравновешенным типом ВНД. В первые три дня после семидневной гипокинезии и γ -облучения количество подходов к компьютеру резко увеличилось, животное могло выполнить до 2300 тестов в сутки. Высокая степень возбуждения и резкие смены состояний в период после выхода из эксперимента привели к негативному взаимодействию с компьютерной установкой и постепенному снижению количества выполняемых заданий, хотя в процентном соот-

ношении успешность выполнения осталась на том же уровне и достигала 59%.

У одной из обезьян контрольной группы, подвергнутых только воздействию АНОГ, в случаях неудачных попыток при выполнении тестов также наблюдались кратковременные вспышки агрессии и, как следствие, уменьшение числа подходов к компьютерным установкам. Это отразилось в нестабильности и малом количестве выполняемых заданий. У второй, наоборот, агрессия приводила к частым взаимодействиям с компьютером и резкому возрастанию количества выполненных проб, однако успешность их выполнения составляла не более 50%, что говорит о практически случайном выборе предъявляемой фигуры на экране и непонимании условий теста.

Результаты тестирования обезьян после облучения головы ионами углерода ^{12}C , которому подверглись три обезьяны экспериментальной группы, проявились в незначительном снижении активности животных в первый день после облучения и дальнейшем выходе на уровень, который они имели до двух серий облучений (рис. 4). Переход на более сложный уровень программы, когда мишень исчезала и несколько секунд необходимо было сохранять ее образ в памяти до предъявления следующей пары фигур, протекал равномерно. Обезьяны двух групп, каждая на своем уровне, продолжали освоение программы, постепенно увеличивая взаимодействие с программой и, соответственно, количество выполненных тестов.

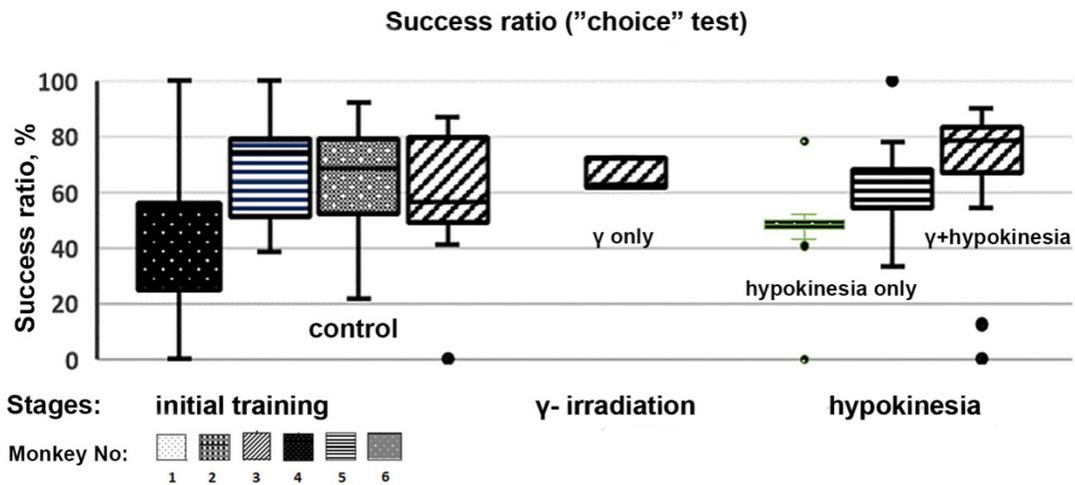


Рис. 3. Результаты выполнения тестов обезьянами экспериментальной группы после воздействия АНОГ и гамма-облучения

Fig. 3. Results of tests performed by the experimental group of primates after the exposure to antiorthostatic hypokinesia and gamma radiation

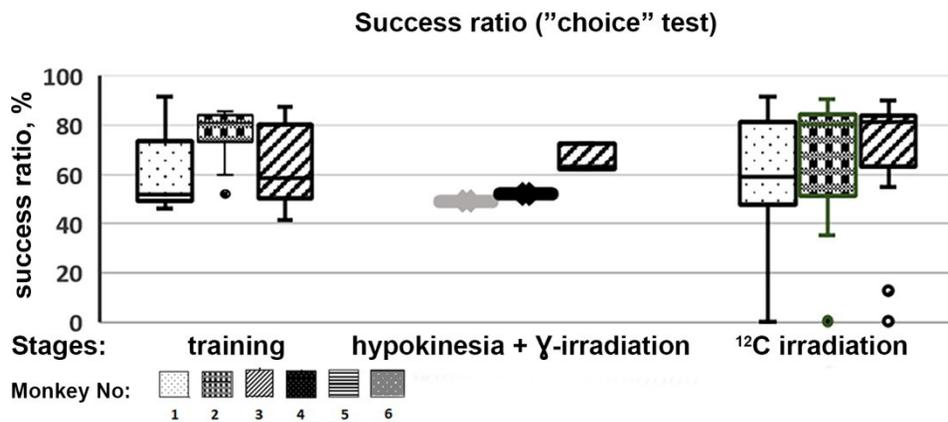


Рис. 4. Результаты выполнения тестов обезьянами экспериментальной группы после воздействия АНОГ и двух видов облучения

Fig. 4. Results of tests performed by the experimental group of primates after the exposure to antiorthostatic hypokinesia and two types of radiation

Как указывалось выше, эффект улучшения условно-рефлекторной деятельности после облучения в малых дозах известен достаточно давно и показан как на крысах, так и на обезьянах. В частности, при рентгеновском облучении макаков-резусов наблюдалось достоверное превосходство облученных животных над контрольными в ряде тестов на различение предметов. Сходные результаты были получены в нашем первом эксперименте. Обезьяна с сильным уравновешенным типом ВНД оказалась устойчивой к обоим видам излучений. В настоящем эксперименте данный эффект также подтвердился: у обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД из основной группы после АНОГ,

облучения γ -лучами, ионами углерода и ионами криптона уровень успешности резко увеличился и приблизился к максимальному (до 80%).

С нашей точки зрения, в данном случае решающую роль играет тип ВНД этих животных, поскольку у обезьян слабого неуравновешенного и возбудимого типов наблюдаются существенные нарушения когнитивных функций. Следует отметить, что обезьяна сильного тормозного типа ВНД при достаточно низком уровне игровой активности сохраняла высокий уровень правильных решений тестов.

На рисунке 5 показаны результаты дисперсионного анализа показателей когнитивных функций обезьяны сильного уравновешенного

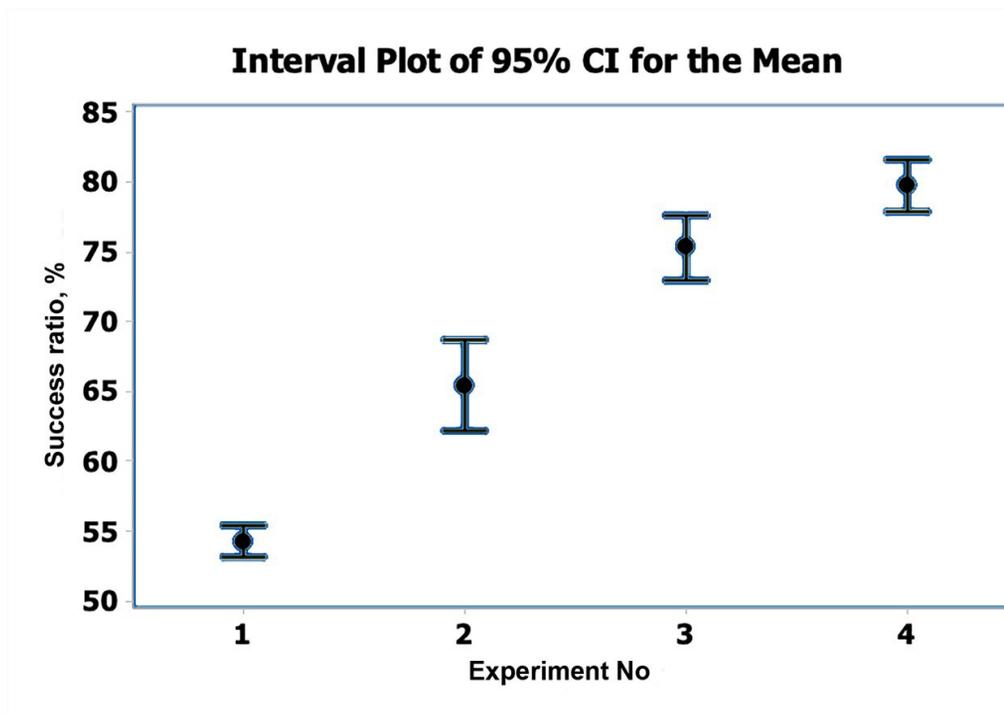


Рис. 5. Результаты дисперсионного анализа когнитивных функций обезьяны сильного уравновешенного типа ВНД к моменту окончания эксперимента. 1 — обучение; 2 — АНОГ + гамма-облучение; 3 — АНОГ + гамма-облучение + облучение ^{12}C ; 4 — АНОГ + гамма-облучение + облучение ^{12}C + облучение ^{84}Kr

Fig. 5. Results of the analysis of variance of cognitive functions in in a primate with a strong and balanced type of higher nervous activity by the end of the experiment. 1 — training; 2 — antiorthostatic hypokinesia + gamma radiation; 3 — antiorthostatic hypokinesia + gamma radiation + ^{12}C radiation; 4 — antiorthostatic hypokinesia + gamma radiation + ^{12}C radiation + ^{84}Kr radiation

типа ВНД, подвергнутой всем видам экспериментальных воздействий. Они свидетельствуют о стабильном статистически значимом увеличении числа успешно решенных этим животным задач в ходе эксперимента.

В то же время у обезьяны возбудимого, агрессивного, неуравновешенного типа ВНД наблюдалась обратная картина: резкое статистически значимое увеличение игровой активности при снижении процента успешных решений после комбинированного воздействия АНОГ + γ -облучения. После облучения ионами углерода оба эти показателя снижались.

Исследования нейрохимических показателей

На второй день после облучения протонами существенных изменений концентрации моноаминов и их метаболитов в плазме крови обезьян не наблюдалось, однако через месяц проявлялась тенденция к увеличению концентрации предшественника дофамина L-диоксифенилаланина (L-ДОФА).

Через восемь дней после облучения ионами ^{12}C концентрации всех исследованных веществ уменьшались, но достоверные данные были

получены лишь по концентрации гомованилиновой кислоты (ГВК), метаболита дофамина (ДА). По концентрации норадреналина (НА), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) — другого метаболита ДА и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-НИАА) — метаболита серотонина (5-гидроксиทริปтамина, 5-hydroxytryptamine, 5-НТ) наблюдались выраженные тенденции к их снижению (рис. 6).

Через месяц после облучения ионами ^{12}C также происходило снижение концентрации всех исследованных веществ. Статистически значимые изменения наблюдались по концентрациям НА и ДОФУК — метаболита ДА, а по концентрациям L-ДОФА — предшественника ДА, ГВК — метаболита ДА и 5-НИАА — метаболита 5-НТ — выраженные тенденции к их снижению.

Таким образом, через восемь дней после облучения обезьян ионами углерода ^{12}C происходило выраженное снижение концентраций указанных веществ в плазме крови. Известно, что гематоэнцефалический барьер не пропускает НА, ДА и 5-НТ из крови в мозг и наоборот, но пропускает их метаболиты. Поэтому, хотя

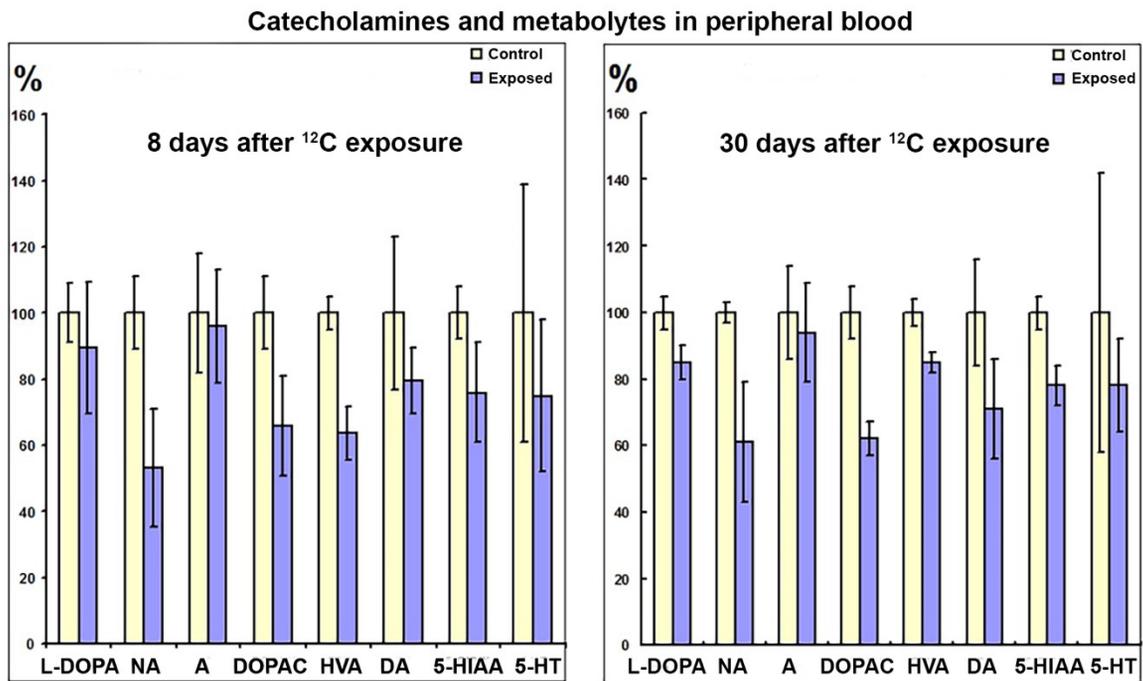


Рис. 6. Концентрация моноаминов и их метаболитов в плазме крови обезьян (пикомоль/мл плазмы) до и после облучения ионами углерода ^{12}C . L-DOPA — L-диоксифенилаланин, NA — норадреналин, DOPAC — диоксифенилуксусная кислота, HVA — гомованилиновая кислота, DA — дофамин, 5-HIAA — 5-гидроксииндолуксусная кислота, 5-HT — 5-гидроксиทริปтамин

Fig. 6. Concentration of monoamines and their metabolites in primates' plasma (picomole/ml plasma) before and after the exposure to radiation with ^{12}C ions. L-DOPA — L-dioxyphenylalanine, NA — norepinephrine, DOPAC — dioxyphenylacetic acid, HVA — homovanilinic acid, DA — dopamine, 5-HIAA — 5-hydroxyindolacetic acid, 5-HT — 5-hydroxytryptamine

прямой анализ влияния изменений метаболизма моноаминов в мозге на поведение обезьян невозможен, однако о нем можно судить по косвенным показателям. Отчасти эти результаты можно сопоставить с результатами, полученными нами ранее при аналогичном облучении ионами углерода ^{12}C крыс (Матвеева и др. 2013). Тогда мы наблюдали интенсивное снижение концентрации моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре, прилежащем ядре и гиппокампе мозга крыс. При этом статистически значимые изменения были обнаружены в префронтальной коре и прилежащем ядре. Характерен общий однонаправленный неспецифический эффект облучения — снижение концентрации моноаминов и их метаболитов, несмотря на то, что в одном случае исследовали ликвор крови обезьян, а в другом — структуры мозга крыс. В другой серии экспериментов на 30-е сутки после облучения ионами углерода ^{12}C наиболее выраженное снижение концентрации моноаминов и их метаболитов наблюдалось в прилежащем ядре, более слабое — в гиппокампе и стриатуме.

Кроме того, было показано, что через три месяца после облучения ионами ^{56}Fe наблюдалось нарушение активности DA-ергической системы и поведения, связанного с функцией DA-системы: моторного поведения, амфетаминоопосредованного теста аверсивного обучения, оперантного обусловливания (Rabin et al. 2004). Чем больше времени проходит после облучения, тем больше дефицит DA-зависимого поведения (Rabin et al. 2005). Воздействие ионов ^{56}Fe через три и шесть месяцев снижает выделение ^3H -глутамата из синапсом гиппокампа и экспрессию NR1, NR2A и NR2B субъединиц NMDA-рецептора. Через 180 дней уровень белка NR2A субъединицы остался подавленным, но уровень белков NR2B и NR1 субъединиц, соответственно, вернулся на нормальный уровень или даже превышал его (Machida et al. 2010). Через три месяца после облучения животных тестировали в лабиринте Барнс. Было показано, что при облучении ионами ^{56}Fe даже в очень низкой дозе (0,5 Гр) нарушается гиппокамп-зависимая пространственная память (Britten et al. 2012). Нарушения пространственной памяти, обнаруженные

в водном лабиринте Морриса после облучения ионами ^{56}Fe в дозе 1 Гр, были показаны и ранее (Shukitt-Hale et al. 2000).

Таким образом, на основании результатов, полученных в этих работах, можно сделать вывод, что нарушения, вызванные воздействием тяжелых ионов даже в незначительных дозах, развиваются и усиливаются во времени. Однако нами было показано, что даже при воздействии ионов с гораздо меньшей относительной биологической эффективностью (ОБЭ), чем γ ^{56}Fe , и в более ранние сроки происходят существенные изменения в обмене моноаминов в мозге и в ликворе крови. При этом можно предположить, что это воздействие настолько интенсивно и затрагивает столь многие процессы в мозге, что снижение концентрации метаболитов моноаминов в ликворе крови обезьян может соответствовать уменьшению концентрации моноаминов и их метаболитов в их мозге.

Эти результаты согласуются с полученными нами данными по изменению когнитивных процессов у экспериментальных животных. Как было указано выше, наиболее выраженное снижение числа правильных реакций мы наблюда-

ли именно после облучения ионами углерода, так что можно предположить, что снижение концентрации метаболитов в плазме крови может косвенно свидетельствовать о соответствующем снижении концентрации нейромедиаторов в ключевых структурах мозга.

При исследовании эффектов комбинированного действия АНОГ и трех видов ионизирующих излучений результаты нейрохимических исследований показали, что после всех экспериментальных воздействий снижались концентрации моноаминов и их метаболитов в периферической крови (рис. 7). В частности, достоверно снизилась концентрация НА, ГВК и 3-метокситирамина (3-МТ), а также метаболита серотонина 5-Н1АА при комбинированном воздействии АНОГ и ионизирующих излучений.

Наиболее важный вывод из полученных результатов заключается в том, что в характере когнитивных функций после комбинированного воздействия моделируемой микрогравитации и двух видов ионизирующих излучений у приматов превалирующую роль играют типологические характеристики ВНД: особи с сильным уравновешенным или тормозным типами ВНД

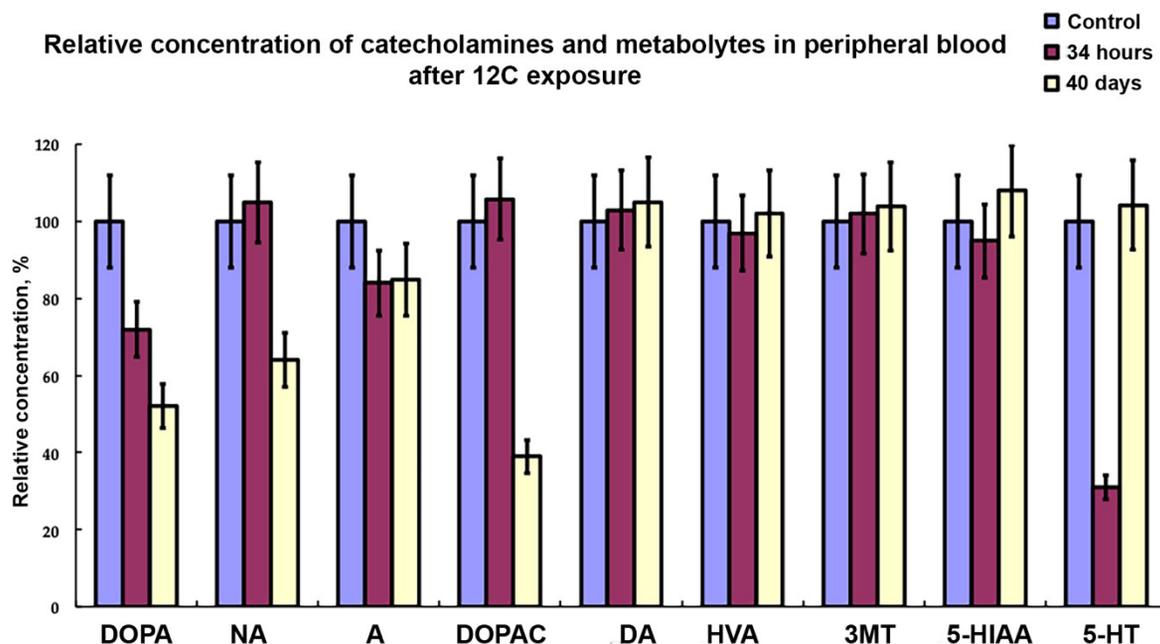


Рис. 7. Концентрация моноаминов и их метаболитов в плазме крови контрольных и облученных ионами криптона обезьян через 34 часа и 40 суток после облучения (пикомоль/мл плазмы). DOPA — диоксифенилаланин, NA — норадреналин, DOPAC — диоксифенилуксусная кислота, HVA — гомованилиновая кислота, DA — дофамин, 5-Н1АА — 5-гидроксииндолуксусная кислота, 5-НТ — 5-гидрокситриптамин, 3-МТ — 3-метокситирамин

Fig. 7. Concentration of monoamines and their metabolites in plasma of control and krypton ion-irradiated primates 34 hours and 40 days after the exposure (picomole/ml plasma). DOPA — dioxyphe nylalanine, NA — norepinephrine, DOPAC — dioxyphe nylacetic acid, HVA — homovanilinic acid, DA — dopamine, 5-H1AA — 5-hydroxyindolacetic acid, 5-HT — 5-hydroxytryptamine, 3-MT — 3-methoxytyramine

способны сохранять когнитивные функции на достаточно высоком уровне, в то время как животные со слабо выраженной пластичностью нервных процессов, превалирующей возбудимостью и агрессивностью демонстрируют существенное их снижение. При этом в целом комбинированное воздействие АНОГ и γ -облучения вызывает более существенные изменения когнитивных функций, а последующее облучение головы ионами углерода усугубляет этот эффект у животных с недостаточной сбалансированностью нервных процессов. Интересно, что у этих особей изменения отражаются в первую очередь на эмоционально-мотивационной сфере, что подтверждает данные наших предыдущих экспериментов по исследованию нейробиологических эффектов комбинированных воздействий моделируемой микрогравитации и облучения, проведенных на крысах (Kokhan et al. 2017; Shtemberg et al. 2014; 2015). Следует отметить, что у особей тормозного и возбудимого типов эти изменения противоположны: у обезьяны тормозного типа экспериментальные воздействия угнетают игровую мотивацию, а у обезьяны возбудимого, неуравновешенного типа — стимулируют, но лишь у последней это приводит к статистически значимому снижению числа успешных решений.

Полученные результаты позволяют рекомендовать учет типологических особенностей ВНА при отборе космонавтов для межпланетных миссий.

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.

Литература

- Беляева, А. Г., Штемберг, А. С., Носовский, А. М. и др. (2017) Воздействие высокоэнергетических протонов и ионов углерода ^{12}C на когнитивные функции обезьян и содержание моноаминов и их метаболитов в периферической крови. *Нейрохимия*, т. 34, № 2, с. 168–176. <https://doi.org/10.7868/S1027813317010034>
- Большев, А. Н., Смирнов, Н. В. (1983) *Таблицы математической статистики*. М.: Наука, 416 с.
- Григорьев, А. И., Красавин, Е. А., Островский, М. А. (2013) К оценке риска биологического действия галактических тяжелых ионов в условиях межпланетного полета. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 99, № 3, с. 273–280.
- Лебединский, А. В., Нахильницкая, З. Н. (1960) *Влияние ионизирующих излучений на нервную систему*. М.: Атомиздат, 188 с.

Соответствие принципам этики

Все эксперименты проводили в соответствии с международными принципами биологической этики и получали одобрения Комиссии по биоэтике ГНЦ РФ — ИМБП РАН. Правила работы с животными и программа экспериментов утверждены Комиссией ИМБП РАН по биомедицинской этике.

Ethics Approval

All experiments were conducted in accordance with international principles of biological ethics and were approved by the Commission on Bioethics of the State Research Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems, RAS. The rules for working with animals and the program of experiments were approved by the Commission on Biomedical Ethics, Institute of Biomedical Problems, RAS.

Вклад авторов

- Штемберг Андрей Сергеевич — общее руководство, планирование экспериментов, анализ данных, подготовка статьи;
- Перевезенцев Александр Александрович — модельные воздействия, обработка данных, подготовка иллюстраций;
- Беляева Александра Григорьевна — работа с животными, поведенческое тестирование.

Author Contributions

- Andrey S. Shtemberg — general guidance, experiment planning, data analysis, article preparation;
- Alexander A. Perevezentsev — simulated exposure, data processing, preparation of illustrations;
- Alexandra G. Belyaeva — working with animals, behavioral testing.

- Ливанов, М. Н. (1962) *Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему*. М.: Медгиз, 196 с.
- Лившиц, Н. Н. (1961) *Влияние ионизирующих излучений на функции центральной нервной системы*. М.: Изд-во АН СССР, 180 с.
- Матвеева, М. И., Штемберг, А. С., Тимошенко, Г. Н. и др. (2013) Влияние облучения ионами углерода ^{12}C на обмен моноаминов в некоторых структурах мозга крыс. *Нейрохимия*, т. 30, № 4, с. 343–348. <https://doi.org/10.7868/s1027813313040067>
- Минаев, П. Ф. (1962) *Влияние ионизирующих излучений на центральную нервную систему*. М.: Изд-во АН СССР, 129 с.
- Феллер, В. (1984) *Введение в теорию вероятностей и ее приложения: В 2 т.* М.: Мир.
- Шеффе, Г. (1980) *Дисперсионный анализ*. М.: Наука, 512 с.
- Штемберг, А. С. (1987) Роль индивидуальных типологических особенностей высшей нервной деятельности в формировании и радиационной устойчивости упроченных двигательных условных рефлексов у крыс. *Известия АН СССР. Серия биологическая*, № 4, с. 547–557.
- Belyaeva, A. G., Kudrin, V. S., Koshlan, I. V. et al. (2021) Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: Monkeys' cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes. *Life Sciences in Space Research*, vol. 30, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2021.05.004>
- Blair, W. C. (1958) The effects of cranial X radiation on maze acquisition in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 51, no. 2, pp. 175–177. <https://doi.org/10.1037/h0048604>
- Britten, R. A., Davis, L. K., Johnson, A. M. et al. (2012) Low (20 CGy) doses of 1 GeV/u ^{56}Fe -particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats. *Radiation Research*, vol. 177, no. 2, pp. 146–151. <https://doi.org/10.1667/RR2637.1>
- Harlow, H. F., Schrier, A. M., Simons, D. G. (1956) Exposure of primates to cosmic radiation above 90,000 feet. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 49, no. 2, pp. 195–200. <https://doi.org/10.1037/h0041001>
- Kokhan, V. S., Matveeva, M. I., Bazyan, A. S. et al. (2017) Combined effects of antiorthostatic suspension and ionizing radiation on the behaviour and neurotransmitters changes in different brain structures of rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 320, pp. 473–483. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.032>
- Machida, M., Lonart, G., Britten, R. A. (2010) Low (60 cGy) doses of ^{56}Fe HZE-particle radiation lead to a persistent reduction in the glutamatergic readily releasable pool in rat hippocampal synaptosomes. *Radiation Research*, vol. 174, no. 5, pp. 618–623. <https://doi.org/10.1667/RR1988.1>
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. (2004) Heavy particle irradiation, neurochemistry and behavior: Thresholds, dose-response curves and recovery of function. *Advances in Space Research*, vol. 33, no. 8, pp. 1330–1333. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2003.09.051>
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. A. (2005) A longitudinal study of operant responding in rats irradiated when 2 months old. *Radiation Research*, vol. 164, no. 4, pp. 552–555. <https://doi.org/10.1667/rr3349.1>
- Riopelle, A. J. (1982) Some behavioral effects of ionizing radiation on primates. In: T. J. Haley (ed.). *Response of the nervous system to ionizing radiation*. New York; London: Academic Press, pp. 719–728.
- Shtemberg, A. S., Kokhan, V. S., Kudrin, V. S. et al. (2015) The effect of high-energy protons in Bragg Peak on the exchange of monoamines in some brain structures. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 66–72. <https://doi.org/10.1134/S1819712415010109>
- Shtemberg, A. S., Lebedeva-Georgievskaya, K. B., Matveeva, M. I. et al. (2014) Effect of space flight factors simulated in ground-based experiments on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats. *Biology Bulletin*, vol. 41, no. 2, pp. 161–167. <https://doi.org/10.1134/S1062359014020095>
- Shukitt-Hale, B., Casadesu, G., McEwen, J. J. et al. (2000) Spatial learning and memory deficits induced by exposure to iron-56-particle radiation. *Radiation Research*, vol. 154, no. 1, pp. 28–33. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)154\[0028:slamdi\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)154[0028:slamdi]2.0.co;2)
- Washburn, D. A., Rumbaugh, D. M., Richardson, W. K. et al. (2000) PTS performance by flight- and control-group macaques. *Journal of Gravitational Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. S89–S94. PMID: [11543471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11543471/)

References

- Belyaeva, A. G., Kudrin, V. S., Koshlan, I. V. et al. (2021) Effects of combined exposure to modeled radiation and gravitation factors of the interplanetary flight: Monkeys' cognitive functions and the content of monoamines and their metabolites; cytogenetic changes in peripheral blood lymphocytes. *Life Sciences in Space Research*, vol. 30, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2021.05.004> (In English)
- Belyaeva, A. G., Shtemberg, A. S., Nosovskii, A. M. (2017) Vozdejstvie vysokoenergeticheskikh protonov i ionov ugleroda ^{12}C na kognitivnye funktsii obez'yan i sodержание monoaminov i ikh metabolitov v perifericheskoy krovi [The effects of high-energy protons and carbon ions ^{12}C on the cognitive function and the content of monoamines and their metabolites in peripheral blood in monkeys]. *Nejrokhiimiya — Neurochemical Journal*, vol. 34, no. 2, pp. 168–176. <https://doi.org/10.7868/S1027813317010034> (In Russian)

- Blair, W. C. (1958) The effects of cranial X radiation on maze acquisition in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 51, no. 2, pp. 175–177. <https://doi.org/10.1037/h0048604> (In English)
- Bol'shev, L. N., Smirnov, N. V. (1983) *Tablitsy matematicheskoy statistiki [Mathematical statistics tables]*. Moscow: Nauka Publ., 416 p. (In Russian)
- Britten, R. A., Davis, L. K., Johnson, A. M. et al. (2012) Low (20 CGy) doses of 1 GeV/u ⁵⁶Fe-particle radiation lead to a persistent reduction in the spatial learning ability of rats. *Radiation Research*, vol. 177, no. 2, pp. 146–151. <https://doi.org/10.1667/RR2637.1> (In English)
- Feller, W. (1984) *Vvedenie v teoriyu veroyatnostej i ee prilozheniya: V 2 t. [An introduction to probability theory and its applications: In 2 vols.]*. Moscow: Mir Publ. (In Russian)
- Grigor'ev, A. I., Krasavin, E. A., Ostrovskij, M. A. (2013) K otsenke riska biologicheskogo dejstviya galakticheskikh tyazhelykh ionov v usloviyakh mezhplanetnogo poleta [Galactic heave charged particles damaging effect on biological structures]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 99, no. 3, pp. 273–280. (In Russian)
- Harlow, H. F., Schrier, A. M., Simons, D. G. (1956) Exposure of primates to cosmic radiation above 90,000 feet. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 49, no. 2, pp. 195–200. <https://doi.org/10.1037/h0041001> (In English)
- Kokhan, V. S., Matveeva, M. I., Bazyan, A. S. et al. (2017) Combined effects of antiorthostatic suspension and ionizing radiation on the behaviour and neurotransmitters changes in different brain structures of rats. *Behavioural Brain Research*, vol. 320, pp. 473–483. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.10.032> (In English)
- Lebedinskij, A. V., Nakhil'nitskaya, Z. N. (1960) *Vliyanie ioniziruyushchikh izluchenij na nervnyuyu sistemu [Effects of ionizing radiation on the nervous system]*. Moscow: Atomizdat Publ., 188 p. (In Russian)
- Livanov, M. N. (1962) *Nekotorye problemy dejstviya ioniziruyushchej radiatsii na nervnyuyu sistemu [Some problems connected with the action of ionizing radiation on the nervous system]*. Moscow: Medgiz Publ., 196 p. (In Russian)
- Livshits, N. N. (1961) *Vliyanie ioniziruyushchikh izluchenij na funktsii nervnoj sistemy [Effects of ionizing radiation on the functions of the central nervous system]*. Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publ., 180 p. (In Russian)
- Machida, M., Lonart, G., Britten, R. A. (2010) Low (60 cGy) doses of ⁵⁶Fe HZE-particle radiation lead to a persistent reduction in the glutamatergic readily releasable pool in rat hippocampal synaptosomes. *Radiation Research*, vol. 174, no. 5, pp. 618–623. <https://doi.org/10.1667/RR1988.1> (In English)
- Matveeva, M. I., Shtemberg, A. S., Timoshenko, G. N. (2013) Vliyanie oblucheniya ionami ugleroda ¹²C na obmen monoaminov v nekotorykh strukturakh mozga krysy [The effects of irradiation by ¹²C carbon ions on monoamine exchange in several rat brain structures]. *Nejrokhimiya — Neurochemical Journal*, vol. 30, no. 4, pp. 343–348. <https://doi.org/10.7868/s1027813313040067> (In Russian)
- Minaev, P. F. (1962) *Vliyanie ioniziruyushchikh izluchenij na nervnyuyu sistemu [Effects of ionizing radiation on the central nervous system]*. Moscow: Academy of Sciences of the USSR Publ., 129 p. (In Russian)
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. (2004) Heavy particle irradiation, neurochemistry and behavior: Thresholds, dose-response curves and recovery of function. *Advances in Space Research*, vol. 33, no. 8, pp. 1330–1333. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2003.09.051> (In English)
- Rabin, B. M., Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B. A. (2005) A longitudinal study of operant responding in rats irradiated when 2 months old. *Radiation Research*, vol. 164, no. 4, pp. 552–555. <https://doi.org/10.1667/rr3349.1> (In English)
- Riopelle, A. J. (1982) Some behavioral effects of ionizing radiation on primates. In: T. J. Haley (ed.). *Response of the nervous system to ionizing radiation*. New York; London: Academic Press, pp. 719–728. (In English)
- Scheffe, H. (1980) *Dispersionnij analiz [Dispersion analysis]*. Moscow: Nauka Publ., 512 p. (In Russian)
- Shtemberg, A. S. (1987) Rol' individual'nykh tipologicheskikh osobennostej vysshej nervnoj deyatel'nosti v formirovanii i radiatsionnoj ustojchivosti uprochennykh dvigatel'no-oboronitel'nykh uslovnykh refleksov u krysy [The role of the individual typological characteristics of rats higher nervous activity in the formation and radiation stability of strengthened motor-defensive conditional reflexes]. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR. Seriya biologicheskaya — Biology Bulletin*, no. 4, pp. 547–557. (In Russian)
- Shtemberg, A. S., Kokhan, V. S., Kudrin, V. S. et al. (2015) The effect of high-energy protons in Bragg Peak on the exchange of monoamines in some brain structures. *Neurochemical Journal*, vol. 9, no. 1, pp. 66–72. <https://doi.org/10.1134/S1819712415010109> (In English)
- Shtemberg, A. S., Lebedeva-Georgievskaya, K. B., Matveeva, M. I. et al. (2014) Effect of space flight factors simulated in ground-based experiments on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats. *Biology Bulletin*, vol. 41, no. 2, pp. 161–167. <https://doi.org/10.1134/S1062359014020095> (In English) Shukitt-Hale, B., Casadesus, G., McEwen, J. J. et al. (2000) Spatial learning and memory deficits induced by exposure to iron-56-particle radiation. *Radiation Research*, vol. 154, no. 1, pp. 28–33. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)154\[0028:slamdi\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)154[0028:slamdi]2.0.co;2) (In English)
- Washburn, D. A., Rumbaugh, D. M., Richardson, W. K. et al. (2000) PTS performance by flight- and control-group macaques. *Journal of Gravitational Physiology*, vol. 7, no. 1, pp. S89–S94. PMID: [11543471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11543471/) (In English)



УДК 612.2

EDN VRQAQC

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-415-421>

Обзор научной программы симпозиумов «Физиология дыхания: перспективные направления исследований». XXIV Съезд физиологического общества им. И. П. Павлова

Н. П. Александрова ^{✉1}, В. М. Баранов ²

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

² Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, г. Москва, Хорошёвское ш., д. 76А

Сведения об авторах

Нина Павловна Александрова, SPIN-код: 4994-4591, Scopus AuthorID: 56249021000, ResearcherID: J-5723-2018, ORCID: 0000-0002-5564-161X, e-mail: aleks@infran.ru

Виктор Михайлович Баранов, SPIN-код: 9688-5056, Scopus AuthorID: 57040826500, ORCID: 0000-0002-9339-7603, e-mail: baranov-vm@mail.ru

Для цитирования: Александрова, Н. П., Баранов, В. М. (2023) Обзор научной программы симпозиумов «Физиология дыхания: перспективные направления исследований». XXIV Съезд физиологического общества им. И. П. Павлова. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 415–421. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-415-421> EDN VRQAQC

Получена 18 октября 2023; прошла рецензирование 8 декабря 2023; принята 11 декабря 2023.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Н. П. Александрова, В. М. Баранов (2023). 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. В статье представлен обзор докладов участников двух симпозиумов «Физиология дыхания: перспективные направления исследований», включенных в научную программу XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, состоявшегося в Санкт-Петербурге 11–15 сентября 2023 года. В краткой форме изложено основное содержание докладов ученых из университетов и научно-исследовательских институтов Москвы, Санкт-Петербурга, Самары, Рязани, Оренбурга, Красноярска, Томска, Воронежа, Луганска, Минска, Гродно; приведены ссылки на опубликованные тезисы. Заслушав и обсудив 13 устных и 12 стендовых докладов, участники симпозиумов отметили высокий методический и теоретический уровень представленных исследований. В качестве наиболее перспективных направлений в области фундаментальной и прикладной физиологии дыхания выделены следующие: исследования механизмов регуляции дыхания на различных уровнях центральной нервной системы в нормальных и экстремальных условиях с целью изучения взаимодействия респираторной и сердечно-сосудистой системы при обеспечении организма кислородом; исследования недыхательных функций легких с проведением молекулярных исследований, направленных на выявление биомаркеров метаболизма, заболеваний дыхательной системы, реакций организма на неблагоприятные факторы внешней среды; изучение возможности использования в лечебных целях искусственной атмосферы и газовых смесей, содержащих инертные газы.

Ключевые слова: механизмы регуляции дыхания, нейровисцеральная интеграция, микрогравитация, гипоксия, апноэ, лептин, курение, резистивное дыхание

Review of the scientific program of the symposia 'Respiratory physiology: Promising avenues of research' at the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society

N. P. Aleksandrova ¹, V. M. Baranov²

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

²Institute of Medical and Biological Problems, Russian Academy of Sciences,
76A Khoroshevskoye Highway, Moscow 123007, Russia

Authors

Nina P. Aleksandrova, SPIN: 4994-4591, Scopus AuthorID: 56249021000, ResearcherID: J-5723-2018, ORCID: 0000-0002-5564-161X, e-mail: aleks@infran.ru

Victor M. Baranov, SPIN: 9688-5056, Scopus AuthorID: 57040826500, ORCID: 0000-0002-9339-7603, e-mail: baranov-vm@mail.ru

For citation: Aleksandrova, N. P., Baranov, V. M. (2023) Review of the scientific program of the symposia 'Respiratory physiology: Promising avenues of research' at the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 415–421. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-415-421> EDN VRQAQC

Received 18 October 2023; reviewed 8 December 2023; accepted 11 December 2023.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © N. P. Aleksandrova, V. M. Baranov (2023). 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. The article provides an overview of the reports made at two symposia 'Respiratory physiology: Promising avenues of research' held as part of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society, Saint Petersburg on 11–15 September 2023. The overview contains references to abstracts and abridged reports made by scholars representing universities and research institutes of Moscow, Saint Petersburg, Samara, Ryazan, Orenburg, Krasnoyarsk, Tomsk, Voronezh, Lugansk, Minsk and Grodno. In total, the symposia program included 13 oral and 12 poster presentations. The symposia participants highlighted the high methodological and theoretical level of the reported studies. The most following research areas in fundamental and applied respiratory physiology include: 1) the mechanisms of respiratory regulation at various levels of the central nervous system under normal and extreme conditions. This will facilitate further research the interaction of respiratory and cardiovascular systems in providing the body with oxygen; 2) non-respiratory functions of the lungs involving molecular studies. This will help identify biomarkers of metabolism, diagnose respiratory diseases, and analyze body reactions to adverse environmental factors; 3) the possibility of using artificial atmosphere and gas mixtures containing inert gases for medicinal purposes.

Keywords: mechanisms of respiratory control, neurovisceral integration, microgravity, hypoxia, apnea, leptin, smoking, resistance breathing

В рамках XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова были проведены два симпозиума, посвященные современным перспективным направлениям исследований в области физиологии дыхания. В работе симпозиумов приняли участие ведущие специалисты в данной области из университетов и научно-исследовательских институтов Москвы, Санкт-Петербурга, Самары, Рязани, Оренбурга, Красноярска, Томска, Воронежа, Луганска, Минска, Гродно. В общей сложности было представлено 13 устных и 12 стендовых докладов. На научных заседаниях проводилось обсуждение актуальных теоретических и методических проблем в области экспериментальной и клинической физиологии дыхания, а также новых эксперимен-

тальных данных, полученных участниками симпозиумов за последние годы.

Традиционным направлением исследований в физиологии дыхания, имеющим важное фундаментальное значение, является изучение механизмов регуляции дыхания. За последние пять лет в научных журналах было опубликовано свыше 15 тысяч статей на эту тему. На заседаниях состоявшихся симпозиумов обсуждались различные аспекты этой проблемы. Так, в докладе профессора В. Г. Александрова (ИФ РАН, Санкт-Петербург) была рассмотрена новая обобщающая концепция кортикального контроля респираторной функции в контексте иерархической восьмиуровневой модели нейровисцеральной интеграции, которая описывает

взаимосвязь между активностью висцеральных систем, когнитивными функциями и эмоциональными реакциями. На основе литературных и собственных экспериментальных данных показано, что шестой уровень нейровисцеральной интеграции обеспечивается взаимодействием различных областей префронтальной коры, участвующих в контроле дыхания и кровообращения. Была подчеркнута перспективность использования модели нейровисцеральной интеграции при исследовании процессов кортикального контроля респираторной функции и модуляции паттерна дыхания (Александров, Александрова 2023).

Перспективным направлением в исследовании механизмов регуляции дыхания является изучение работы дыхательного центра в измененных условиях внешней среды. В этом аспекте большой интерес вызвал доклад профессора В. П. Катунцева (ИМБП РАН, Москва), в котором были представлены итоговые результаты космического эксперимента «ДАН», проведенного с целью выяснения механизмов изменения активности центрального дыхательного механизма в условиях невесомости. В космическом полете было обнаружено увеличение продолжительности максимальной произвольной задержки дыхания на вдохе и на выдохе по сравнению с дополетными величинами, что указывает на снижение чувствительности дыхательного центра к физиологическим хеморецепторным стимулам — гиперкапническому и гипоксическому. Предполагается, что триггерным механизмом снижения хемочувствительности дыхательного центра в условиях микрогравитации является перераспределение крови в верхнюю половину тела, приводящее к повышению давления в сосудах синокаротидной зоны, активации барорецепторов и последующему рефлекторному снижению инспираторной активности дыхательных нейронов (Катунцев и др. 2023). В докладе Е. С. Ермолаева (ИМБП РАН, Москва) вопрос об изменении вентиляционной чувствительности к углекислому газу при действии микрогравитации обсуждался на основании результатов, полученных в модельных экспериментах с использованием метода сухой иммерсии (Ермолаев и др. 2023).

Изменения в регуляции системы внешнего дыхания, происходящие во время сна, обсуждались в докладе ведущего специалиста в области сомнологии кандидата медицинских наук А. Л. Калинкина (МНОЦ МГУ, Москва). Были представлены результаты полисомнографического обследования пациентов с синдромом обструктивного и центрального апноэ сна,

альвеолярной гиповентиляцией, ассоциированной с ожирением, хронической инсомнией, синдромом беспокойных ног. Обоснована гипотеза, что возникновение единичных эпизодов апноэ центрального генеза сразу после засыпания является следствием хронической гипervентиляции в период бодрствования. Сделано заключение о необходимости учитывать состояние дыхательной функции во время сна для комплексной оценки функции внешнего дыхания (Калинкин 2023).

В докладах участников симпозиумов рассматривались также нейрхимические механизмы центральной регуляции дыхания. В современных публикациях приводятся факты, свидетельствующие о высокой концентрации в структурах бульбарного дыхательного центра специфических рецепторов к лептину, эндогенному регуляторному полипептиду, продуцируемому клетками жировой ткани и принимающему активное участие в центральных механизмах регуляции жирового обмена. Результаты экспериментов с микроинъекциями лептина в ядро солитарного тракта и комплекс пре-Бётцингера, представленные профессором А. Н. Инюшкиным (Самарский университет), доказывают возможность участия эндогенного лептина в регуляции дыхания на уровне дорсального отдела дыхательного центра (Инюшкина и др. 2023).

Как известно, связи хемочувствительных нейронов, участвующих в регуляции ритма и паттерна дыхания, имеют сложную нейрхимическую природу. Исследованию вклада тормозной, ГАМКергической, трансмиссии в механизмы работы ретротрапезиевидного ядра (РТЯ) — популяции хемочувствительных нейронов вентролатеральной области ствола головного мозга, был посвящен доклад ученых Самарского университета, представленный А. И. Будаевым. Результаты проведенного исследования указывают на участие ГАМКергической системы в регуляции дыхания на уровне РТЯ и позволяют предполагать, что ГАМКА-рецепторы представлены на нейронах, участвующих в механизмах регуляции как частотных, так и объемных параметров внешнего дыхания, тогда как ГАМКВ-рецепторы локализованы преимущественно на нейронах, влияющих только на фазовую структуру дыхательного цикла (Будаев и др. 2023).

В настоящее время значительное внимание исследователей уделяется изучению влияния пренатального пассивного курения на механизмы генерации дыхательного ритма и развития центральной хемочувствительности новорожденных,

что дает возможность на системном уровне оценить характер перестройки центральных механизмов генерации и регуляции дыхания. В докладе профессора И. В. Мирошниченко (ОрГМУ, Оренбург) были представлены результаты исследования, выполненного на изолированных бульбоспинальных препаратах мозга новорожденных крыс в условиях *in vitro*. Показано, что у новорожденных крыс, перенесших пренатальное пассивное курение, по сравнению с контрольными животными наблюдается большая частота, меньшая амплитуда и продолжительность инспираторных разрядов, смещение пиков спектральной плотности респираторных разрядов в сторону низких частот и уменьшение их мощности. Сделан вывод о модифицирующем влиянии факторов пренатального пассивного курения на формирование пространственной конфигурации нейронных сетей, что свидетельствует о замедлении развития центральной респираторной сети (Мирошниченко и др. 2023).

Как известно, неблагоприятные условия внешней среды оказывают существенное влияние на систему внешнего дыхания. В докладе доктора биологических наук Л. А. Михайловой (КрасМГУ, Красноярск) были показаны различия в резервных возможностях и эффективности работы дыхательной системы у лиц, проживающих в сельской местности, по сравнению с представителями промышленных районов с химическим и пылевым загрязнением. Показано, что проживание в течение пяти месяцев в промышленной зоне нивелирует высокие резервные возможности системы внешнего дыхания, характерные для жителей экологически чистых сельских районов (Михайлова и др. 2023).

Новым развивающимся направлением исследований в области физиологии и медицины является анализ газового состава выдыхаемого воздуха с целью обнаружения биомаркеров различных заболеваний. В исследованиях кандидата медицинских наук Д. С. Озерова с соавторами (ИМБП РАН, Москва) этот методический подход был использован для выявления различий в адаптационных возможностях и функциональном состоянии человека. Валидация адаптационной динамики биомаркеров — низкомолекулярных метаболитов липопероксидации (ПОЛ) проводилась с применением нейросетевых технологий. Показана сопоставимость динамики детектируемых биомаркеров ПОЛ в выдыхаемом воздухе и фаз развития физиологической адаптации организма при воздействии моделируемой невесомости (Озеров и др. 2023).

В докладе профессора В. В. Зинчука (ГрГМУ, Беларусь, Гродно) рассматривался вклад газовых

мессенджеров в действие озона на адаптивные процессы при гипоксии. Продемонстрирована сложная природа синергичного взаимодействия таких газовых мессенджеров, как монооксид азота и сероводород, имеющих значение для модификации кислородтранспортной функции крови при действии озона. Показано, что нарушение кислородтранспортной функции крови может способствовать потере согласованности функционирования антиоксидантной системы, вызывая прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс и развитие окислительного стресса (Зинчук и др. 2023).

Возможность влияния резистивного дыхания на окислительные процессы и показатели гомеостаза обсуждалась в докладе профессора Ю. Ю. Бяловского (РязГМУ, Рязань). Представленные экспериментальные данные указывают на то, что резистивное дыхание уменьшает уровень перекисного окисления липидов и повышает показатели антиокислительных систем. В качестве вероятного механизма наблюдаемого эффекта предполагается рефлекторная стимуляция резорбтивных процессов в сосудах легких, что приводит к активации метаболических функций в виде усиленного выхода из легочных сосудов метаболитов с антиокислительной активностью. Увеличение антиокислительного потенциала в условиях резистивного дыхания оценивается как защитная реакция организма, предупреждающая развитие окислительных процессов (Бяловский, Ракитина 2023).

Обсуждению механизмов регуляции дыхания и патогенеза заболеваний дыхательной системы на клеточном и молекулярном уровнях был посвящен доклад кандидата биологических наук Т. С. Зубаревой (СПб НИИФ, Санкт-Петербург). Докладчиком были представлены результаты комплексного исследования с изучением экспрессии маркеров соединительной ткани, маркеров для оценки вклада механизмов нервной регуляции, маркеров, позволяющих оценить вклад иммунной системы, а также ряда гормонов и их рецепторов. Охарактеризована нейроэндокринная система легких, представленная клетками, экспрессирующими регуляторные пептиды, которые оказывают прямое влияние на резидентные иммунокомпетентные клетки. Сделан вывод, что выявление сигнальных молекул нейроиммуноэндокринных взаимодействий в тканях дыхательной системы позволяет значительно увеличить доказательный уровень механизмов патогенеза легочных заболеваний (Зубарева и др. 2023).

В заключительном докладе, сделанном Т. С. Тумановой (ИФ РАН, Санкт-Петербург), были

представлены результаты экспериментальной проверки гипотезы, согласно которой нарушение функции дыхания в условиях эндотоксинемии может быть следствием изменения чувствительности рефлекторных механизмов, контролирующих респираторную функцию. Показано, что в условиях, моделирующих состояние эндотоксинемии, происходит ослабление инспираторно-тормозящего рефлекса Геринга-Брейера, контролирующего смену дыхательных фаз. Установлено, что конечным звеном, реализующим этот эффект, является запуск реакций арахидонового каскада и усиленный синтез простагландинов (Туманова 2023).

В рамках состоявшихся симпозиумов была проведена сессия стендовых докладов, в которых обсуждались особенности влияния орбитальной, инфраламбической и инсулярной коры головного мозга на паттерн дыхания, вариабельность сердечного ритма и артериального давления в ответ на дыхательную стимуляцию после длительной антиортостатической гипокинезии, возможность оценки динамики вентиляционной функции легких на основе анализа продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха, морфологические методы оценки слизистой оболочки носовой перегородки, результаты постковидного исследования системы внешнего дыхания, гиповентиляционные техники йоги, новый алгоритм реконструкции данных компьютерного томографа для снижения дозы облучения при исследовании легких.

Заслушав и обсудив устные и стендовые доклады, участники симпозиумов отметили высокий методический и теоретический уровень представленных исследований и в качестве наиболее перспективных в фундаментальной

и прикладной физиологии дыхания рассматривают следующие направления:

1. Исследования механизмов регуляции дыхания на различных уровнях центральной нервной системы в нормальных и экстремальных условиях с целью изучения взаимодействия респираторной и сердечно-сосудистой системы при обеспечении организма кислородом.

2. Исследования недыхательных функций легких с проведением молекулярных исследований, направленных на выявление биомаркеров метаболизма, заболеваний дыхательной системы, реакций организма на неблагоприятные факторы внешней среды.

3. Изучение возможности использования в лечебных целях искусственной атмосферы и газовых смесей, содержащих инертные газы.

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 made an equal contribution to the preparation of the article.

Литература

- Александров, В. Г., Александрова, Н. П. (2023) Организация кортикального контроля респираторной функции в контексте иерархической восьмиуровневой модели нейровисцеральной интеграции. В кн.: М. А. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 169.
- Будаев, А. И., Конашенкова, А. Т., Ведясова, О. А. (2023) Анализ респираторных реакций на введение агонистов ГАМКА и ГАМКВ рецепторов в ретротрапещевидное ядро у крыс. В кн.: М. А. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 580–581.
- Бяловский, Ю. Ю., Ракинина, И. С. (2023) Влияние резистивного дыхания на окислительные процессы. В кн.: М. А. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 581.
- Ермолаев, Е. С., Шулагин, Ю. А., Паршин, К. С. и др. (2023) Влияние 21-суточной «сухой» иммерсии на вентиляционную чувствительность к углекислому газу. В кн.: М. А. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 169–170.
- Зинчук, В. В., Билецкая, Е. С., Володина, А. А. (2023) Вклад озона и газовых мессенджеров в адаптивные процессы при гипоксии. В кн.: М. А. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 582.

- Зубарева, Т. С., Крылова, Ю. С., Миронова, Е. С. и др. (2023) Сигнальные молекулы как биомаркеры дыхательной системы. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 582–583.
- Инюшкина, Е. М., Романова, И. Д., Инюшкин, А. Н. (2023) Центральная респираторная активность лептина. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 170.
- Калинкин, А. Л. (2023) Особенности физиологических и патофизиологических механизмов регуляции дыхания в NREM и REM фазы сна. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 170–171.
- Катунцев, В. П., Тарасенков, Г. Г., Худякова, Е. П., Баранов, В. М. (2023) Механизм снижения чувствительности дыхательного центра к хеморецепторным стимулам в условиях микрогравитации. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 171.
- Мирошниченко, И. В., Большевский, С. Е., Зинченко, Е. А. (2023) Особенности электрической активности бульбоспинальных препаратов мозга новорожденных крыс, перенесших в период внутриутробного развития воздействие пассивного табакокурения. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 172.
- Михайлова, Л. А., Чеснокова, Л. Л., Мальцева, Е. А., Толмачева, Т. В. (2023) Системогенез внешнего дыхания в условиях Сибири. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 172.
- Озеров, Д. С., Лашуков, П. В., Грабеклис, И. А. и др. (2023) Неинвазивная диагностика стадий физиологической адаптации по динамике летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе человека. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 583.
- Туманова, Т. С. (2023) Инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера ослабевает при моделировании эндотоксинемии в экспериментах на анестезированных крысах. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 583–584.

References

- Aleksandrov, V. G., Aleksandrova, N. P. (2023) Organizatsiya kortikal'nogo kontrolya respiratornoj funktsii v kontekste ierarhicheskoy vos'miurovnevoj modeli nejrovistseral'noj integratsii [Organization of cortical control of respiratory function in the context of a hierarchical eight-level model of neurovisceral integration]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 169. (In Russian)
- Budaev, A. I., Konashenkova, A. T., Vedyasova, O. A. (2023) Analiz respiratornykh reaksij na vvedeniye agonistov GAMKA i GAMKB retseptorov v retrotrapetsievidnoe yadro u krysa [Analysis of respiratory reactions to the injection of GABAA and GABAB receptor agonists into the retrotrapezius nucleus in rats]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]. Saint Petersburg: VVM Publ., pp. 580–581. (In Russian)
- Byalovskiy, Yu. Yu., Rakitina, I. S. (2023) Vliyaniye rezistivnogo dykhaniya na oksiditel'nye protsessy [The influence of resistive breathing on oxidative processes]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 581. (In Russian)
- Ermolaev, E. S., Shulagin, Yu. A., Parshin, K. S. et al. (2023) Vliyaniye 21-sutochnoj "sukhoj" immersii na ventilyatsionnyuyu chuvstvitel'nost' k uglekislomu gazu [The influence of 21-day "dry" immersion on ventilation sensitivity to carbon dioxide]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]. Saint Petersburg: VVM Publ., pp. 169–170. (In Russian)
- Inyushkina, E. M., Romanova, I. D., Inyushkin, A. N. (2023) Tsentral'naya respiratornaya aktivnost' leptina [Central respiratory activity of leptin]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 170. (In Russian)
- Kalinkin, A. L. (2023) Osobennosti fiziologicheskikh i patofiziologicheskikh mekhanizmov regulyatsii dykhaniya v NREM i REM fazy sna [Features of physiological and pathophysiological mechanisms of breathing regulation in the NREM and REM phases of sleep]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]. Saint Petersburg: VVM Publ., pp. 170–171. (In Russian)
- Katuntsev, V. P., Tarasenkov, G. G., Khudyakova, E. P., Baranov, V. M. (2023) Mekhanizm snizheniya chuvstvitel'nosti dykhatel'nogo tsentra k khemoretseptornym stimulam v usloviyakh mikrogravitatsii [The mechanism of decreased sensitivity of the respiratory center to chemoreceptor stimuli in microgravity conditions]. In: M. L. Firsov (ed.).

- Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 171. (In Russian)
- Mikhaylova, L. A., Chesnokova, L. L., Mal'tseva, E. A., Tolmacheva, T. V. (2023) Sistemogenez vneshnego dykhaniya v usloviyakh Sibiri [Systemogenesis of external respiration in Siberian conditions]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 172. (In Russian)
- Miroshnichenko, I. V., Bolychevsky, S. E., Zinchenko, E. A. (2023) Osobennosti elektricheskoy aktivnosti bul'bospinal'nykh preparatov mozga novorozhdennykh kryss, perenesshikh v period vnutritrobnogo razvitiya vozdeystvie passivnogo tabakokureniya [Features of the electrical activity of bulbospinal preparations of the brain of newborn rats exposed to passive tobacco smoking during prenatal development]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 172. (In Russian)
- Ozerov, D. S., Lashukov, P. V., Grabeklis, I. A. et al. (2023) Neinvazivnaya diagnostika stadij fiziologicheskoy adaptatsii po dinamike letuchikh organicheskikh soedinenij v vydykhaemom vozdukhel cheloveka [Non-invasive diagnostics of the stages of physiological adaptation based on the dynamics of volatile organic compounds in exhaled air of a person]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 583. (In Russian)
- Tumanova, T. S. (2023) Inspiratorno-tormozyashchij refleks Geringa-Brejera oslabevaet pri modelirovanii endotoksinemii v eksperimentakh na anestezirovannykh kryssakh [The Hering-Breuer inspiratory inhibitory reflex weakens when modeling endotoxemia in experiments on anesthetized rats]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., pp. 583–584. (In Russian)
- Zinchuk, V. V., Biletskaya, E. S., Volodina, A. A. (2023) Vklad ozona i gazovykh messendzherov v adaptivnye protsessy pri gipoksii [The contribution of ozone and gas messengers to adaptive processes during hypoxia]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 582. (In Russian)
- Zubareva, T. S., Krylova, Yu. S., Mironova, E. S. et al. (2023) Signal'nye molekuly kak biomarkery dykhatel'noy sistemy [Signaling molecules as biomarkers of the respiratory system]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., pp. 582–583. (In Russian)



УДК 575.162

EDN VVXBNE

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-422-428>

Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций: современное состояние и перспективные направления

Н. А. Дюжикова¹, 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

Наталья Алековна Дюжикова, SPIN-код: [6206-3889](#), Scopus AuthorID: [6603486439](#), ORCID: [0000-0002-7550-118X](#), e-mail: dyuzhikova@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: Дюжикова, Н. А., Никитина, Е. А. (2023) Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций: современное состояние и перспективные направления. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 422–428. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-422-428> EDN VVXBNE

Получена 4 декабря 2023; прошла рецензирование 11 декабря 2023; принята 12 декабря 2023.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (тема 0134-2019-0004).

Права: © Н. А. Дюжикова, Е. А. Никитина (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии [CC BY-NC 4.0](#).

Аннотация. В статье представлен обзор докладов участников симпозиума «Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций», включенных в научную программу XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, состоявшегося в Санкт-Петербурге 11–15 сентября 2023 года. Изложено основное содержание докладов ученых из университетов и научно-исследовательских институтов Москвы, Санкт-Петербурга, Калининграда, Новосибирска, Петрозаводска, Нижнего Новгорода, Ярославля, Ростова-на-Дону, Казани, Красноярска. Отмечен высокий методический и теоретический уровень представленных исследований, лежащих в русле крайне востребованного интегративного подхода к исследованию поведения. Современное понимание механизмов генетической и эпигенетической регуляции нервных сетей мозга при реализации поведенческих функций может быть достигнуто только совместными усилиями физиологии и генетики. Сложная система физиологических реакций, обуславливающая поведенческий фенотип, регулируется как непосредственно геномом, так и изменениями экспрессии генов, в основе которых лежат различные эпигенетические механизмы. Крайне важно учитывать, что пути реализации генетической информации не только регулируются генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами, но и сами физиологические процессы опосредуют реализацию генетической программы. Дальнейшая разработка подходов, представленных в докладах симпозиума, открывает новые горизонты исследования поведенческих функций и коррекции патологических поведенческих реакций.

Ключевые слова: нейробиология, поведение, генетические механизмы, эпигенетические механизмы, физиологическая генетика

Genetic and epigenetic mechanisms of behavioral functions: State of the art and promising avenues of research

N. A. Dyuzhikova¹, 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 River Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

Authors

Natalia A. Dyuzhikova, SPIN: 6206-3889, Scopus AuthorID: 6603486439, ORCID: 0000-0002-7550-118X, e-mail: dyuzhikova@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: Dyuzhikova, N. A., Nikitina, E. A. (2023) Genetic and epigenetic mechanisms of behavioral functions: State of the art and promising avenues of research. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 422–428. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-422-428> EDN VVXBNE

Received 4 December 2023; reviewed 11 December 2023; accepted 12 December 2023.

Funding: This study was supported by the State Program 47 GP ‘Scientific and Technological Development of the Russian Federation’ (2019–2030), topic 0134-2019-0004.

Copyright: © N. A. Dyuzhikova, E. A. Nikitina (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The article provides an overview of the reports made at symposium ‘Genetic and epigenetic mechanisms of behavioral functions’ held as part of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society, Saint Petersburg, 11–15 September 2023. The overview provides key notes from the reports made by scholars representing universities and research institutes of Moscow, Saint Petersburg, Kaliningrad, Novosibirsk, Petrozavodsk, Nizhny Novgorod, Yaroslavl, Rostov-on-Don, Kazan and Krasnoyarsk. The symposia participants highlighted the high methodological and theoretical level of the reported research marked by a cutting-edge integrative approach to the study of behavior. It is only through joint efforts of physiology and genetics that we can find a new understanding of the mechanisms of genetic and epigenetic regulation of brain neural networks in the implementation of behavioral functions. The complex system of physiological responses that determines the behavioral phenotype is regulated both directly by the genome and by changes in gene expression, which are based on various epigenetic mechanisms. It is extremely important to take into account that genetic information is regulated not only by genetic, epigenetic, and environmental factors, but also by the physiological processes *per se* that mediate the implementation of the genetic program. Further development of the approaches presented at the symposium opens up new vistas for the study of behavioral functions and remediation of pathological behavioral responses.

Keywords: neuroscience, behavior, genetic mechanisms, epigenetic mechanisms, physiological genetics

Введение

Центральной проблемой современной нейронауки является выявление функций нейронных сетей головного мозга, вовлеченных в реализацию различных форм поведения. Современное понимание механизмов генетической и эпигенетической регуляции нервных сетей мозга при реализации поведенческих функций может быть достигнуто только совместными усилиями физиологии и генетики. Именно обсуждению этой насущной проблемы нейробиологии был посвящен симпозиум «Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций» в рамках XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, проходившего 11–15 сентября 2023 г. в Санкт-Петербурге. В работе симпозиума приняли участие ведущие

специалисты в данной области нейрофизиологии из университетов и научно-исследовательских институтов Москвы, Санкт-Петербурга, Калининграда, Новосибирска, Петрозаводска, Нижнего Новгорода, Ярославля, Ростова-на-Дону, Казани, Красноярска. Совместно с симпозиумом проходила постерная сессия, посвященная физиологическим механизмам поведенческих функций, в общей сложности было представлено 47 стендовых докладов. В рамках устной сессии было представлено 10 докладов.

Обзор научной программы симпозиума «Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций»

Открыл заседание обширный доклад доктора биологических наук А. В. Калужева (Санкт-

Петербургский государственный университет), посвященный трансляционной нейробиологии *Zebrafish*. Были обобщены собственные данные последних лет о поведенческих, геномных и эпигеномных ответах *Zebrafish*. Автор особо подчеркнул важную роль нейроиммунных процессов у данного модельного объекта при действии про- и антистрессорных факторов, что значительно расширяет понимание их молекулярных механизмов от непосредственно нейромедиаторной модуляции до более сложных процессов, вовлекающих микроглию и мозговые цитокины. *Zebrafish* становится важным модельным организмом в трансляционной нейробиологии, позволяя выявлять новые эволюционно значимые биомаркеры и механизмы функционирования мозга в норме и патологии, а также потенциальные мишени для их коррекции (Калуев 2023).

Тема эпигеномики получила интересное развитие в докладе доктора биологических наук Л. Н. Гринкевич (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург) (рис. 1), который освещал современное состояние исследований роли микроРНК в развитии нервной системы, формировании синаптической пластичности и долговременной памяти, а также

их значение для терапии и диагностики заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями. Данные Л. Н. Гринкевич с соавторами согласуются с имеющимися представлениями о том, что молекулярные механизмы, вовлеченные в формирование долговременной памяти, включая эпигенетическую маркировку, эволюционно консервативны (Гринкевич и др. 2023).

Крайне важные для современной нейробиологии вопросы механизмов обучения и памяти получили продолжение в докладе доктора биологических наук Е. А. Никитиной (РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург), который отразил роль сигнального каскада ремоделирования актина в обучении и забывании. Согласно современным представлениям, основу интеллектуальных проблем при неврологических повреждениях мозга составляет активное забывание, регулируемое зависимыми от малых ГТФаз Ras и Rho сигнальными каскадами ремоделирования актина. Изменения экспрессии гена, кодирующего ключевой фермент этих каскадов LIM-киназу 1 (LIMK1), приводят к нейрокогнитивным патологиям (Никитина и др. 2023b). Авторами доклада впервые изучено активное забывание у дрозофилы с использо-



Рис. 1. Доклад Л. Н. Гринкевич (Источник: <https://rusphysiol2023.iephb.ru/>)

Fig. 1. Report by L. N. Grinkevich (URL: <https://rusphysiol2023.iephb.ru/>)

ванием метода условно-рефлекторного подавления ухаживания и выявлена роль полиморфизмов по гену LIMK1 и нейроспецифической активации LIMK1 в различных типах нейронов в формировании памяти (Заломаева и др. 2021; Никитина и др. 2023а).

Логика построения симпозиума предполагала эволюционный подход. Первые три доклада были посвящены простым нервным системам (зебраданию, моллюскам и дрозофиле), последующие раскрывали генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций у млекопитающих.

К необходимости индивидуализированного подхода к поведенческим исследованиям на признанном модельном объекте (крысе) привлек внимание доклад доктора биологических наук Д. Г. Семенова (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург). Современные тенденции персонализации медицины требуют соответствующего подхода к доклиническим исследованиям на трансляционных моделях. Между тем, в поведенческих экспериментах на крысах характеристики экспериментальных групп обычно формируют после выбраковки резко уклоняющихся результатов и усредняющей обработки оставшихся данных. Существенной причиной вариабельности представляется устойчивое проявление поведенческого фенотипа, зависящего от активности определенного ансамбля генов, что формирует индивидуальные когнитивные способности, темперамент, импульсивность. Внимательное отношение к этому фактору не позволяет упустить из виду ценные данные о влиянии индивидуального фенотипа на эффективность исследуемого воздействия. Авторы рекомендуют комплекс тестов для индивидуализированного подхода к оценке когнитивных потенциалов контрольной группы и понимания различной реактивности экспериментальной группы животных, что в свою очередь, способствует более эффективному персонализированному подбору применяемых фармакологических или немедикаментозных воздействий в клинической практике (Семенов и др. 2023).

Тема генетической регуляции когнитивных нарушений была развита в докладе доктора биологических наук Г. Т. Шишкиной (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск). Нейровоспаление после травматических и ишемических повреждений мозга, а также при инфекционных и нейродегенеративных заболеваниях, включающих болезни Альцгеймера и Паркинсона, связано с развитием когнитивных нарушений, сопровождающих эти патологии.

Исследование экспрессии генов, вовлекаемых дексаметазоном в купирование длительного ослабления памяти, вызванного воспалением, позволило авторам сделать вывод, что механизмы предотвращения дексаметазоном, отсроченного нарушения памяти, вызванного провоспалительным стимулом, могут включать длительные изменения экспрессии регуляторов глутаматергической сигнализации (Шишкина и др. 2023).

Близкой проблеме был посвящен доклад доктора биологических наук А. Б. Вольновой (Санкт-Петербургский государственный университет), где освещались ключевые аспекты норадренергической регуляции нарушений, связанных с гипердофаминергией у крыс, нокаутных по гену дофаминального транспортера. Известна роль дофамина как нейромедиатора, участвующего в координации различных форм поведения. Транспортер обратного захвата дофамина (DAT) играет ключевую роль в регуляции уровня дофамина, а его дисфункция — одна из возможных причин развития ряда нейропсихиатрических расстройств, в том числе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Одной из моделей данного заболевания служат крысы, нокаутные по гену, кодирующему белок DAT (DAT-KO), для которых характерна гипердофаминергия, двигательная гиперактивность, нарушения когнитивного поведения с проявлениями стереотипии. Полученные авторами данные свидетельствуют о норадренергической регуляции нарушений дофаминергической системы на примере крыс с гипердофаминергией, являющихся моделью СДВГ (Вольнова и др. 2023).

Крайне насущной в современных условиях проблеме социальной изоляции был посвящен доклад кандидата биологических наук Д. В. Базовкиной (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск). Оригинальный подход авторов исследования направлен на установление взаимосвязи нокаута гена TNF (провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли (*tumor necrosis factor*, TNF) и нарушения функционирования серотониновой (5-НТ) нейромедиаторной системы и нейротрофического обеспечения мозга, обусловленных длительной социальной изоляцией. Полученные результаты демонстрируют, что нокаут гена TNF изменяет эффекты длительной социальной изоляции на поведение, 5-НТ систему и экспрессию фактора BDNF в мозге мышей (Базовкина и др. 2023).

Еще один аспект функционирования нейротрофического фактора мозга (BDNF), а именно его роль в реализации аутистически подобного поведения, был рельефно высвечен в докладе кандидата биологических наук Т. В. Ильчибаевой

(Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск). В литературе широко описана как роль BDNF в нейрональной пластичности и регуляции поведения, так и участие дофамина в развитии нарушений памяти, мотивации и поведенческой ригидности при расстройствах аутистического спектра (РАС). Авторам же удалось показать не только важную роль BDNF в механизмах, лежащих в основе тревожности и стереотипного поведения при РАС, но и наличие перекрестного взаимодействия между BDNF и дофаминовой системой головного мозга в аутистически подобном фенотипе мышей линии BTBR, что крайне важно для понимания многофакториального характера РАС (Ильчибаева и др. 2023).

Крайне нетривиальный доклад кандидата биологических наук С. Н. Калининой (Петрозаводский государственный университет) продемонстрировал важность расширения спектра модельных организмов для исследования поведения. Работа авторов была выполнена с привлечением в качестве модели американской норки (*Neovison vison*), являющейся важным объектом пушного звероводства. Это самобытное исследование носило поисковый характер и было нацелено на установление взаимосвязанности селекции животных на ручное или агрессивное поведение по отношению к человеку, приводящей к изменениям нервной и гуморальной систем регуляции физиологических функций, и активности пищеварительных ферментов. Действительно, несмотря на одинаковый рацион, агрессивные животные по сравнению с ручными характеризовались более высокой активностью протеаз и липазы, тогда как у ручных норок преобладал амилолитический профиль активности пищеварительных ферментов. Различия в профиле активности пищеварительных ферментов могут быть связаны с мутациями генов ферментов, а также с опосредованным действием гормонов, задействованных в стресс-реактивности (Калинина и др. 2023).

Ярким финальным аккордом устной сессии стал доклад И. Г. Шалагиновой (Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград), посвященный изучению постстрессорного нейровоспаления и состава микробиоты кишечника у крыс линий с различной возбудимостью нервной системы. Авторами установлено, что признаки постстрессорного нейровоспаления более выражены у высоковозбудимых крыс (линия НП) по сравнению с низковозбудимыми (линия ВП). У низковозбудимых крыс по сравнению с высоковозбудимыми выявлено большее разнообразие микробиоты и более специфические

ее изменения под влиянием длительного эмоционально-болевого стрессирования. Это открывает новые перспективы в изучении нейровоспаления как одного из механизмов, посредством которого стрессорная реакция меняет молекулярную, эпигенетическую и клеточную пластичность (Шалагинова, Дюжикова 2023).

На сессии стендовых докладов в рамках симпозиума были подняты следующие вопросы: 1) возможные генные механизмы нарушения контекстуального обучения в мышинной модели «Западной диеты» и нормализующие эффекты добавки на основе витамина B9; 2) метилирование первого интрона гена RELN при шизофрении; 3) роль родительского происхождения хромосом в функционировании нервной системы дрозофилы в норме и при стрессе; 4) влияние активации и подавления экспрессии гена LIMK1 на обучение и забывание у *Drosophila melanogaster*; 5) экспрессия генов раннего ответа KAYAK и JRA в мозге медоносной пчелы при разных схемах обучения; 6) влияние сверхэкспрессии дофаминового нейротрофического фактора мозга (CDNF) в гиппокампе на поведение мышей с генетической предрасположенностью к депрессивноподобному поведению; 7) поведенческо-физиологические параметры стареющих самцов мышей гетерозиготных по гену TPH2 при воздействии триптофана; 8) связь генотипа MM гена COMT с особенностями фиксации взгляда при распознавании эмоционально окрашенных сцен девушками и юношами; 9) влияние бутирата натрия в комплексе с пробиотиками на иммунный статус и поведение мышей с генетической моделью расстройств аутистического спектра; 10) последствия редактирования гена *Chat* в нейронах медиального септального ядра у мышей C57Bl/6; 11) изучение регуляции транскрипционных мишеней орексина-в на модели мышей; 12) влияние стресса на дифференциальную экспрессию генов нейромедиаторных систем в гиппокампе крыс, селективных по порогу нервной возбудимости; 13) влияние мутаций Q31L и L100P в гене DISC1 на экспрессию белка VMAL1 в мозге мышей; 14) поведение самцов и самок мышей нокаут по гену рецептора TAAR1 в тестах Порсолта и приподнятом крестообразном лабиринте; 15) влияние материнской среды на поведение гетерозиготных по DISC1-L100P и DISC1-Q31L мышей; 16) снижение уровня Mir-let7b и Mir-155 в прилежащем ядре головного мозга у длительно алкоголизированных крыс под действием азитромицина. Обсуждались и другие важные аспекты генетических и эпигенетических механизмов поведенческих функций.

Заключение

Симпозиум «Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций» вызвал большой интерес среди участников XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова, которые отметили высокий методический и теоретический уровень представленных исследований, лежащих в русле крайне востребованного интегративного подхода к исследованию поведения. Сложная система физиологических реакций, обуславливающая поведенческий фенотип, регулируется как непосредственно геномом, так и изменениями экспрессии генов, в основе которых лежат различные эпигенетические механизмы. Крайне важно учитывать, что пути реализации генетической информации не только регулируются генетическими, эпигенетическими и средовыми факторами, но и сами физиологические процессы опосредуют реализацию генетической программы. Дальнейшая разработка подходов, представленных в докла-

дах симпозиума, открывает новые горизонты исследования поведенческих функций и коррекции патологических поведенческих реакций.

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.

Литература

- Базовкина, Д. В., Устинова, У. С., Адонина, С. Н. и др. (2023) Влияние нокаута гена фактора некроза опухоли на пластичность мозга и поведение мышей при длительной социальной изоляции. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 186–187.
- Вольнова, А. Б., Курзина, Н. П., Бельская, А. Д. и др. (2023) Норадренергическая регуляция нарушений, связанных с гипердофаминергией, у крыс, нокаутных по гену дофаминового транспортера. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 187.
- Гринкевич, А. Н., Васильев, Г. В., Лисачев, П. Д., Бондарь, Н. П. (2023) МикроРНК в механизмах пластичности ЦНС. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 187–188.
- Заломаева, Е. С., Фалина, В. С., Медведева, А. В. и др. (2021) Обучение и забывание у *Drosophila melanogaster* при полиморфизме по гену *limk1*. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 318–327. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-318-327>
- Ильчибаева, Т. В., Цыбко, А. С., Науменко, В. С. и др. (2023) Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в механизмах аутистически-подобного поведения у мышей ВТВР. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 188.
- Калинина, С. Н., Илюха, В. А., Балан, О. В. и др. (2023) Отбор по поведению и пищеварение: американская норка (*Neovison vison*) как модель. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 189.
- Калуев, А. В. (2023) Трансляционная нейробиология Зебраданио (*Zebrafish*): малые молекулы, нейромедиаторы, цитокины и мозговые гены. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 189–190.
- Никитина, Е. А., Заломаева, Е. С., Егорова, Е. С. и др. (2023a) Обучение и забывание: роль сигнального каскада ремоделирования актина. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 190.
- Никитина, Е. А., Заломаева, Е. С., Медведева, А. В. и др. (2023b) Роль LIM-киназы 1 в процессах памяти. *Успехи физиологических наук*, т. 54, № 4, с. 36–56.
- Семенов, Д. Г., Беяков, А. В., Баранова, К. А. (2023) Индивидуализированный подход к поведенческим исследованиям на крысах. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 190–191.
- Шалагинова, И. Г., Дюжикова, Н. А. (2023) Постстрессорное нейровоспаление и состав микробиоты кишечника у крыс линий с различной возбудимостью нервной системы. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 191.

Шишкина, Г. Т., Калинина, Т. С., Ланшаков, Д. А. и др. (2023) Гены, вовлекаемые дексаметазоном в купирование длительного ослабления памяти, вызванного воспалением. В кн.: М. Л. Фирсов (ред.). *Сборник тезисов XXIV Съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова*. СПб.: Изд-во ВВМ, с. 192.

References

- Bazovkina, D. V., Ustinova, U. S., Adonina, S. N. et al. (2023) Vliyanie nokauta gena faktora nekroza opukholi na plastichnost' mozga i povedenie myshej pri dlitelnoj sotsial'noj izolyatsii [Effect of tumor necrosis factor gene knockout on brain plasticity and mouse behavior in long-term social isolation]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 186–187. (In Russian)
- Grinkevich, L. N., Vasiliev, G. V., Lisachev, P. D., Bondar, N. P. (2023) MikroRNK v mekhanizмах plastichnosti TSNS [MicroRNA in CNS plasticity mechanisms]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 187–188. (In Russian)
- Ilchibaeva, T. V., Tsybko, A. S., Naumenko, V. S. et al. (2023) Nejrotroficheskij faktor golovnogogo mozga (BDNF) v mekhanizмах autisticheskogo povedeniya u myshej BTBR [Brain neurotrophic factor (BDNF) in mechanisms of autistic-like behavior in BTBR mice]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 188. (In Russian)
- Kalinina, S. N., Ilyukha, V. A., Balan, O. V. et al. (2023) Otbor po povedeniyu i pishchevarenie: amerikanskaya norka (*Neovison vison*) kak model' [Selection by behavior and digestion: American mink (*Neovison vison*) as a model]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 189. (In Russian)
- Kaliev, A. V. (2023) Translyatsionnaya nejrobiologiya Zebrafanio (Zebrafish): malye molekuly, nejromediatory, tsitokiny i mozgovye geny [Translational neurobiology of Zebrafish (Zebrafish): Small molecules, neurotransmitters, cytokines and brain genes]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 189–190. (In Russian)
- Nikitina, E. A., Zalomaeva, E. S., Egozova, E. S. et al. (2023a) Obuchenie i zabyvanie: rol' signal'nogo kaskada remodelirovaniya aktina [Learning and forgetting: the role of the signaling cascade actin remodeling]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 190. (In Russian)
- Nikitina, E. A., Zalomaeva, E. S., Medvedeva, A. V. et al. (2023b) Rol' LIM-kinazy 1 v protsessakh pamyati [Role of LIM-kinase 1 in memory processes]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 54, no. 4, pp. 36–56. (In Russian)
- Semenov, D. G., Belyakov, A. V., Baranova, K. A. (2023) Individualizirovannyj podkhod k povedencheskim issledovaniyam na kryсах [Individualized approach to behavioral research in rats]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 190–191. (In Russian)
- Shalaginova, I. G., Dyuzhikova, N. A. (2023) Poststressornoe nejrovospalenie i sostav mikrobioty kishhechnika u krysov s razlichnoj vzbudimost'yu nervnoj sistemy [Post-stress neuroinflammation and gut microbiota composition in rats of lineages with different nervous system excitability]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 191. (In Russian)
- Shishkina, G. T., Kalinina, T. S., Lashakov, D. A. et al. (2023) Geny, вовлекаемые дексаметазоном в купирование длительного ослабления памяти, вызванного воспалением [Genes involved in dexamethasone management of long-term inflammation-induced memory impairment]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 192. (In Russian)
- Volnova, A. B., Kurzina, N. P., Belskaya, A. D. et al. (2023) Noradrenergicheskaya regulyatsiya narushenij, svyazannykh s giperdofaminergiej, u krysov, nokautnykh po genu dofaminovogo transportera [Noradrenergic regulation of hyperdopaminergic disorders in dopamine transporter knockout rats]. In: M. L. Firsov (ed.). *Sbornik tezisov XXIV Sezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova [Collection of abstracts of the 24th Congress of the Russian Pavlov Physiological Society]*. Saint Petersburg: VVM Publ., p. 187. (In Russian)
- Zalomaeva, E. S., Falina, V. S., Medvedeva, A. V. et al. (2021) Obuchenie i zabyvanie u *Drosophila melanogaster* pri polimorfizme po genu *limk1* [Learning and forgetting in *Drosophila melanogaster* in *limk1* gene polymorphism]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 318–327. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-318-327> (In Russian)



УДК 615.246

EDN LCUWPI

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-429-440>

Effect of echinacoside as a palliative for irinotecan-induced intestinal mucositis

H. Otsuki¹, S. Jonan¹, T. Tsujii¹, N. Hamouda^{1,2}, K. Amagase^{✉1}

¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University, Shiga 525-8577, Japan

² Alexandria University, 22 El-Gaish Rd, Alexandria Governorate 5424041, Egypt

Authors

Hikaru Otsuki, ORCID: [0000-0003-1699-0478](https://orcid.org/0000-0003-1699-0478), e-mail: ph0121kp@ed.ritsumei.ac.jp

Shizuka Jonan, ORCID: [0000-0003-4885-7663](https://orcid.org/0000-0003-4885-7663), e-mail: gr0476fr@ed.ritsumei.ac.jp

Taisei Tsujii, ORCID: [0009-0008-3298-2711](https://orcid.org/0009-0008-3298-2711), e-mail: ph0161vh@ed.ritsumei.ac.jp

Nahla Hamouda, ORCID: [0000-0002-9436-9583](https://orcid.org/0000-0002-9436-9583), e-mail: nahla-1@gst.ritsumei.ac.jp

Kikuko Amagase, ORCID: [0000-0002-7767-5028](https://orcid.org/0000-0002-7767-5028), e-mail: amagase@fc.ritsumei.ac.jp

For citation: Otsuki, H., Jonan, Sh., Tsujii, T., Hamouda, N., Amagase, K. (2023) Effect of echinacoside as a palliative for irinotecan-induced intestinal mucositis. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 429–440. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-429-440> EDN LCUWPI

Received 20 November 2023; reviewed 17 December 2023; accepted 18 December 2023.

Funding: This work was partly supported by a Research Promotion Program for Acquiring Grants-in-Aid for Scientific Research from Ritsumeikan University. The visiting researcher Nahla Hamouda was funded by a full scholarship ID [PR-216] from the ministry of higher education of the Arab Republic of Egypt.

Copyright: © H. Otsuki, S. Jonan, T. Tsujii, N. Hamouda, K. Amagase (2023). 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. Irinotecan, an anticancer drug, causes severe delayed diarrhea due to its active metabolite, SN-38, which damages the intestinal mucosa. This diarrhea may lead to the discontinuation of anticancer therapy in clinical practice. Therefore, in this study, we aimed to elucidate the pathogenesis of irinotecan-induced intestinal inflammation. We examined the effects of echinacoside, which has been reported to reduce LPS (lipopolysaccharide)-induced apoptosis and inflammation. We administered irinotecan (75 mg/kg) to seven-week-old male BALB/c mice intraperitoneally once daily for 4 d; a daily decrease in body weight, and no diarrhea was observed. Necropsies were performed 24 and 72 h after the last dose. Irinotecan caused cellular damage in the small intestine, particularly the ileum. After 72 h, a significant increase in myeloperoxidase activity was observed in the ileum. Concomitant oral administration of echinacoside (500 and 1000 mg/kg) with irinotecan significantly prevented weight loss and cellular damage in the ileal region. These results suggested the role of intestinal bacteria as previously reported with 5-FU-induced enteritis. The increased rate of deconjugation by β -glucuronidase may have increased the direct damage caused by SN-38. Additionally, irinotecan caused less histological damage to the large intestine than to the small intestine, possibly explaining the clinical absence of diarrhea. In conclusion, concomitant administration of echinacoside significantly inhibited the severity of irinotecan-induced intestinal inflammation, indicating their usefulness against irinotecan-induced enteritis.

Keywords: irinotecan, anticancer, intestinal inflammation, echinacosides, diarrhea

Влияние эхинакозида на течение мукозита на фоне противоопухолевой терапии иринотеканом

Х. Оцуки¹, Ш. Джонан¹, Т. Цудзии¹, Н. Хамуда^{1,2}, К. Амагазе^{✉1}

¹ Высшая школа фармацевтических наук, Университет Рицумейкан, 525-8577, Япония, г. Сига

² Александрийский университет, 5424041, Египет, мухафаза Александрия, ул. Эль-Гайш, д. 22

Сведения об авторах

Хикару Оцуки, ORCID: 0000-0003-1699-0478, e-mail: ph0121kp@ed.ritsumei.ac.jp

Шизука Джонан, ORCID: 0000-0003-4885-7663, e-mail: gr0476fr@ed.ritsumei.ac.jp

Тайсэй Цудзии, ORCID: 0009-0008-3298-2711, e-mail: ph0161vh@ed.ritsumei.ac.jp

Нахла Хамуда, ORCID: 0000-0002-9436-9583, e-mail: nahla-1@gst.ritsumei.ac.jp

Кикуко Амагазе, ORCID: 0000-0002-7767-5028, e-mail: amagase@fc.ritsumei.ac.jp

Для цитирования: Оцуки, Х., Джонан, Ш., Цудзии, Т., Хамуда, Н., Амагазе, К. (2023) Влияние эхинакозида на течение мукозита на фоне противоопухолевой терапии иринотеканом. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 429–440. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-429-440> EDN LCUWPI

Получена 20 ноября 2023; прошла рецензирование 17 декабря 2023; принята 18 декабря 2023.

Финансирование: Исследование частично было поддержано Программой содействия исследованиям для получения грантов на научные исследования Университета Рицумейкан. Приглашенный исследователь Нахла Хамуда имел финансовую поддержку в рамках полной стипендии [PR-216] Министерства высшего образования Арабской Республики Египет.

Права: © Х. Оцуки, Ш. Джонан, Т. Цудзии, Н. Хамуда, К. Амагазе (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Противоопухолевый препарат иринотекан метаболизируется с образованием SN-38. Последний повреждает слизистую оболочку кишечника и может вызывать тяжелую отсроченную диарею, что, как показывает клиническая практика, может стать причиной прекращения противоопухолевой терапии. Исследование ставило целью выявить патогенез кишечного воспаления, возникающего на фоне терапии иринотеканом. Также было изучено действие эхинакозида, который, согласно опубликованным данным, уменьшает апоптоз и воспаление, вызванное липополисахаридами. Иринотекан (75 мг/кг) вводили семинедельным самцам мышей BALB/c внутрибрюшинно один раз в день в течение четырех дней. При этом наблюдалось ежедневное снижение массы тела и отсутствие диареи. Некропсии проводили через 24 и 72 ч после введения последней дозы. Было обнаружено клеточное повреждение в тонком кишечнике, особенно выраженное в подвздошной кишке. Через 72 ч в подвздошной кишке наблюдалось значительное повышение активности миелопероксидазы. Одновременное с иринотеканом пероральное введение эхинакозида (500 и 1000 мг/кг) значительно предотвращало потерю веса и повреждение клеток в подвздошной кишке. Это указывает на участие кишечных бактерий в развитии воспаления, что коррелирует с ранее описанными случаями энтерита на фоне терапии флюороурацилилом (5-FU). Увеличение скорости деконъюгации бета-глюкуронидазой могло усилить повреждение тканей, вызванное непосредственно SN-38. Кроме того, было обнаружено, что иринотекан вызывает меньшее повреждение тканей толстой, нежели тонкой кишки, что, потенциально, объясняет клиническое отсутствие диареи. В заключение следует отметить, что одновременное применение эхинакозида на фоне терапии иринотеканом значительно подавляет выраженность кишечного воспаления, что говорит о пользе применения эхинакозида при энтеритах, вызванных приемом иринотекана.

Ключевые слова: иринотекан, противоопухолевые препараты, воспаление кишечника, эхинакозид, диарея

Introduction

Chemotherapeutic agents target rapidly dividing cells and thus damage the intestinal epithelial cells, causing gastrointestinal symptoms. Among these adverse effects, diarrhea is particularly problematic in clinical practice (Andreyev et al. 2014). Chemotherapy-induced diarrhea has been re-

ported to occur in 89% of patients treated with the FOLFIRI regimen and 50% of patients treated with the FOLFOX regimen for colorectal cancer (Keefe et al. 2014). If diarrhea occurs, reducing the dose or discontinuing chemotherapy is necessary, minimizing the likelihood of cancer remission. In addition, complications resulting from cancer- or chemotherapy-induced bowel injury increase the

medical financial burden and mortality (Boeing et al. 2020). Despite the prevalence and clinical significance of chemotherapy-induced bowel toxicity, the exact mechanism remains unclear and treatment options for patients are limited (Lalla et al. 2014).

Irinotecan (CPT 11) is a semisynthetic derivative of the natural alkaloid camptothecin used to treat colorectal cancer, and its pharmacological action is attributed to inhibiting DNA synthesis by topoisomerase I inhibition (Dancey, Eisenhauer 1996). Combining anticancer drugs with irinotecan significantly increases patient survival rates but causes intestinal mucositis with severe diarrhea (Boeing et al. 2020). Hepatic carboxylesterases primarily metabolize irinotecan to produce the active metabolite SN-38, which is subsequently metabolized by uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) to SN-38-glucuronide (SN-38G) (Iyer et al. 1998). SN-38G is secreted into the intestine and then reactivated to SN-38 by β -glucuronidase secreted by intestinal bacteria. Irinotecan-induced diarrhea is thought to occur when SN-38 damages the intestinal mucosal epithelial cells (Ribeiro et al. 2016). No standard treatment exists for this side effect. Therefore, there is an urgent need for preventive and therapeutic methods against irinotecan-induced enteritis.

Echinacoside (ECH) is the major component of phenylethanoid glycosides (PhG). More than 50% of ECH is present in extracts of Chinese juniper (*Cistanche deserticola*) (Cai et al. 2010). Additionally, it is a component of Echinacea, one of the best-selling herbal medicines in the West; it has long been used as an immunostimulant (Bauer 1998; Brevoort 1998). Echinacoside is a natural phenol, possessing various activities, including antioxidant (Zhang et al. 2017), anti-inflammatory (Wang et al. 2015), and antitumor (Dong et al. 2015) effects. Additionally, it has been reported to promote cell proliferation in mouse intestinal epithelial cells, improve cell viability by inhibiting cellular apoptosis (Jia et al. 2012), and inhibit lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammation in rat intestinal epithelial cells (Li et al. 2018), suggesting that it may be effective in treating gastrointestinal diseases. However, the effect of echinacoside on irinotecan-induced enteritis remains unknown.

In this study, we analyzed the pathogenesis of irinotecan-induced enteritis and created a pathological model of the disease in mice. In addition, we investigated the effects of echinacoside on irinotecan-induced enteritis.

Materials and methods

Animals

Six-week-old male BALB/c mice (Japan SLC, Shizuoka, Japan) were housed for one week under a 12-h light/dark cycle and used at seven weeks of age. All experiments were performed using five to six mice per group.

Drugs

Irinotecan hydrochloride (Sun Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan) was diluted in physiological saline. Echinacoside (provided by the Laboratory of Pharmacognosy, Kyoto Pharmaceutical University) was dissolved in sterile water. Irinotecan HCl and echinacoside were prepared immediately before use and administered intraperitoneally (ip) at 75 mg/kg and orally at 10 mL/kg body weight, respectively.

Preparation of irinotecan-induced enteritis

Mice were randomly divided into three experimental groups. The vehicle group received intraperitoneal injection of physiological saline, while the other two groups received intraperitoneally injection of 75 mg/kg irinotecan hydrochloride for 4 d and were necropsied 24 and 72 h after the last dose to remove the small and large intestines. Body weight and fecal changes were measured during the study period. Fecal matter was scored on a 5-point scale: 0, normal stool; 1, soft stool; 2, mild diarrhea; 3, severe diarrhea; and 4, watery diarrhea.

Preparation of irinotecan-induced enteritis treated by echinacoside

Mice were randomly divided into four experimental groups. The vehicle group received intraperitoneal injection of physiological saline once daily for 4 days and oral administration of sterile water once daily for 6 days. The control group received intraperitoneal injection of 75 mg/kg irinotecan hydrochloride once daily for 4 days, and oral administration of sterile water, once daily for 6 days. Two combination groups received intraperitoneal injection of 75 mg/kg irinotecan hydrochloride once daily for 4 days and oral administration of echinacoside at doses of 500 mg/kg and 1,000 mg/kg, respectively, once daily for 6 days. After 6 days, all mice were necropsied to remove the small and large intestines. Body weight and fecal changes were measured during the study period. Fecal matter was scored on a 5-point scale: 0, normal stool; 1, soft stool; 2, mild diarrhea; 3, severe diarrhea; and 4, watery diarrhea.

Hematoxylin and Eosin staining

The mice were euthanized using carbon dioxide or cervical dislocation, and their intestines were removed and washed with saline. The intestine was incised along the opposite side of the mesentery and fixed overnight in 10% formalin. After the intestine was dehydrated with a tissue dehydration solution (Nacalai Tesque Co., Ltd., Kyoto, Japan), xylene (Nacalai Tesque Co., Ltd.) was used as an intermediate agent to replace alcohol in the tissue, and paraffin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) was permeated into the tissue. Prepared paraffin blocks were thinly sliced at 4 µm thickness using a microtome (LEICA RM2245). Hematoxylin and eosin staining (hematoxylin: Sigma-Aldrich, 0.5% eosin Y ethanol solution: Fujifilm Wako Pure Chemicals Corporation, Osaka, Japan) was performed; the whole intestine was observed under an optical microscope (Olympus CX43) to measure villus length and the number of glandular fossae in the ileal region.

Measurement of meloxygenase (MPO) activity

Excised small and large intestines were washed with ice-cold saline. Tissues were homogenized in 0.5% HTAB extraction buffer (hexadecyltrimethylammonium bromide, FUJIFILM Wako Pure Chemicals), frozen and thawed three times, and centrifuged at 20 °C, 3,000 rpm for 10 min. Ninety-six-well plate was filled with the supernatant, phosphate buffer (pH 6, 10 mM), and hydrogen peroxide/o-dianisidine reaction solution (0.3% hydrogen peroxide (Santoku Chemical Industry Co., Ltd., Tokyo, Japan). O-dianisidine (Sigma-Aldrich) = 1:200) (20 mM) was added immediately and incubated in a microplate reader (Corona SH-9500Lab) to measure the change in absorbance at a wavelength of 450 nm. The amount of protein in the samples was determined using the Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). MPO levels were calculated using the following formula:

$$\text{MPO activity (nmol H}_2\text{O}_2\text{/min/mg protein)} = (\text{OD/min})/(\text{OD min H}_2\text{O}_2 \times \text{mg protein})$$

Immunohistochemical staining

The excised small intestine was washed with ice-cold saline. The intestine was incised along the opposite side of the intestinal mesentery and fixed overnight in 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (Nacalai Tesque). The water in the tissue was replaced with 10%, 20%, or 30% sucrose and embedded in an Optimal Cutting Temperature Compound (Sakura Finetek Japan Co., Ltd.). Frozen sections were prepared by thin sectioning at 15 µm thickness

using a cryostat (Leica CM1860). Histological localization of apoptotic cells was detected by the TUNEL method (TdT-mediated dUTP nick end labeling) using the *in situ* Apoptosis Detection Kit (Takara, Shiga, Japan) and observed under a fluorescence microscope.

Statistical analysis

All data are represented as means ± standard error of 4–6 animals per group. Statistical significance was determined using the Student's t-test and was considered significant when the p-value was < 0.05.

Results

Irinotecan-induced enterocolitis model

Body weight and fecal changes

Administration of irinotecan to mice decreased body weight over time, with a significant reduction beginning on day 1. Twenty-four hours after the end of day four of irinotecan administration, the body weight was 93.3 ± 0.9% of the pre-dose level, and at 72 h, the body weight was 83.5 ± 2.1% (Fig. 1A).

No diarrhea was observed during irinotecan administration or 24 h after the last dose. Watery diarrhea was observed in 1 of 6 mice after 48 h of the last dose, with a mean value of 0.7 ± 0.7 at 72 h (Fig. 1B).

Histological study (small intestine)

In the ileum, the length of the villi in the vehicle group was 172.4 ± 10.7 µm. The villus length at 24 h after the last irinotecan administration was 182.9 ± 7.2 µm, showing no significant difference compared to that in the vehicle group. In contrast, villus length at 72 h after the last irinotecan administration was 107.6 ± 15.2 µm, which was significantly shorter than that of the vehicle group and the irinotecan group at 24 h after the last irinotecan administration (Figs. 2A, 2B).

The number of glandular foci in 1 mm of the ileal region in the vehicle region was 13.4 ± 0.6 crypts/mm. The number of crypts per mm 24 h after the last irinotecan administration was 7.8 ± 1.4 crypts/mm, significantly lower than that in the vehicle group. The number of crypts/mm at 72 h after the last dose was 4.2 ± 1.6 crypts/mm, even lower than that at 24 h after the last dose (Fig. 2C).

No significant damage was observed in the duodenum or jejunum in the whole small intestine 72 h after the last irinotecan administration. In contrast, cellular damage was observed in the ileum, including reduction of the glandular foci, vacuolation, and enlargement of the cells (Fig. 2D).

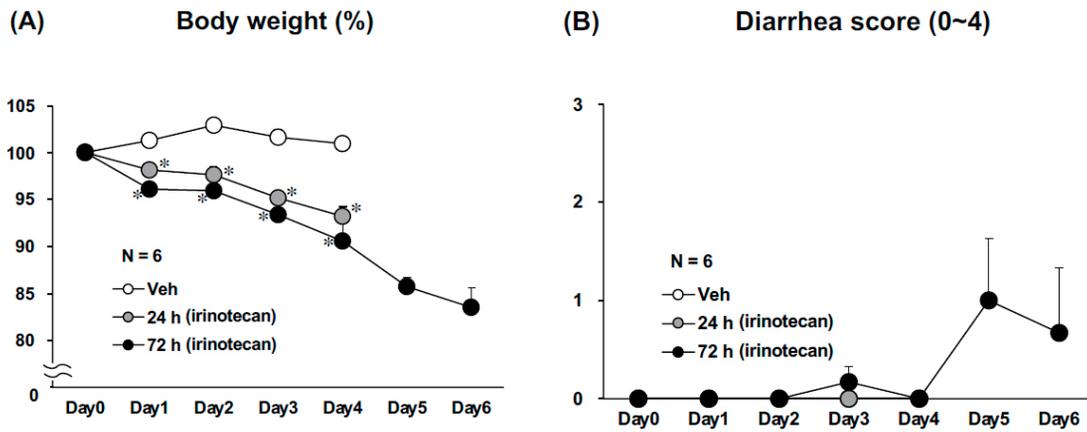


Fig. 1. Changes in body weight and diarrhea score during irinotecan treatment. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for four days (days 0–3). Body weight was measured daily (A), while diarrhea was scored daily using a 5-point scale (0–4) as described in Materials and Methods (B). Data are presented as mean \pm SEM: * — $p < 0.05$ from vehicle (not treated with irinotecan, $n = 6$)

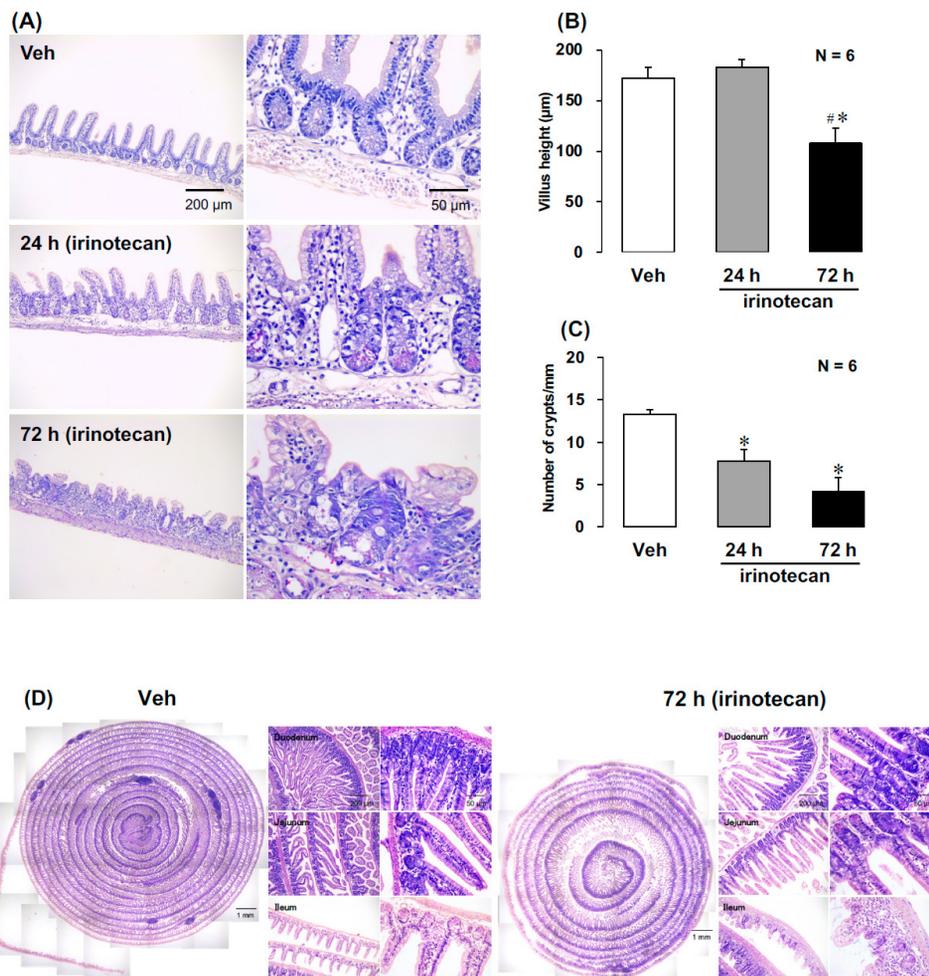


Fig. 2. Histopathological analysis of mice small intestines. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for 4 d (days 0–3). Ileum tissues were collected 24 h (day 4) or 72 h (day 6) after the last dose of irinotecan. Microscopical observations by H&E staining are shown in (A) at 100 \times (left panels) and 400 \times (right panels). The height from the top of the villus-crypt junction (B), and the number of crypts per mm (C) were measured under light microscopy. Whole small intestine tissues collected on day 6 (shown in (D)) were stained and imaged at 40 \times (left panels), 100 \times (middle panels), and 400 \times (right panels). Data are represented as mean \pm SEM: * — $p < 0.05$ from vehicle (not treated with irinotecan, $n = 6$)

Histological studies (large intestine)

In the large intestine, no obvious damage was observed in the tissue 72 h after the last irinotecan administration in the upper or lower colon, compared to that in the vehicle group (Figs. 3A, 3B). In contrast, crypt length increased in the lower colon (Fig. 3A).

Changes in MPO activity

MPO activity in the vehicle group in the ileal region was 83.0 ± 7.3 nmol H_2O_2 /min/mg protein. The MPO activity at 24 h after the last irinotecan administration was 123.9 ± 16.7 nmol H_2O_2 /min/mg protein, significantly higher compared to that in the vehicle group. The MPO activity at 72 h after the last dose was 140.9 ± 24.4 nmol H_2O_2 /min/mg

protein, which was even higher than that at 24 h after the last dose (Fig. 4A). MPO activity in the vehicle group in the upper colon was 35.3 ± 4.3 nmol H_2O_2 /min/mg protein. The MPO activity 24 h after the last irinotecan administration was 33.7 ± 3.7 nmol H_2O_2 /min/mg protein, showing no significant difference compared to that in the vehicle group. In contrast, the MPO activity at 72 h after the last dose was 59.1 ± 8.0 nmol H_2O_2 /min/mg protein, which was significantly higher compared to that in the vehicle group and the group 24 h after the last dose (Fig. 4B).

MPO activity in the vehicle group in the lower colon was 29.1 ± 1.3 nmol H_2O_2 /min/mg protein. The MPO activity 24 h after the last irinotecan administration was 31.9 ± 6.3 nmol H_2O_2 /min/mg

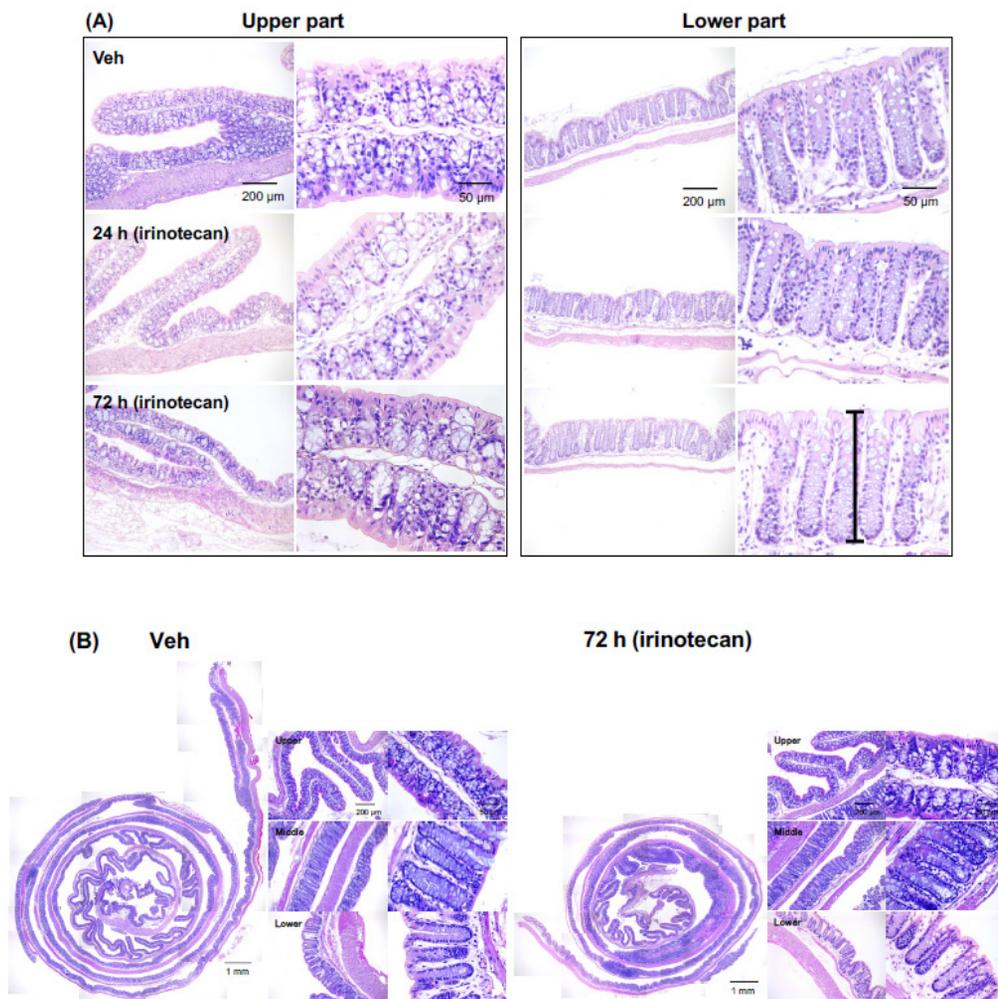


Fig. 3. Histopathological analysis of mice large intestines. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for 4 d (days 0–3). Colon tissues were collected 24 h (day 4) or 72 h (day 6) after the last dose of irinotecan. Microscopical observations by H&E staining are shown in (A) at 100× (left panels) and 400× (right panels). Whole large intestine tissues collected on day 6 (shown in (B)) were stained and imaged at 40× (left panels), 100× (middle panels), and 400× (right panels). Data are represented as mean ± SEM:

* — p < 0.05 from vehicle (not treated with irinotecan, n = 6)

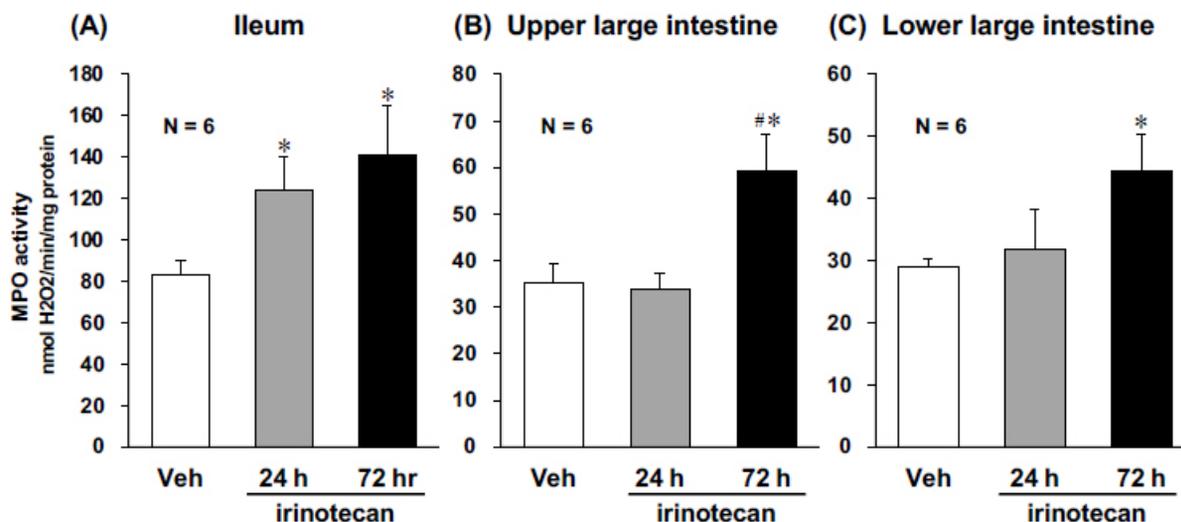


Fig. 4. MPO activity in the mice small and large intestines with or without irinotecan. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for 4 d (days 0–3). Small and large intestinal tissues were collected 24 h (day 4) or 72 h (day 6) after the last dose of irinotecan. MPO activity in the ileum (A), upper large intestine (B), and lower large intestine (C) was determined using o-dianisidine. Data are represented as mean \pm SEM: * — $p < 0.05$ from vehicle (not treated with irinotecan, $n = 6$); #* — $p < 0.05$ from animals killed 24 h after the last dose (treated with irinotecan, $n = 6$)

protein, showing an increasing trend, although there was no statistically significant difference compared to that in the vehicle group. The MPO activity at 72 h after the final administration was 44.6 ± 5.8 nmol H_2O_2 /min/mg protein, significantly higher compared to that in the vehicle group (Fig. 4C).

Effect of echinacoside on irinotecan-induced enterocolitis

Body weight and fecal changes

Body weight decreased daily with irinotecan administration in the control group, with a significant decrease compared to that in the vehicle group beginning on day 4 (Fig. 5A). At 72 h after the last irinotecan dose, body weight was $89.4 \pm 2.9\%$ of the pre-dose level. The concomitant administration of 500 mg/kg echinacoside prevented irinotecan-induced weight loss. Although significant weight loss was observed 24 h after the last dose of irinotecan compared to that in the vehicle group, a recovery trend was observed after 48 h. At 72 h after the last irinotecan administration, the body weight of mice in the 500 mg/kg echinacoside group was $98.6 \pm 1.9\%$ of the pre-dose level. The concomitant administration of 1,000 mg/kg echinacoside resulted in a weight loss similar to that in the control group up to day 4 of treatment, and the weight loss was suppressed 24 h after the last dose of irinotecan. In the echi-

nacoside 1,000 mg/kg combination group, body weight 72 h after the last dose of irinotecan was $93.6 \pm 2.8\%$ of the pre-dose level. No delayed diarrhea was observed during this period (Fig. 5B).

Histological study (small intestine)

In the ileum, the length of the villi in the vehicle group was 235.3 ± 10.8 μ m. The villus length at 72 h after the last irinotecan administration in the control group was 168.0 ± 11.3 μ m, significantly shorter than that in the vehicle group. In the echinacoside 500 mg/kg and 1,000 mg/kg combination groups, the shortening of villus length was significantly suppressed, with villus lengths of 250.8 ± 22.0 and 225 ± 8.1 μ m, respectively (Fig. 6B).

The number of glandular foci in 1 mm in the vehicle group was 14.3 ± 1.2 crypts/mm. In the control group, the number of glands was 10.0 ± 0.9 crypts/mm at 72 h after the last dose of irinotecan, which is significantly lower than that in the vehicle group. The combined echinacoside 500 mg/kg and 1,000 mg/kg groups showed a tendency to suppress the irinotecan-induced decrease in glandular foci counts, which were 13.4 ± 1.3 and 11.0 ± 0.7 crypts/mm, respectively (Fig. 6C).

Cytotoxic effects, such as cell vacuolation and hypertrophy, were observed more frequently in the control group and less frequently in the echinacoside combination group (Fig. 6A).

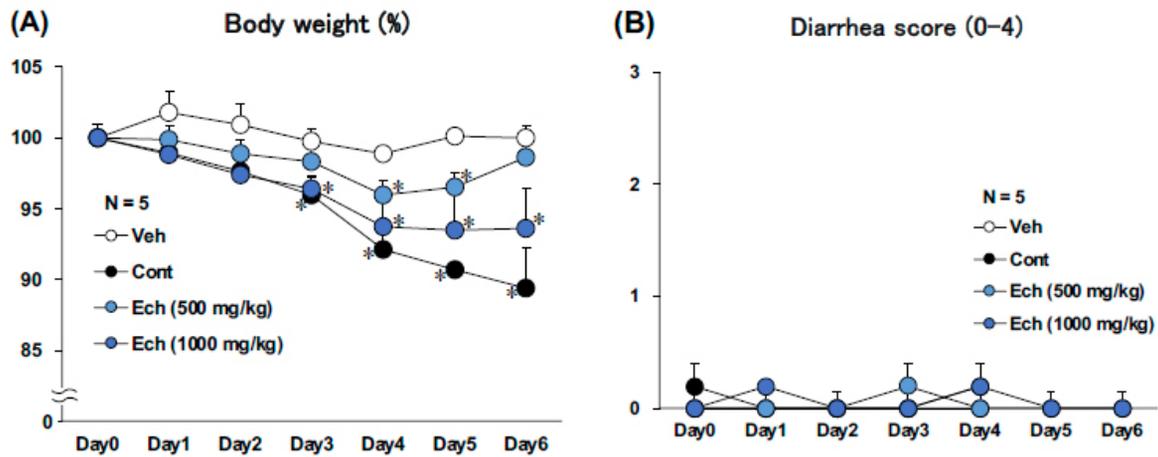


Fig. 5. Effect of echinacoside on changes in body weight and diarrhea during irinotecan treatment. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for 4 d (days 0–3). Echinacoside at 500 and 1,000 mg/kg (n = 5) was co-administered once daily for 6 d (days 0–5). Body weight was measured daily (A), while diarrhea was scored daily using a 5-point scale (0–4) as described in Materials and Methods (B). Data are represented as mean ± SEM: * — p < 0.05 from vehicle (not treated with irinotecan, n = 5)

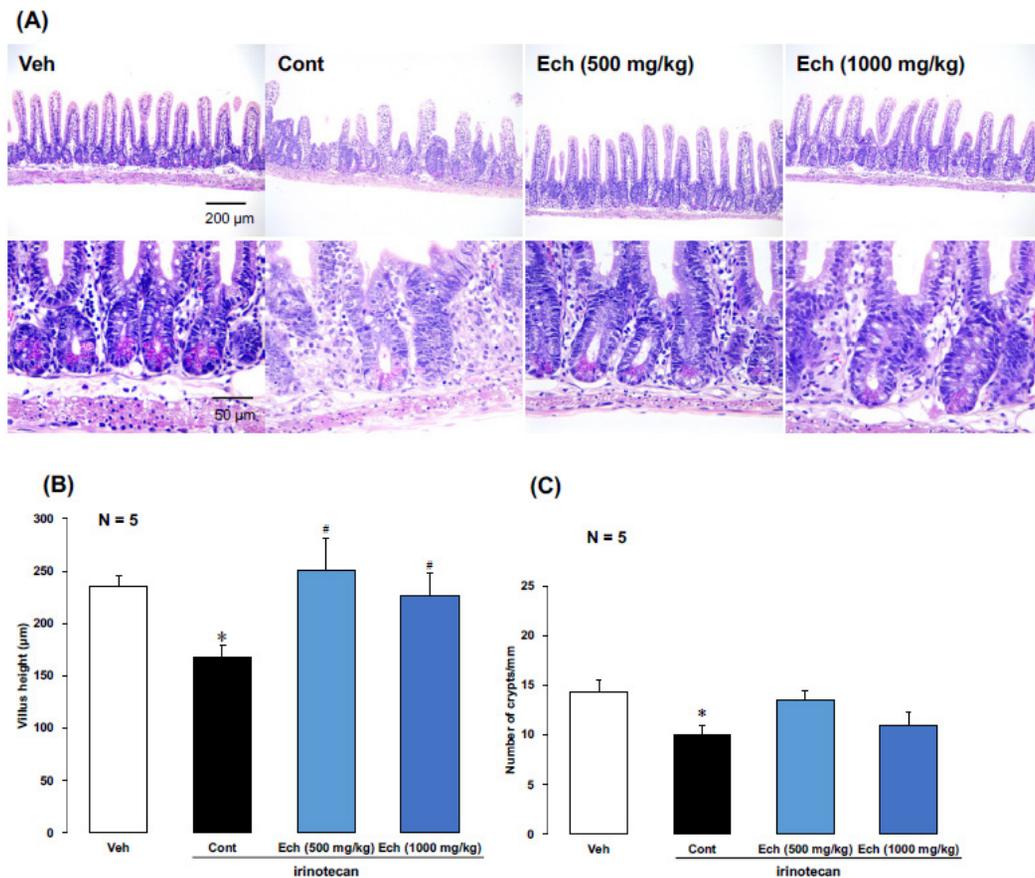


Fig. 6. Effect of echinacoside on histopathological changes in mice small intestines. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for 4 d (days 0–3). Echinacoside at 500 and 1,000 mg/kg (n = 5) was co-administered once daily for 6 d (days 0–5). Microscopical observations by H&E staining are shown in (A) at 100× (upper panels) and 400× (lower panels). The height from the top of the villus-crypt junction (B), and the number of crypts per mm (C) were measured under light microscopy. Data are represented as mean ± SEM: * — p < 0.05 from vehicle (not treated with irinotecan, n = 5); # — p < 0.05 versus animals killed 24 h after the last dose (treated with irinotecan n = 5)

Immunohistochemistry (TUNEL-method)

In the ileal region, the number of TUNEL-positive cells in the vehicle group was 1.3 ± 0.1 counts/ 0.01 mm^2 . In the control group, the number of TUNEL-positive cells at 72 h after the last irinotecan administration was significantly higher than that in the vehicle group, 3.6 ± 0.5 counts/ 0.01 mm^2 . The number of TUNEL-positive cells in the echinacoside 500 mg/kg combination group was significantly suppressed compared to that in the control group at 1.5 ± 0.1 counts/ 0.01 mm^2 at 72 h after the last dose of irinotecan. The number of apoptotic cells in the echinacoside 1,000 mg/kg group was 1.7 ± 0.1 counts/ 0.01 mm^2 at 72 h after the last dose of irinotecan, which was significantly lower than that in the echinacoside 500 mg/kg group (Fig. 7).

Discussion

The administration of irinotecan to mice has been reported to induce significant weight loss and diarrhea (Lian et al. 2017). In this study, irinotecan

administration in mice resulted in a daily decrease in body weight. In contrast, delayed diarrhea was observed in approximately 20% of mice after the last 48 h of irinotecan administration. Delayed diarrhea induced by irinotecan is supposed to be caused by SN-38-induced intestinal mucositis.

In this study, MPO activity in the ileal region significantly increased 24 h after the last administration of irinotecan and further increased at 72 h. The result suggests that irinotecan-induced small-intestine inflammation is exacerbated over time after the completion of irinotecan administration. In the large intestine, neither upper nor lower MPO activity increased significantly at 24 h after the last irinotecan administration, but increased significantly at 72 h. This suggests that in irinotecan-induced intestinal mucosal damage, inflammation is delayed in both the small and large intestines. The small intestine undergoes inflammation at an earlier stage than the large intestine.

In the ileal portion of the small intestine, no shortening of the villus length was observed

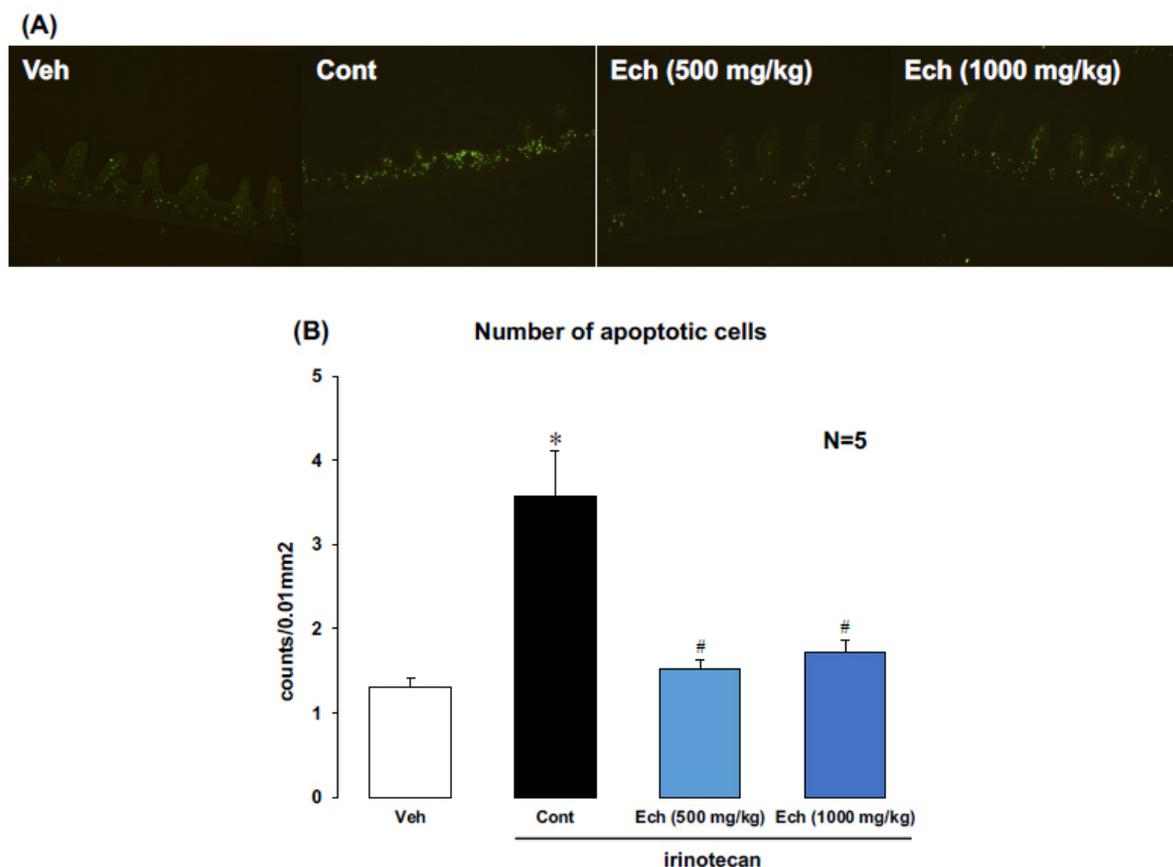


Fig. 7. Effect of echinacoside on mice small intestine tunnel-positive cells. Irinotecan (75 mg/kg) was injected i. p. once daily for 4 d (days 0–3). Echinacoside at 500 and 1,000 mg/kg ($n = 5$) was co-administered once daily for 6 d (days 0–5). Apoptosis in intestinal crypts was assessed at 72 h (day 6) after the last dose of irinotecan using the TUNEL assay (A, 100 \times) and quantified under a light microscope (B). Data are represented as mean \pm SEM: * — $p < 0.05$ from vehicle (not treated with irinotecan, $n = 5$); # — $p < 0.05$ from animals killed 24 h after the last dose (treated with irinotecan, $n = 5$)

24 h after the last administration of irinotecan; however, at 72 h after the last administration, the villus length significantly shortened. In addition, the number of glandular foci significantly reduced 24 h after the last irinotecan administration compared with that in the vehicle group, and the number of glandular foci further reduced 72 h after the last irinotecan administration. These findings suggest that both inflammation and cellular damage occur in intestinal mucosal structures in a delayed manner. This study indicates that intestinal mucosal damage worsens slowly from the end of irinotecan administration and that enteritis occurs more slowly in the large intestine than in the small intestine, suggesting that a longer rest period after the end of irinotecan administration may bring us closer to the pathophysiology of diarrhea.

The lower part of the small intestine is more severely affected than the entire small intestine. This is because the lower part of the small intestine is more susceptible to the effects of intestinal bacteria that are abundant in the cecum and large intestine. Anticancer treatment with 5-fluorouracil shows that enteritis mainly occurs in the ileum, which contains more intestinal bacteria (Andrade et al. 2023; Jonan et al. 2022). In this study, the damage was more pronounced in the ileal region because of the same effect of the intestinal bacteria. Antibiotic administration markedly improves irinotecan-induced diarrhea (Takasuna et al. 1996). Reactivation of SN-38G to SN-38 by β -glucuronidase-positive Enterobacteriaceae (e. g., *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. and *Clostridium* spp.) is an important factor in causing intestinal mucositis (Roberts et al. 2013; Sezer et al. 2009; Stringer et al. 2008; Takasuna et al. 1996). This suggests that SN-38G is particularly susceptible to conversion into SN-38 in the lower part of the small intestine, where there is a high concentration of intestinal bacteria, leading to increased cellular damage of the intestinal mucosa.

The cytotoxicity was less severe in the large intestine than in the small intestine. One possible reason may be that the sensitivity to SN-38 is weaker in the colon than in the small intestine. Bcl-2, an anti-apoptotic protein, is strongly expressed in the crypts of the large intestine, whereas it is weakly expressed in the crypts of the small intestine. Bax, an apoptotic protein, is strongly expressed in the crypts of the small intestine, while it is scarcely expressed in the crypts of the colon (Bowen et al. 2006). In addition, pharmacological studies have shown differences in sensitivity to apoptotic stimuli in the small and large intestines, with apoptosis observed more frequently in the small intestine than in the large intestine (Gauthier et al. 2001a;

2001b). The greater sensitivity of crypt cells in the small intestine to apoptosis than that of crypt cells in the colon suggests that the same may be true for irinotecan and SN-38.

SN-38 is reabsorbed in the small intestine by enterohepatic circulation, resulting in less SN-38 exposure in the colon than in the small intestine. Irinotecan and SN-38 have lactone and carboxylate forms, and their interconversion is reversible and driven by pH (Fassberg, Stella 1992), leaning toward the lactone form at low pH and the carboxylate form at high pH. The lactone form is taken up significantly faster than the carboxylate form in cells of the intestinal tract, with the uptake rate increasing with decreasing pH, as does the cytotoxicity (Kobayashi et al. 1999). The effect of the physiological pH of the intestinal lumen on the initial uptake rate of CPT-11 and SN-38 (6.2–8.0) is decreased by approximately 65% at pH 6.8 or higher. The fact that the pH of the small intestine is approximately 6.8 and that of the large intestine is approximately 7.3 (Ringel-Kulka et al. 2015) suggests that the higher pH in the large intestine compared to the small intestine may have weakened the toxicity and reduced the degree of damage.

Concomitant administration of 500 mg/kg echinacoside suppressed irinotecan-induced weight loss. Although significant weight loss was observed 24 h after the last dose of irinotecan compared to that in the vehicle group, a recovery trend was observed after 48 h. In the combination treatment with 1,000 mg/kg echinacoside, body weight loss was similar to that in the control group up to the fourth day of treatment and was suppressed 24 h after the last dose of irinotecan. Thus, echinacoside suppresses weight loss, a side effect of irinotecan, and accelerates recovery.

Irinotecan-induced intestinal injury is characterized by increased apoptosis of the crypts and the loss of villi (Bastos et al. 2016). In this study, irinotecan administration to mice resulted in a significant shortening of the villus length and a significant reduction of the glandular fossae in the ileal region. The combination treatment with 500 mg/kg and 1,000 mg/kg echinacoside significantly suppressed villus shortening. However, it did not significantly reduce the number of glandular foci compared to that in the control group. Cell damage such as vacuolation and hypertrophy, frequently observed in the control group, were less frequent in the echinacoside combination groups. In addition, combination treatment with 500 and 1,000 mg/kg echinacoside significantly suppressed the number of apoptotic cells, which was significantly higher in the control group. These findings suggest that echinacoside may be effective against irinotecan-induced enteritis.

In addition, the body weight, chorionic villus length, number of glandular foci, and number of apoptotic cells showed fewer pathological changes induced by irinotecan at 500 mg/kg than at 1,000 mg/kg of echinacoside, indicating that an appropriately selected dosage may be effective in preventing the adverse effects of irinotecan on the gastrointestinal tract. This indicates that echinacoside is useful in preventing the adverse gastrointestinal effects of irinotecan at appropriate doses.

Conflict of Interest

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

Ethics Approval

All procedures involving animals were approved by the Committees for Animal Research of the

Ritsumeikan University Institutional Animal Care and Use Committee.

Author Contributions

- a. Hikaru Otsuki — conducted experiments, contributed to the interpretation of the results, and drafted the original manuscript;
- b. Shizuka Jonan — conducted experiments, contributed to the interpretation of the results, drafted the original manuscript, reviewed the manuscript draft, and critically revised its intellectual content;
- c. Taisei Tsujii — conducted experiments;
- d. Nahla Hamouda — conceived the study's idea, reviewed the manuscript draft, and critically revised its intellectual content;
- e. Kikuko Amagase — conceived the study's idea, supervised its conduct, reviewed the manuscript draft, and critically revised its intellectual content.

References

- Andrade, M. E. R., Trindade, L. M., Leocádio, P. C. L. et al. (2023) Association of fructo-oligosaccharides and arginine improves severity of mucositis and modulate the intestinal microbiota. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, vol. 15, no. 2, pp. 424–440. <https://www.doi.org/10.1007/s12602-022-10032-8> (In English)
- Andreyev, J., Ross, P., Donnellan, C. et al. (2014) Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncology*, vol. 15, no. 10, pp. e447–e460. [https://www.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70006-3](https://www.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70006-3) (In English)
- Bastos, R. W., Pedrosa, S. H., Vieira, A. T. et al. (2016) *Saccharomyces cerevisiae* UFMG A-905 treatment reduces intestinal damage in a murine model of irinotecan-induced mucositis. *Beneficial Microbes*, vol. 7, no. 4, pp. 549–557. <https://www.doi.org/10.3920/BM2015.0190> (In English)
- Bauer, R. (1998) Echinacea: Biological effects and active principles. In: L. D. Lawson, R. Bauer (eds.). *Phytomedicines of Europe: Chemistry and Biological Activity*. Washington: American Chemical Society Publ., pp. 140–157. (In English)
- Boeing, T., de Souza, P., Specia, S. et al. (2020) Luteolin prevents irinotecan-induced intestinal mucositis in mice through antioxidant and anti-inflammatory properties. *British Journal of Pharmacology*, vol. 177, no. 10, pp. 2393–2408. <https://www.doi.org/10.1111/bph.14987> (In English)
- Bowen, J. M., Gibson, R. J., Cummins, A. G. et al. (2006) Intestinal mucositis: The role of the Bcl-2 family, p53 and caspases in chemotherapy-induced damage. *Support Care in Cancer*, vol. 14, no. 7, pp. 713–731. <https://www.doi.org/10.1007/s00520-005-0004-7> (In English)
- Brevoort, P. (1998) The booming U.S. botanical market: A new overview. *HerbalGram*, vol. 44, pp. 33–46. (In English)
- Cai, R.-L., Yang, M.-H., Shi, Y. et al. (2010) Antifatigue activity of phenylethanoid-rich extract from *Cistanche deserticola*. *Phytotherapy Research*, vol. 24, no. 2, pp. 313–315. <https://www.doi.org/10.1002/ptr.2927> (In English)
- Dancey, J., Eisenhauer, E. A. (1996) Current perspectives on camptothecins in cancer treatment. *British Journal of Cancer*, vol. 74, no. 3, pp. 327–338. <https://www.doi.org/10.1038/bjc.1996.362> (In English)
- Dong, L., Wang, H., Niu, J. et al. (2015) Echinacoside induces apoptotic cancer cell death by inhibiting the nucleotide pool sanitizing enzyme MTH1. *Oncotargets and Therapy*, vol. 8, pp. 3649–3664. <https://www.doi.org/10.2147/OTT.S94513> (In English)
- Fassberg, J., Stella, V. J. (1992) A kinetic and mechanistic study of the hydrolysis of camptothecin and some analogues. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 81, no. 7, pp. 676–684. <https://www.doi.org/10.1002/jps.2600810718> (In English)
- Gauthier, R., Harnois, C., Drolet, J. F. et al. (2001a) Human intestinal epithelial cell survival: Differentiation state-specific control mechanisms. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, vol. 280, no. 6, pp. C1540–C1554. PMID: [11350749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11350749/) (In English)

- Gauthier, R., Laprise, P., Cardin, É. et al. (2001b) Differential sensitivity to apoptosis between the human small and large intestinal mucosae: Linkage with segment-specific regulation of Bcl-2 homologs and involvement of signaling pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 82, no. 2, pp. 339–355. <https://www.doi.org/10.1002/jcb.1172> (In English)
- Iyer, L., King, C. D., Whittington, P. F. et al. (1998) Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101, no. 4, pp. 847–854. <https://www.doi.org/10.1172/JCI1915> (In English)
- Jia, Y., Guan, Q., Guo, Y., Du, C. (2012) Echinacoside stimulates cell proliferation and prevents cell apoptosis in intestinal epithelial MODE-K cells by up-regulation of transforming growth factor- β 1 expression. *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 118, no. 1, pp. 99–108. <https://www.doi.org/10.1254/jphs.11186FP> (In English)
- Jonan, S., Hamouda, N., Fujiwara, A. et al. (2022) Alleviative effects of glutamate against chemotherapeutic agent-induced intestinal mucositis. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 73, no. 4, pp. 539–546. <https://www.doi.org/10.26402/jpp.2022.4.07> (In English)
- Keefe, D. M., Elting, L. S., Nguyen, H. T. et al. (2014) Risk and outcomes of chemotherapy-induced diarrhea (CID) among patients with colorectal cancer receiving multi-cycle chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 74, no. 4, pp. 675–680. <https://www.doi.org/10.1007/s00280-014-2526-5> (In English)
- Kobayashi, K., Bouscarel, B., Matsuzaki, Y. et al. (1999) pH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *International Journal of Cancer*, vol. 83, no. 4, pp. 491–496. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19991112\)83:4%3C491::aid-ijc10%3E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19991112)83:4%3C491::aid-ijc10%3E3.0.co;2-m) (In English)
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A. et al. (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, vol. 120, no. 10, pp. 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592> (In English)
- Li, L., Wan, G., Han, B. et al. (2018) Echinacoside alleviated LPS-induced cell apoptosis and inflammation in rat intestine epithelial cells by inhibiting the mTOR/STAT3 pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 104, pp. 622–628. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.072> (In English)
- Lian, Q., Xu, J., Yan, S. et al. (2017) Chemotherapy-induced intestinal inflammatory responses are mediated by exosome secretion of double-strand DNA via AIM2 inflammasome activation. *Cell Research*, vol. 27, no. 6, pp. 784–800. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.54> (In English)
- Ribeiro, R. A., Wanderley, C. W. S., Wong, D. V. T. et al. (2016) Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: Insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 78, no. 5, pp. 881–893. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3139-y> (In English)
- Ringel-Kulka, T., Choi, C. H., Temas, D. et al. (2015) Altered colonic bacterial fermentation as a potential pathophysiological factor in irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, vol. 110, no. 9, pp. 1339–1346. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.220> (In English)
- Roberts, A. B., Wallace, B. D., Venkatesh, M. K. et al. (2013) Molecular insights into microbial β -glucuronidase inhibition to abrogate CPT-11 toxicity. *Molecular Pharmacology*, vol. 84, no. 2, pp. 208–217. <https://doi.org/10.1124/mol.113.085852> (In English)
- Sezer, A., Usta, U., Cicin, I. (2009) The effect of *Saccharomyces boulardii* on reducing irinotecan-induced intestinal mucositis and diarrhea. *Medical Oncology*, vol. 26, no. 3, pp. 350–357. <https://doi.org/10.1007/s12032-008-9128-1> (In English)
- Stringer, A. M., Gibson, R. J., Logan, R. M. et al. (2008) Faecal microflora and beta-glucuronidase expression are altered in an irinotecan-induced diarrhea model in rats. *Cancer Biology & Therapy*, vol. 7, no. 12, pp. 1919–1925. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.12.6940> (In English)
- Takasuna, K., Hagiwara, T., Hirohashi, M. et al. (1996) Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Research*, vol. 56, no. 16, pp. 3752–3757. PMID: 8706020 (In English)
- Wang, Y.-H., Xuan, Z.-H., Tian, S. et al. (2015) Echinacoside protects against 6-hydroxydopamine-induced mitochondrial dysfunction and inflammatory responses in PC12 cells via reducing ROS production. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2015, article 189239. <https://doi.org/10.1155/2015/189239> (In English)
- Zhang, D., Lu, C., Yu, Z. et al. (2017) Echinacoside alleviates UVB irradiation-mediated skin damage via inhibition of oxidative stress, DNA damage, and apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, article 6851464. <https://doi.org/10.1155/2017/6851464> (In English)



УДК 159.9

EDN EXOFUS

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-441-449>

Филогенетические и психологические аспекты классификации жестов при умышленном сокрытии информации (обмане)

Е. В. Гончаренко¹, С. Б. Тайсаева², С. Н. Аргун^{✉3}, З. Я. Миквабия³,
О. А. Мурзова⁴, А. А. Джокуа³

¹ Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой,
414011, Россия, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6

² Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова,
115054, Россия, г. Москва, Стремянный пер., д. 36

³ Институт экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии,
384900, Абхазия, г. Сухум, гора Трапезия, а/я 66

⁴ Астраханский государственный медицинский университет,
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Сведения об авторах

Елена Вячеславовна Гончаренко, SPIN-код: [9111-8130](#), ORCID: [0000-0002-6410-4170](#), e-mail: lanovaya.s@mail.ru

Светлана Борисовна Тайсаева, SPIN-код: [6559-6976](#), Scopus AuthorID: [57804259400](#), ResearcherID: [AGL-7920-2022](#), ORCID: [0000-0002-6947-8606](#), e-mail: taisaeva@mail.ru

София Нодаровна Аргун, ORCID: [0009-0007-7885-7580](#), e-mail: argun_sofiya@mail.ru

Зураб Ясонович Миквабия, ORCID: [0000-0002-0729-6516](#), e-mail: primat.ana@mail.ru

Ольга Анатольевна Мурзова, SPIN-код: [1406-6952](#), ORCID: [0000-0003-0252-8872](#), e-mail: olgamurzova@mail.ru

Анна Арсеновна Джокуа, ORCID: [0009-0008-3163-7350](#), e-mail: primat.ana@mail.ru

Для цитирования: Гончаренко, Е. В., Тайсаева, С. Б., Аргун, С. Н., Миквабия, З. Я., Мурзова, О. А., Джокуа, А. А. (2023) Филогенетические и психологические аспекты классификации жестов при умышленном сокрытии информации (обмане). *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 441–449. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-441-449>
EDN EXOFUS

Получена 9 ноября 2023; прошла рецензирование 19 декабря 2023; принята 20 декабря 2023.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © Е. В. Гончаренко, С. Б. Тайсаева, С. Н. Аргун, З. Я. Миквабия, О. А. Мурзова, А. А. Джокуа (2023).

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

Аннотация. В статье представлена полная авторская классификация жестов при умышленном сокрытии информации (обмане). Пантомимика человека во время страха разоблачения (стресса) рассматривается с точки зрения приматологического, этологического и психологического подходов. Адаптивные жесты классификации относятся к невербальному проявлению поведенческих стратегий инстинкта самосохранения при угрозе. Ресурсные жесты появляются под воздействием стрессора и вызванного им защитного механизма психики — регресса. В стрессовом состоянии причастные лица невербально демонстрируют переадресованную детскую привязанность к матери. Авторский коллектив провел сравнительный анализ пантомимики 40 людей и 60 макак и павианов с целью выявления природы и филогенеза жестикуляции. Полученные данные показали, что в ответ на угрозу обезьяны и респонденты продуцировали гомологичные движения бегства и закрытия. Ресурсная жестикуляция базируется на филогенетических автоматизмах привязанности (груминге, тактильном контакте, рефлексе цепляния) детеныша обезьяны к самке. Филогенетической основой транс-жестов является функциональная расположенность к трансу у антропоидов, приматов и *Homo sapiens*. Классификация может применяться в детекции лжи, нановерификации противоправного поведения и терроризма с использованием искусственного интеллекта, психодиагностике.

Ключевые слова: обман, жесты, этология, приматы, классификация невербального поведения, детекция лжи

Deliberate concealment of information: Phylogenetic and psychological aspects of the classification of gestures

E. V. Goncharenko¹, S. B. Taisaeva², S. N. Argun^{✉3}, Z. Ya. Mikvabiya³,
O. A. Murzova⁴, A. A. Jokua³

¹ Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, 6 Medikov Str., Astrakhan 414011, Russia

² Plekhanov Russian University of Economics, 36 Stremyanny Lane, Moscow 115054, Russia

³ Institute of Experimental Pathology and Therapy of the Academy of Sciences of Abkhazia,
PO Box 66, Mount Trapezia, Sukhum 384900, Abkhazia

⁴ Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia

Authors

Elena V. Goncharenko, SPIN: 9111-8130, ORCID: 0000-0002-6410-4170, e-mail: lanovaya.s@mail.ru

Svetlana B. Taisaeva, SPIN: 6559-6976, Scopus AuthorID: 57804259400, ResearcherID: AGL-7920-2022, ORCID: 0000-0002-6947-8606, e-mail: taisaeva@mail.ru

Sofia N. Argun, ORCID: 0009-0007-7885-7580, e-mail: argun_sofiya@mail.ru

Zurab Ya. Mikvabiya, ORCID: 0000-0002-0729-6516, e-mail: primat.ana@mail.ru

Olga A. Murzova, SPIN: 1406-6952, ORCID: 0000-0003-0252-8872, e-mail: olgamurzova@mail.ru

Anna A. Jokua, ORCID: 0009-0008-3163-7350, e-mail: primat.ana@mail.ru

For citation: Goncharenko, E. V., Taisaeva, S. B., Argun, S. N., Mikvabiya, Z. Ya., Murzova, O. A., Jokua, A. A. (2023) Deliberate concealment of information: Phylogenetic and psychological aspects of the classification of gestures. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 441–449. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-441-449> EDN EXOFUS

Received 9 November 2023; reviewed 19 December 2023; accepted 20 December 2023.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © E. V. Goncharenko, S. B. Taisaeva, S. N. Argun, Z. Ya. Mikvabiya, O. A. Murzova, A. A. Jokua (2023). 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. The article presents a comprehensive self-designed classification of gestures used in the situations of deliberate concealment of information (lie). Human pantomime in case of fear of exposure (stress) is considered from a primatological, ethological and psychological approaches. Adaptive classification gestures are related to the nonverbal manifestation of behavioral strategies of the self-preservation instinct in response to a threat. Resource gestures appear under the influence of a stressor and regression, a stress-induced protective mechanism of the psyche. In a stressful state, individuals non-verbally demonstrate redirected child affection to the mother. To identify the nature and phylogeny of gestures, our team of authors conducted a comparative analysis of facial expressions of 40 people and 60 macaques and baboons. The obtained data showed that in response to threat, both monkeys and humans produce homologous flight and cover movements. Resource gestures are based on phylogenetic automatisms of attachment (grooming, tactile contact, clinging reflex) of a baby monkey to a female. The phylogenetic basis of trans gestures is the functional disposition to trance in anthropoids, primates and homo sapiens. The classification can be used in psychodiagnostics, lie detection, and nano-verification of illegal behavior and terrorism using artificial intelligence.

Keywords: deception, gestures, ethology, primates, classification of nonverbal behavior, lie detection

Введение

В безынструментальной детекции лжи дифференцированных и автономных маркеров распознавания обмана не существует. Когда обманщик боится разоблачения и умышленно искажает информацию, кинесика и речь не конгруэнтны между собой (Экман 2019, 101). Какой бы ни была продуманной легенда повествования, моторика тела будет отражать скрытые от глаз психологические процессы (Лурия 2002, 234). Страх разоблачения будет вызывать стресс, «язык» тела демонстрировать телодвижения,

которые не относятся к коммуникативной кинесике (Фрай 2006, 86). Жесты-иллюстраторы и жесты-эмблемы, сопровождающие речевую продукцию, становятся скудными или пропадают и уступают место другой пантомимике.

У причастных лиц на контрольных вопросах появляются адаптивные жесты. Жесты закрытия и рес-жесты являются невербальной продукцией поведенческих реакций «замирания» и «бегства» на стрессор и связаны с витальной потребностью в безопасности. Паттерн «замри» и «мнимая смерть» в моторике свойственны многим видам живых существ как базовая

стратегия выживания. В кинесике человека он иллюстрируется в виде закрытия конечностями уязвимых участков тела. Телодвижениям, которые прикрывают голову, шею, вентральную и паховую зону в ответ на отрицательный стимул, мы дали название «жесты закрытия» (Гончаренко и др. 2022а). Поведенческая стратегия «беги» при угрозе активизирует крупную моторику, симпатическую нервную систему, гормоны и нейромедиаторы стресса. Активные движения стоп, коленей мы назвали «рес-жесты». Они бессознательно иллюстрируют убежание от преследователя (Гончаренко и др. 2022с).

Транс-жесты, жесты-манипуляторы, жесты самоочищения, жесты-адапторы входят в группу ресурсной пантомимики. При стрессе в кинесике высвобождаются архаические формы поведения, которые являются глубинными защитными механизмами психики (Селье 1982, 56). Регресс как бессознательный механизм психической защиты возвращает индивида в прошлое, в безопасный период его существования (Фрейд 2022, 77). Ресурсные жесты у причастных лиц, по нашему мнению, связаны с природой привязанности ребенка к матери. И являются пантомимической иллюстрацией регресса в детско-родительские отношения, так как забота и уход матери — это самый безопасный период в онтогенезе ребенка (Боулби 2003, 93). В стрессе причастные лица невербально демонстрируют переадресованную детскую привязанность к матери. Это позволяет минимизировать отрицательные эмоции, «заглушить» воздействие отрицательного стимула и восстановить психический гомеостаз.

Жестикуляция, которая проявлялась у преступников и симулянтов под воздействием стресса и психического регресса, вызвали у нас интерес к ее не только онтогенетическому, но филогенетическому происхождению. По мнению зоопсихологов, этологов и приматологов, телодвижения, которые демонстрируют представители животного мира, особенно приматы, схожи с человеческой пантомимикой. Сходные позы и моторные акты обезьян и *Homo sapiens* описывают в своих исследованиях Ч. Дарвин, Ф. де Валь, В. Р. Дольник, Н. Н. Ладыгина-Котс, Д. Гудолл и др. В ходе наших наблюдений за приматами мы обнаружили филогенетические автоматизмы, на которых могли базироваться транс-жесты, жесты самоочищения, жесты-адапторы и жесты-манипуляторы людей.

Транс-жесты — это синхронные движения ног и тела «вперед-назад», «вправо-влево». В стрессовом состоянии люди покачивают но-

гами и туловищем, так как это является переадресованной формой укачивания младенца (Гончаренко и др. 2022d). Мать с помощью монотонных механических движений вызывает измененное состояние сознания (ИСС) новорожденного. У него визуально отмечаются изменения дыхания, взгляда, мимики и пантомимики. В головном мозге чередуются симпатические и парасимпатические процессы возбуждения / торможения нервной системы с дальнейшим парасимпатическим преобладанием. Эти признаки иллюстрируют природу транса (Прохоров, Юсупов 2013). Человеческое укачивание, как мы считаем, произошло от еще более древних архаизмов. У обезьян передвижение самки и движение тела детеныша в вентро-вентральном положении под ее животом схоже с моторикой качания людей. При взрослении приматы самостоятельно погружаются в транс и воспроизводят монотонные и синхронные движения, раскручиваясь и раскачиваясь на одном месте, получая при этом приятные эмоции (Lameira, Perlman 2023). Природой транс-жестов у людей и обезьян является функциональная предрасположенность к трансовому состоянию (Гончаренко и др. 2023с).

Жесты самоочищения — это почесывания, щипки, одергивание одежды и отряхивание «невидимой» пыли (Гончаренко и др. 2022b). Предполагаем, что филогенетической основой жестов является груминг обезьян. Для высших млекопитающих и приматов очищение от грязи и паразитов не только гигиена, но и форма невербальной коммуникации. Оно укрепляет родственные связи, выражает заботу, примиряет споры, снимает эмоциональное напряжение, вызывает доверие (Бутовская, Дерягина 2004). Во время груминга обезьяны испытывают приятные эмоции, так как активируется дофаминовая, опиодная, норадреналиновая системы головного мозга (Сапольски 2021, 187). Приматологическая модель очищения у людей обнаруживается в обшаривании и ощупывании матерью кожи новорожденного ребенка. Как переадресованная активность она отмечается у детей раннего возраста, проявляясь в щипках окружающих, манипуляциях с волосами, в грызении ногтей и поедании муконазального секрета. При взрослении переадресация визуально напоминает комфортное поведение и иллюстрируется в жестах самоочищения: одергивание и стряхивание одежды, почесывания и щипки — завуалированные и маскированные паттерны очистительного поведения приматов (Гончаренко и др. 2022d).

Жесты-манипуляторы — это перебирание и манипуляции рук с небольшими неодушевленными предметами (Гончаренко и др. 2023b). Жестикуляция базируется на рефлексе цепляния у детенышей обезьян за шерсть самки. Рефлекс относится к группе рефлексов самосохранения и имеет иную природу с хватательным рефлексом (Тих 1966). Цепляние за волосяной покров у новорожденного потомства формируется сразу после рождения. При любой угрозе из внешнего мира детеныш сокращает расстояние, подбегает и крепко удерживается руками за шерсть родителя. У приматов-отказников обнаруживается переадресованная активность на теплые и мягкие искусственные объекты, чтобы заместить мать (Гончаренко и др. 2023b). Гомологично обезьянам ведут себя дети раннего возраста, когда цепляются за одежду, волосы, ноги и руки значимого объекта. Позже формируется переадресация, цепляние перенаправляется на мягкие неодушевленные предметы (игрушки, ткань, одежда). Моторная фиксация на небольших неодушевленных предметах и нательных украшениях наблюдается ближе к дошкольному возрасту, у взрослых продуцируются полноценные жесты-манипуляторы.

Жесты-адапторы — это прикосновение и поглаживание собственного тела (Гончаренко и др. 2023a). Филогенетической основой тактильной пантомимики, по нашему мнению, является кинесика прижимания, горизонтальные и вертикальные движения рук детеныша по телу самки. Моторные акты наблюдаются у многих приматов и человекообразных обезьян (Гудолл 2020). Тактильная привязанность к матери является базовой для взрослой коммуникации и выражения симпатии, демонстрируется в дружеском и аффилиативном поведении всех обезьян. Во время исполнения «ласковых» движений рук увеличивается уровень плазменного окситоцина, вырабатываются бета-эндорфин, дофамин и энкефалин, которые вызывают приятные ощущения в головном мозге (Сапольски 2021). Переадресация вышеперечисленной кинесики на собственное тело возникает у людей при переживании отрицательных эмоций и является основой жестов-адапторов.

Цель работы — исследование филогенеза ресурсных и адаптивных жестов.

Материалы и методы исследования

В работе применяли эмпирический метод — наблюдение за жестикуляцией 40 причастных к преступлению лиц и симулянтов в возрасте 17–65 лет. Исследование проводили в ГБУЗ АО

«Областная детская клиническая больница имени Н. Н. Силищевой» и Следственном управлении следственного комитета России по Астраханской области.

На контрольных вопросах структурированной опросной беседы и клинического интервью при умышленном сокрытии информации фиксировали жесты респондентов.

Примерный перечень контрольных вопросов (отрицательный стимул):

- ✓ Вы совершали по отношению к несовершеннолетнему ребенку действия сексуального характера?
- ✓ Вы пропускали учебные занятия, сознательно обманывая родителей?
- ✓ Вы изображали болевой синдром, не испытывая его?
- ✓ Вы дотрагивались до половых органов ребенка?
- ✓ Вы испытывали сексуальное желание по отношению к несовершеннолетнему лицу?
- ✓ Вы обманывали учителя, чтобы уйти с занятий домой?

Также использовали методы наблюдения за 20 детенышами павианов и макак, за поведением 30 взрослых и подростков павианов и макак при угрозе доминантного самца, за 10 обезьянами (макаки, павианы) в изоляции. Исследование осуществляли в Сухумском питомнике обезьян ГНУ (Институт экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии).

Физиологи института наблюдали естественное поведение 20 детенышей (мужского / женского пола) макак-резусов и павианов-гамадрилов в контакте с самкой. При демонстрации агрессивного-предупреждающего поведения доминантной особи (самка / самец) и физического контакта с физиологом (приближение к клетке) отслеживали поведенческие реакции 30 низкоранговых павианов и макак. Трансовую пантомимику исследовали у 10 взрослых макак и павианов, находящихся в изолированном содержании на отрицательный стимул (приближение сотрудника лаборатории).

В детской клинической больнице медицинским психологом во время клинической беседы у 28 пациентов (14 юношей и 14 девушек) на контрольных вопросах фиксировалась невербальная реакция при содержании в ответе ложной информации. В Следственном управлении специалистом-психологом у 12 причастных к преступлению лиц (мужского пола) оценивалось невербальное поведение при речевых искажениях, обобщении и умолчании в ответах.

Результаты исследования

Полученные результаты наблюдения за приматами и людьми представлены в таблице 1.

Гомологичные движения жестов закрытия и рез-жестов мы исследовали у низкоранговых обезьян, так как в верификации специалист является лидером, опрашиваемому лицу отводится роль подчинения. Реакция замирания в кинесике у 30 обезьян иллюстрировалась в позах закрытия. Они съеживались, принимали сидячее положение, опускали голову и замирали на некоторое время. Руки плотно прижимались к торсу, передняя часть тела противнику не демонстрировалась. При демонстрации альфа-особи угрозы (вокализация, поза, мими-

ка) пантомимика закрытия отмечалась у всех павианов и макак. Все низкоранговые особи при приближении доминанта или человека демонстрировали убегание. Кинесика фиксировалась в быстрых движениях конечностей, прыжках назад, укрытии за искусственными ограничителями и барьерами. Обезьяны мужского и женского пола на отрицательный стимул реагировали моторными актами бегства и закрытия в 100% случаев.

Сотрудники лаборатории вели наблюдение за 20 детенышами обезьян (10 павианов, 5 мартышек, 5 макак). Груминговое поведение у детенышей фиксировалось к двум месяцам. Все малыши мужского и женского пола перебирали руками шерсть матери, копируя ее поведение.

Табл. 1. Невербальное поведение у приматов и людей

Паттерн	Приматы	Частота проявления	Люди	Частота проявления
Физиологическая реакция замирания	Съеживание (верхние конечности согнуты в локтях и прижаты к корпусу тела, голова опущена лицом вниз)	100%	Закрытие руками шеи, живота, ногами и руками паховой зоны	80%
Физиологическая реакция бегства	Прямое убегание от доминантной особи	100%	Моторные акты ног (коленей и ступней)	95%
Груминг	Взаимное очищение и обыскивание	100%	Отряхивание одежды от «невидимой пыли», ковыряние под ногтями, расчесывание, манипуляции с волосами	65%
Транс	Монотонное покачивание телом «вправо-влево»	100%	Раскачивание корпуса тела влево-вправо, ног вперед-назад	80%
Цепляние	Цепляние за шерсть матери	100%	Цепляние за одежду и теребление собственной одежды, украшений	67,5%
Тактильный контакт	Прикосновения и прижимание к телу матери	100%	Прикосновения к себе, поглаживания руками по одежде	85%

Table 1. Nonverbal behavior in primates and humans

Pattern	Primates	Frequency rate	Humans	Frequency rate
Physiological fading response	Crowding, upper limbs bent in elbows and pressed against the body, head lowered face down	100%	Closing the neck and abdomen with hands, closing the inguinal zone with hands and / or legs	80%
Physiological flight response	Direct escape from the dominant individual	100%	Motor activity of legs (knees and feet)	95%
Grooming	Mutual cleaning and looking through hair	100%	Shaking off clothes from 'invisible dust', picking under nails, combing, manipulating hair	65%
Trance	Monotonous sideways swaying	100%	Swinging the body from side to side, swinging legs back and forth	80%
Clinging	Clinging to the mother's fur	100%	Clinging and rubbing your clothes, and/or jewelry	67,5%
Tactile contact	Touching and pressing to the mother's body	100%	Touching yourself, stroking your clothes	85%

Рефлекс цепляния демонстрировали в 100% случаев. Удерживание конечностями за волосяной покров самки отмечено у всего потомства обезьян. Трансовые движения у приматов в индивидуальных вольтерах возникали в 100% случаев. У них отмечался всплеск моторной активности: монотонные раскачивания тела (маятниковые движения) в ответ на приближение сотрудника к клетке и агрессивно-предупредительные сигналы мимикой. Прижимание и прикладывание конечностей к матери зафиксировано у всего потомства. Тактильный контакт высоко продуцировался малышами не только при испуге и страхе, но и при положительных эмоциях. Детеныши часто ощупывали и трогали значимый объект. Горизонтальных и вертикальных движений руками (поглаживаний) макаки и павианы не продуцировали. Эта моторика наблюдается у человекообразных обезьян в естественных условиях и в неволе (де Валь 2022).

Научные работники лаборатории дополнительно наблюдали поведение приматов, которые содержатся в питомнике. В нем проживают около 600 макак, мартышек, павианов и черных мангобеев. Во взрослом возрасте паттерны привязанности переадресовывались сородичам и членам семьи (стаи) и входили в основу аффилиативного поведения. В изолированном состоянии (лечение, паллиативный уход) у животных увеличивалось количество переадресованной активности на собственное тело (самоочищение, цепляние за собственную шерсть, самораскачивание, прикосновение к себе).

В детекции лжи закрытие уязвимых участков тела показывали 80% симулянтов и преступников независимо от пола. Использовалось прямое закрытие руками и ногами грудной клетки, живота, паха, а также устанавливались барьеры (гаджеты, сумки) между респондентом и верификатором. Жесты закрытия сопровождалась паузами хезитации в речи, точкой ориентировочного замирания (ТОЗ) перед ответами, гиподыханием. Испытуемые (мужчины / юноши / девушки) на контрольных вопросах демонстрировали моторные акты ног, движения ступней, повороты коленей в сторону выхода в 95% случаев.

Ресурсная жестикуляция незначительно продуцировалась в нейтральной части интервью при формировании раппорта с обследуемыми лицами, что указывало на высокий уровень ситуативной тревоги. Во время «боевой» части опросной беседы фиксировалась диссоциация от «опасной темы», «установка на заpiresательство», тотальный лингвистический контроль, иллюзорный позитивный образ, оправдательная

позиция, речевые оговорки и др. Во внешнем рисунке поведения фиксировались физиологические маркеры стресса: ксеростомия, изменение дыхания, нарушение терморегуляции при комфортной комнатной температуре, побледнение кожных покровов лица. Манипулирование гаджетами, аксессуарами, тербление одежды и украшений у 40 респондентов было обнаружено в 67,5% случаев. Жесты самоочищения («отряхивание невидимой пыли», одергивание одежды, ковыряние под ногтями и расчесывание кожи) зафиксировано в 65% случаев. Трансовые движения в виде раскачиваний и маятниковых движений правой / левой ногой и телом «вправо-влево» наблюдались в 80% случаев. Жесты-адапторы в виде обнимания себя руками, поглаживания коленей, прикасаний к лицу и телу обнаружались в 85% случаев.

Заключение

Сравнительное исследование показало, что поведенческие паттерны «замирание» и «бегство» у приматов наблюдались в ответ на угрозу доминирующей особи. Люди продуцировали на отрицательный стимул (контрольный вопрос) гомологичные движения в виде жестов закрытия и рес-жестов. Ресурсная жестикуляция базировалась на филогенетических автоматизмах привязанности детеныша обезьяны к матери (грумминг, тактильный контакт, рефлекс цепляния). Филогенез транс-жестов иллюстрировал функциональную расположенность к трансовому состоянию у антропоидов, приматов и людей.

Адаптивные жесты являлись невербальной иллюстрацией витальной потребности в безопасности на угрозу и инстинкта самосохранения. Жесты-манипуляторы, жесты-адапторы, жесты самоочищения возникали вследствие защитного механизма психики (регресса) с целью нейтрализации (минимизации) воздействия стрессора. Переадресованные движения на собственное тело воспроизводили невербальную продукцию контакта «мать и дитя». Кинесика тактильного контакта между ребенком и значимым объектом основывалась на приматологических паттернах привязанности детеныша обезьяны к самке. Телесные архаизмы (манипулирование предметами, трансовое раскачивание, самоочищение, поглаживания и прикосновения) в пантомимике причастных лиц и симулянтов вызывали успокоительный эффект и снимали нервно-психическое напряжение при страхе разоблачения.

Предложенный сравнительный анализ может быть интересен приматологам, зоопсихологам,

психологам, психотерапевтам для диагностики стресса. Классификация невербального поведения при умышленном сокрытии информации (обмане) может применяться в детекции лжи, в нановерификации с использованием искусственного интеллекта для оценки противоправного поведения и терроризма.

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

При проведении исследований авторы руководствовались этическими принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и других научных целей. При выполнении исследования соблюдены требования биомедицинской этики, национального стандарта Российской Федерации о надлежащей клинической практике и Хельсинкской декларации. На включение пациентов в исследование получено добровольное информированное согласие.

Ethics Approval

When conducting the research, the authors were guided by the ethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and Other Scientific Purposes. The study meets the requirements of biomedical ethics, the National Standard of the Russian Federation on Good Clinical Practice, and the Declaration of Helsinki. The research participants gave their voluntary informed consent for the inclusion in the study.

Вклад авторов

- а. Гончаренко Елена Вячеславовна — концепция статьи, проведение структурированной опросной беседы и клинического интервью с респондентами, анализ экспериментальных данных, написание статьи;
- б. Тайсаева Светлана Борисовна — анализ экспериментальных данных, статистическая обработка результатов, подготовка и корректировка рукописи;

- в. Аргун София Нодаровна — проведение экспериментов с приматами, анализ экспериментальных данных, статистическая обработка результатов, подготовка и корректировка рукописи;
- г. Миквабия Зураб Ясонович — идея, планирование, контроль за проведением экспериментов с приматами, подготовка и корректировка рукописи;
- д. Мурзова Ольга Анатольевна — участие в исследовании, отбор пациентов с учетом их соматического статуса, подготовка публикации;
- е. Джокуа Анна Арсеновна — участие в исследовании, предоставление официальной статистики.

Author Contributions

- a. Elena V. Goncharenko — designed the concept of the article, conducted a structured and a clinical interviews, analyzed experimental data, drafted the article;
- b. Svetlana B. Taisaeva — analyzed experimental data, performed statistical processing of the results, formatted and proofread the manuscript;
- c. Sofia N. Argun — conducted experiments with primates, analyzed experimental data, performed statistical processing of the results, formatted and proofread the manuscript;
- d. Zurab Ya. Mikvabiya — developed the idea, did the planning, controlled the experiments with primates, formatted and proofread the manuscript;
- e. Olga A. Murzova — participated in the study, selected of patients taking into account their somatic status, prepared the publication;
- f. Anna A. Jokua — participated in the study, provided official statistics.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Ю. В. Яснопольскому, главному врачу ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой» г. Астрахань за предоставление экспериментальной и исследовательской базы.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Yu. V. Yasnopolsky, Chief Physician of the Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia, for providing experimental and research facilities.

Литература

- Боулби, Дж. (2003) *Привязанность*. М.: Гардарики, 477 с.
- Бутовская, М. Л., Дерягина, М. А. (2004) *Систематика и поведение приматов*. М.: Энциклопедия российских деревень, 272 с.
- Гончаренко, Е. В., Аргун, С. Н., Тайсаева, С. Б. и др. (2022a) Жесты закрытия в психологической практике и безынструментальной детекции лжи. *Евразийский юридический журнал*, № 11 (174), с. 351–353. <https://doi.org/10.46320/2073-4506-2022-11-174-351-353>
- Гончаренко, Е. В., Миквабия, З. Я., Аргун, С. Н. и др. (2022b) Генезис и психологическая роль жестов самоочищения и груминга в пантомимической продукции человека. *Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика*, т. 28, № 4, с. 45–51. <https://doi.org/10.34216/2073-1426-2022-28-4-44-51>
- Гончаренко, Е. В., Тайсаева, С. Б., Полякова, Е. В. (2022c) Res-жесты в пантомимике лиц, скрывающих правду. *Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия: Педагогика, психология*, № 3 (50), с. 61–68. <https://doi.org/10.18323/2221-5662-2022-3-61-68>
- Гончаренко, Е. В., Тайсаева, С. Б., Полякова, Е. В. (2022d) Транс-жесты в пантомимике жертв сексуального насилия и причастных лиц. *Казанский педагогический журнал*, № 3 (152), с. 257–261.
- Гончаренко, Е. В., Аргун, С. Н., Миквабия, З. Я. и др. (2023a) Жесты-адапторы у причастных к преступлению лиц в безынструментальной детекции лжи. *Вестник Костромского государственного университета*, т. 29, № 2, с. 195–204. <https://doi.org/10.34216/1998-0817-2023-29-2-195-204>
- Гончаренко, Е. В., Аргун, С. Н., Миквабия, З. Я. и др. (2023b) Филогенетический подход в изучении жестов-манипуляторов в безынструментальной детекции лжи. *Казанский педагогический журнал*, № 2 (157), с. 228–234.
- Гончаренко, Е. В., Аргун, С. Н., Тайсаева, С. Б. и др. (2023c) Исследование филогенетических и онтогенетических аспектов трансовой пантомимической продукции. *Казанский педагогический журнал*, № 3 (158), с. 227–232.
- Гудолл, Дж. (2020) *В тени человека*. М.: КоЛибри, 320 с.
- Де Валь, Ф. (2022) *Политика у шимпанзе. Власть и секс приматов*. М.: Изд-во Высшей школы экономики, 272 с.
- Лурия, А. Р. (2002) *Природа человеческих конфликтов. Объективное изучение дезорганизации поведения человека*. М.: Когито-Центр, 527 с.
- Прохоров, А. О., Юсупов, М. Г. (2013) *Повседневное трансовое состояние*. М.: Изд-во Института психологии РАН, 176 с.
- Сапольски, Р. М. (2021) *Биология добра и зла. Как наука объясняет наши поступки*. М.: Альпина нон-фикшн, 766 с.
- Селье, Г. (1982) *Стресс без дистресса*. М.: Прогресс, 127 с.
- Тих, Н. А. (1966) *Ранний онтогенез поведения приматов: сравнительно-психологическое исследование*. Л.: Изд-во Ленинградского государственного университета, 190 с.
- Фрай, О. (2006) *Ложь: три способа выявления, как читать мысли лжеца, как обмануть детектор лжи*. СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 284 с.
- Фрейд, З. (2022) *Введение в психоанализ*. М.: АСТ, 608 с.
- Экман, П. (2019) *Психология лжи. Обмани меня, если сможешь*. СПб.: Питер, 480 с.
- Lameira, A. R., Perlman, M. (2023) Great apes reach momentary altered mental states by spinning. *Primates*, vol. 64, no. 3, pp. 319–323. <https://doi.org/10.1007/s10329-023-01056-x>

References

- Bowlby, J. (2003) *Privyazannost' [Attachment]*. Moscow: Gardariki Publ., 477 p. (In Russian)
- Butovskaya, M. L., Deryagina, M. A. (2004) *Sistematika i povedenie primatov [Systematics and behavior of primates]*. Moscow: Entsiklopediya rossijskikh dereven' Publ., 272 p. (In Russian)
- De Waal, F. (2022) *Politika u shimpanze. Vlast' i seks u primatov [Chimpanzee politics. Power and sex among apes]*. Moscow: HSE Publ., 272 p. (In Russian)
- Ekman, P. (2019) *Psikhologiya lzhi. Obmani menya, esli smozhesh' [The psychology of lies. Fool me if you can]*. Saint Petersburg: Piter Publ., 480 p. (In Russian)
- Freud, S. (2022) *Vvedenie v psikhoanaliz [Introduction to psychoanalysis]*. Moscow: AST Publ., 608 p. (In Russian)
- Goncharenko, E. V., Argun, S. N., Taisaeva, S. B. et al. (2022a) Zhesty zakrytiya v psikhologicheskoy praktike i bezinstrumental'noj detektsii lzhi [Closing gestures in psychological practice and non-instrumental lie detection]. *Evrazijskij yuridicheskij zhurnal — Eurasian Law Journal*, no. 11 (174), pp. 351–353. <https://doi.org/10.46320/2073-4506-2022-11-174-351-353> (In Russian)
- Fraj, A. (2006) *Lozh': tri sposoba vyyavleniya, kak chitat' mysli lzhetza, kak obmanut' detektor lzhi [Detecting lies and deceit: The psychology of lying and the implications for professional practice]*. Saint Petersburg: Prime-EVROZNAK Publ., 284 p. (In Russian)

- Goncharenko, E. V., Mikvabiya, Z. Ya., Argun, S. N. et al. (2022b) Genezis i psikhologicheskaya rol' zhestov samoochishcheniya i gruminga v pantomimicheskoy produkcii cheloveka [Genesis and psychological role of self-purification and grooming gestures in human pantomimic production]. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika. Psikhologiya. Sotsiokinetika*. — *Vestnik of Kostroma State University. Series: Pedagogy. Psychology. Sociokinetics*, vol. 28, no. 4, pp. 44–51. <https://doi.org/10.34216/2073-1426-2022-28-4-44-51> (In Russian)
- Goncharenko, E. V., Taisaeva, S. B., Polyakova, E. V. (2022c) Pes-zhesty v pantomimike lits, skryvayushchikh pravdu [Pes-gestures in the pantomimics of persons hiding the truth]. *Vektor nauki Tol'yattinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika, psikhologiya* — *Science Vector of Togliatti State University. Series: Pedagogy, Psychology*, no. 3 (50), pp. 61–68. <https://doi.org/10.18323/2221-5662-2022-3-61-68> (In Russian)
- Goncharenko, E. V., Taisaeva, S. B., Polyakova, E. V. (2022d) Trans-zhesty v pantomimike zhertv seksual'nogo nasiliya i prichastnykh lits [Trans gestures in the pantomime of victims of sexual violence and those, who are involved]. *Kazanskij pedagogicheskij zhurnal* — *Kazan Pedagogical Journal*, no. 3 (152), pp. 256–262. (In Russian)
- Goncharenko, E. V., Argun, S. N., Mikvabiya, Z. Ya. et al. (2023a) Zhesty-adaptory u prichastnykh k prestupleniyu lits v bezinstrumental'noj detektsii lzhi [Gestures-adapters for persons involved in the crime in non-instrumental lie detection]. *Vestnik Kostromskogo gosudarstvennogo universiteta* — *Vestnik of Kostroma State University*, vol. 29, no. 2, pp. 195–204. <https://doi.org/10.34216/1998-0817-2023-29-2-195-204> (In Russian)
- Goncharenko, E. V., Argun, S. N., Mikvabiya, Z. Ya., et al. (2023b) Filogeneticheskij podkhod v izuchenii zhestov-manipulyatorov v bezinstrumental'noj detektsii lzhi [Phylogenetic approach in the study of manipulator gestures in noninstrumental lie detection]. *Kazanskij pedagogicheskij zhurnal* — *Kazan Pedagogical Journal*, no. 2 (157), pp. 228–234. <https://doi.org/10.51379/KPJ.2023.159.2.030> (In Russian)
- Goncharenko, E. V., Argun, S. N., Taisaeva, S. B. et al. (2023c) Issledovanie filogeneticheskikh i ontogeneticheskikh aspektov transovoj pantomimicheskoy produkcii [Research of phylogenetic and ontogenetic aspects of trance pantomime production]. *Kazanskij pedagogicheskij zhurnal* — *Kazan Pedagogical Journal*, no. 3 (158), pp. 227–232. (In Russian)
- Goodall, J. (2020) *V teni cheloveka [In the shadow of man]*. Moscow: KoLibri Publ., 320 p. (In Russian)
- Lameira, A. R., Perlman, M. (2023) Great apes reach momentary altered mental states by spinning. *Primates*, vol. 64, no. 3, pp. 319–323. <https://doi.org/10.1007/s10329-023-01056-x>
- Luria, A. R. (2002) *Priroda chelovecheskikh konfliktov. Ob'ektivnoe izuchenie dezorganizatsii povedeniya cheloveka [The nature of human conflict. An objective study of disorganisation and control of human behavior]*. Moscow: Cogito-Centre Publ., 527 p. (In Russian)
- Prokhorov, A. O., Yusupov, M. G. (2013) *Povsednevnoe transovoe sostoyanie [Everyday trance state]*. Moscow: Institute of Psychology RAS Publ., 176 p. (In Russian)
- Sapolsky, R. M. (2021) *Biologiya dobra i zla. Kak nauka ob'yasnyayet nashi postupki [Behave: The biology of humans at our best and worse]*. Moscow: Al'pina Non-Fiction Publ., 766 p. (In Russian)
- Selye, H. (1982) *Stress bez distressa [Stress without distress]*. Moscow: Progress Publ., 127 p. (In Russian)
- Tikh, N. A. (1966) *Rannij ontogenez povedeniya primatov: sravnitel'no-psikhologicheskoe issledovanie [Early ontogenesis of primate behavior: a comparative psychological study]*. Leningrad: Leningrad State University Publ., 190 p. (In Russian)



УДК 57.084.1+599.824.5+57.026

EDN EHCSTN

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-450-456>

Сравнительная характеристика поведения группы макак-резусов в условиях пребывания во внутреннем и уличном вольерах

М. Н. Никитина¹, Т. Г. Кузнецова², И. Ю. Голубева^{✉2}, М. О. Баринаова¹

¹Ивановский государственный университет, 153025, Россия, г. Иваново, ул. Ермака, д. 39

²Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Мария Николаевна Никитина, ORCID: 0009-0004-6378-5463, e-mail: marianikitina097@gmail.com

Тамара Георгиевна Кузнецова, SPIN-код: 3786-7484, ORCID: 0000-0002-0196-0519, e-mail: dr.tamara.kuznetsova@gmail.com

Инна Юрьевна Голубева, SPIN-код: 7581-4645, ResearcherID: W-5106-2018, ORCID: 0000-0003-3698-9036, e-mail: GolubevaiU@infran.ru

Марина Олеговна Баринаова, SPIN-код: 7351-5364, ORCID: 0000-0002-2724-9848, e-mail: nayka@list.ru

Для цитирования: Никитина, М. Н., Кузнецова, Т. Г., Голубева, И. Ю., Баринаова, М. О. (2023) Сравнительная характеристика поведения группы макак-резусов в условиях пребывания во внутреннем и уличном вольерах.

Интегративная физиология, т. 4, № 4, с. 450–456. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-450-456> EDN EHCSTN

Получена 26 октября 2023; прошла рецензирование 20 декабря 2023; принята 27 декабря 2023.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © М. Н. Никитина, Т. Г. Кузнецова, И. Ю. Голубева, М. О. Баринаова (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Двигательное и социальное ограничение обезьян, содержащихся в лабораторных условиях, существенно меняет их видоспецифическое социальное поведение, тогда как условия, приближенные к естественным, обеспечивают им повышенные социальную, двигательную, манипуляторную, зрительную, обонятельную и слуховую стимуляции. Проведен анализ поведения четырех подростков макак-резусов (*Macaca mulatta*) в возрасте 24–27 месяцев, проживающих совместно в составе группы из девяти особей того же возраста во время пребывания во внутреннем (зимнем) и уличном (летнем) вольерах. Проводили 30-минутную фокальную регистрацию спонтанных поведенческих реакций каждой особи в течение одного летнего месяца для сравнительной оценки особенностей проявления двигательного, социального и индивидуального поведения обезьян в двух локациях. Выявлено, что в уличном вольере, в сравнении с помещением, у макак достоверно возрастала общая двигательная активность, количество ориентированно-исследовательских реакций и манипуляций с объектами, при этом наблюдалось достоверное снижение социального поведения: уменьшалось количество как дружелюбных, так и агрессивных взаимодействий. Характерно, что на улице индивидуальное поведение превалировало над социальным, тогда как в помещении эти виды активности были представлены равномерно. Проведенный анализ позволяет глубже понять роль пространства для улучшения психологического климата в сообществе макак-резусов, повышающего надежность получаемых результатов при использовании этих животных в качестве наиболее доступных биологических моделей для клинических и психофизиологических исследований, а также онтогенетические механизмы организации социального поведения подростков макак.

Ключевые слова: макаки-резусы, социальное поведение, агрессивное и дружелюбное поведение, индивидуальное поведение, исследовательское поведение, двигательная активность, благополучие животных, лабораторное содержание, уличные вольеры

Behavior of a group of rhesus macaques in indoor and outdoor enclosures: A comparative study

M. N. Nikitina¹, T. G. Kuznetsova², I. Yu. Golubeva^{✉2}, M. O. Barinova¹

¹Ivanovo State University, 39 Ermaka Str., Ivanovo 153025, Russia

²Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Maria N. Nikitina, ORCID: 0009-0004-6378-5463, e-mail: marianikitina097@gmail.com

Tamara G. Kuznetsova, SPIN: 3786-7484, ORCID: 0000-0002-0196-0519, e-mail: dr.tamara.kuznetsova@gmail.com

Inna Yu. Golubeva, SPIN: 7581-4645, ResearcherID: W-5106-2018, ORCID: 0000-0003-3698-9036, e-mail: GolubevaiU@infran.ru

Marina O. Barinova, SPIN: 7351-5364, ORCID: 0000-0002-2724-9848, e-mail: nayka@list.ru

For citation: Nikitina, M. N., Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. Yu., Barinova, M. O. (2023) Behavior of a group of rhesus macaques in indoor and outdoor enclosures: A comparative study. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 450–456. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-450-456> EDN EHCSTN

Received 26 October 2023; reviewed 20 December 2023; accepted 27 December 2023.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © M. N. Nikitina, T. G. Kuznetsova, I. Yu. Golubeva, M. O. Barinova (2023). 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. Motor and social restrictions in laboratory conditions significantly alter species-specific behavior in macaques. Natural-like environments provide laboratory macaques with increased social, motor, manipulative, visual, olfactory, and auditory stimulation. We analyzed the behavior of four young rhesus macaques (*Macaca mulatta*) aged 24–27 months. They lived in a group of nine individuals of the same age and were maintained in indoor and outdoor enclosures. A 30-minute focal recording of spontaneous behavioral reactions of each individual was carried out during one summer month for a comparative assessment of the characteristics of motor, social and individual behavior of monkeys in two locations. Macaques in the outdoor enclosure showed a significant increase in the locomotor activity, orientation-exploratory reactions and manipulation of objects, while their social behavior decreased in both friendly and aggressive behavioral reactions. In general, individual behavior of macaques predominated over their social behavior in outdoor enclosures, while both types of behavior were evenly represented in indoor enclosures. It has been shown that staying in an outdoor enclosure helps improve the psychological climate in the rhesus macaque group, which indicates a higher reliability of results obtained from experiments with macaques as accessible biological models. The study allows us to better understand the patterns of social behavior in primates.

Keywords: rhesus macaque, social behavior, aggressive and friendly behavior, individual behavior, exploratory behavior, locomotor activity, animal welfare, laboratory housing, outdoor enclosures

Введение

Смысл изучения поведения обезьян заключается в анализе функционального взаимодействия между особями и тем контекстом, в котором оно происходит, при этом окружающая среда существенно влияет на их поведение. Ценность наблюдений за спонтанным, но не случайным поведением животных заключается в том, что они проводятся без вмешательства экспериментатора, при этом количественная оценка разнообразных поведенческих форм позволяет оценить психологическое состояние как отдельных особей, так и группы в целом. Оценка психологического состояния макаков особенно важна в условиях лабораторного содержания для увеличения надежности

получаемых результатов в различных психофизиологических и клинических исследованиях.

Одним из способов оценки благополучия обезьян является регистрация их поведенческих реакций, в первую очередь, двигательной активности, социальных взаимоотношений и исследовательского поведения. Условия, приближенные к естественным, обеспечивают обезьянам повышенные социальную, двигательную, манипуляторную, зрительную, обонятельную и слуховую стимуляции (Firsov 1972; Newman et al. 2021; O'Neill et al. 1991), тогда как двигательное и социальное ограничения существенно меняют видоспецифическое поведение животных, нарушают адаптивное социальное общение и приводят к усилению совладающего (*coping*) поведения (Casarrubea et al. 2022; Gottlieb et al. 2013;

Lutz et al. 2022; Rommeck et al. 2009). У обезьян чаще проявляются импульсивные и/или неадекватные агрессивные реакции, варьирующие от стереотипного раскачивания до самоповреждающего поведения. У них повышается уровень агрессии в сравнении с животными, находящимися на свободном выгуле (Neal Webb, Schapiro 2023). Скученность животных в помещении также повышает уровень агрессии и эмоционального напряжения (Aureli et al. 1995; Novak 2021).

Аномальные формы поведения обезьян ставят под сомнение обоснованность и надежность получаемых результатов с использованием этих животных в качестве доступных биологических моделей. Однако в литературе практически нет сравнительных характеристик видоспецифического поведения у детенышей и подростков макак-резусов, живущих в условиях закрытых зимних вольеров и имеющих возможность часть дневного времени пребывать в более свободных уличных помещениях.

Эти факторы определили актуальность данного наблюдения, проведенного за четырьмя макаками-резусами, прожившими 10 месяцев в условиях закрытого помещения лаборатории. Высказана гипотеза, что выгул обезьян в уличном вольере может положительно повлиять на благополучие обезьян.

Цель работы заключалась в сравнительном анализе общей двигательной активности, социального и индивидуального поведения подростков макак-резусов в закрытом зимнем помещении и уличном вольере.

Материалы и методы

В исследовании участвовали четыре макаки-резуса (2 самца и 2 самки) в возрасте 24–27 месяцев, средний возраст $25,75 \pm 1,3$. Обезьяны проживали совместно в составе группы из девяти особей того же возраста в течение 10 месяцев во внутреннем (зимнем) вольере размером $380 \times 310 \times 550$ см. В помещении поддерживался световой суточный режим (12 ч — день / 12 ч — ночь), температура воздуха $20\text{--}23$ °C и относительная влажность 60–70%. В июне обезьян начали выпускать в дневные часы при температуре не ниже 17 °C и отсутствии дождя в летний уличный вольер размером $600 \times 360 \times 370$ см. Оба вольера (рис. 1) были оборудованы различными пространственными элементами (перекладчины, полки, канаты, дерево, гамаки, лестницы, качели). Кроме этого, каждый день в обеих локациях обезьянам предоставляли дополнительные элементы обогащения: игрушки, кубики, ветки, коробки и др.

Каждый день в течение одного летнего месяца в утренние часы проводилась 30-минутная фокальная регистрация спонтанных поведенческих реакций каждой из четырех особей для сравнительной оценки особенностей двигательного, исследовательского и социального поведения в двух локациях: в помещении с 8:30 до 9:30 и в уличном вольере с 9:30 до 10:30 при помощи частотных матриц, разработанных М. А. Дерягиной (Deryagina 1986).

Регистрировали: 1) общую двигательную активность — суммарное количество переме-



Рис. 1. Внутренний (зимний) и уличный (летний) вольеры

Fig. 1. Indoor (winter) and outdoor (summer) enclosures

щений каждой особи по элементам вольера; 2) проявления социального поведения: агрессивные реакции (угрожающие позы, жесты, мимика и звуки, толчки, драки, укусы, изгнание с места) и дружелюбные реакции (покрытие, груминг, игровое поведение, следование друг за другом, совместная деятельность); 3) проявления индивидуального поведения: взаимодействие с собственным телом (реакции «на себя» — почесывания, выдергивание волос, кусание самого себя и др.) и исследовательского поведения: взаимодействие с различными объектами.

Для статистической оценки поведенческих реакций применяли *two-tailed paired t-test* и *two-way ANOVA*, с использованием программы *StatSoft STATISTICA 12* и *Graph Pad InStat*.

Результаты

Сравнительный анализ двигательного поведения макак в закрытом и уличном вольерах показал, что общая двигательная активность в уличном вольере достоверно превышала таковую в закрытом помещении ($t = 2,95$, $df = 63$, $P < 0,01$ *two-tailed paired t-test*) (рис. 2 А).

В результате анализа социального поведения макак было установлено, что подростки чаще взаимодействовали между собой в помещении, при этом на улице наблюдалось достоверное снижение как агрессивных ($t = 5,34$, $df = 63$, $P < 0,001$), так и дружелюбных контактов ($t = 3,66$, $df = 63$, $P < 0,001$, *two-tailed paired t-test*) (рис. 2 В).

Сравнительный анализ индивидуального поведения макак в помещении и на улице (рис. 2 С)

выявил следующие различия: количество взаимодействий с собственным телом (реакции «на себя») достоверно снижалось в уличном вольере ($t = 6,88$, $df = 63$, $P < 0,001$, *two-tailed paired t-test*), в сравнении с помещением, тогда как количество взаимодействий с различными объектами, напротив, достоверно увеличивалось на улице ($t = 7,61$, $df = 63$, $P < 0,001$, *two-tailed paired t-test*).

В целом, проведенный анализ показал значимое ($P < 0,001$, $F(2,378) = 14,24$, *two way ANOVA*) взаимодействие фактора локация (помещение vs улица) и фактора вид поведенческой активности (двигательная vs социальная vs индивидуальная) (рис. 3). Характерно, что основной вклад в поведенческую активность макак вносило двигательное поведение как на улице, так и в помещении. Кроме этого, выявился интересный факт: в помещении количество проявлений социального и индивидуального поведения не различалось ($P = 0,81$), в то время как на улице индивидуальное поведение начинало значимо превалировать над социальными взаимодействиями ($P < 0,01$, *Tukey-Kramer post hoc tests*).

Обсуждение

Этологические наблюдения за данной группой макак были начаты с момента их прибытия в Институт физиологии им. И. П. Павлова в сентябре 2022 года. С этого момента поведение обезьян значительно менялось на протяжении 10-месячного периода наблюдения, что, с нашей точки зрения, было связано с адаптацией к новым

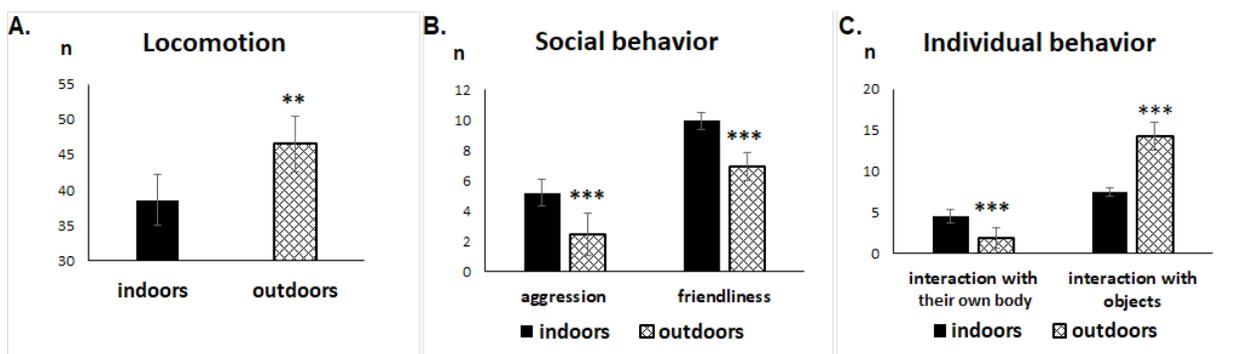


Рис. 2. Сравнительный анализ проявлений двигательного (А), социального (В) и индивидуального (С) поведения макак-резусов в помещении и на улице. По оси ординат — количество указанных реакций за период наблюдения (n); черные столбики — в помещении, заштрихованные столбики — на улице.

Данные представлены как среднее арифметическое ± 95% доверительный интервал. Достоверные различия обозначены как ** $P < 0,01$ и *** $P < 0,001$ (*Paired t test*)

Fig. 2. Comparative analysis of locomotor (A), social (B) and individual (C) behavior of macaques kept in indoor and outdoor enclosures. Y-axis: the number of reactions during the observation period (n); black columns — indoor enclosure, shaded columns — outdoor enclosure. Data are presented as arithmetic mean ± 95% confidence interval. Significant differences are shown as ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ (*paired t-test*)

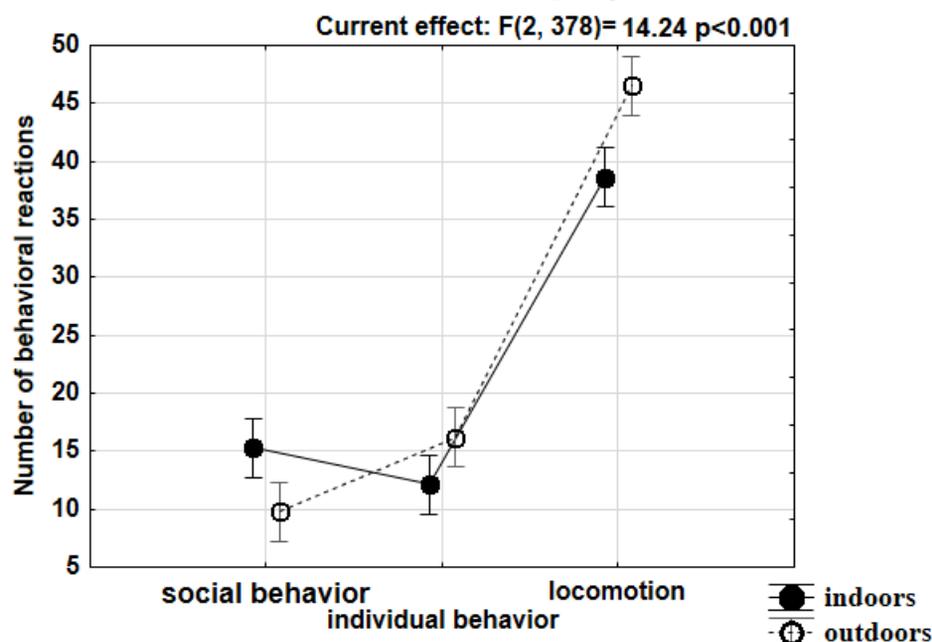


Рис. 3. Взаимодействие фактора *локация* (помещение vs улица) и фактора *вид поведенческой активности* (двигательная vs социальная vs индивидуальная) у макак (*two way ANOVA*). Черная линия и черные круги — поведение во внутреннем вольере, штрихованная линия и белые круги — поведение в уличном вольере

Fig. 3. Interactions between the behavior type factor (locomotor vs. social vs. individual) and location type factor (indoors vs outdoors) in macaques' group (*two-way ANOVA*). Black line and black circles — indoor housing; hatching and white circles — outdoor housing.

условиям, взрослением, половым созреванием и, возможно, с сезонностью. Кроме этого, проявилась тенденция к тому, что разница в 2–4 месяца в данном возрастном периоде играет существенную роль в проявлении поведенческой активности. Учитывая данный факт, для изучения влияния фактора выгула анализировали поведение четырех старших особей каждый день во время их пребывания в помещении и на улице.

В результате проведенной работы были установлены три главных факта, способствующих улучшению благополучия обезьян, содержащихся в лабораторных условиях. Прежде всего, было установлено, что двигательная активность, наиболее выраженная в репертуаре поведенческой активности макак-резусов в обеих локациях, значительно возросла в уличном вольере. Во-вторых, в уличном вольере наблюдалось снижение всех проявлений социальной активности. И, наконец, пребывание на улице оказало разнонаправленное влияние на разные проявления индивидуально-поведения подростков макак: уменьшились взаимодействия с собственным телом, но увеличилось исследовательское поведение — взаимодействия с различными объектами.

Встал вопрос: чем можно объяснить различия в поведении подростков макак-резусов, наблюдаемые с разницей в один час в закрытом по-

мещении зимнего вольера и в уличном прогулочном вольере?

С нашей точки зрения, прежде всего, это возможность более свободного движения в вольере большего размера. Объем уличного вольера, в котором подростки пребывали в дневные часы, был в 1,2 раза больше по объему и в 1,8 раз по площади в сравнении с внутренним вольером, что способствовало усилению локомоции и разнообразию движений. Таким образом, обезьяны получили возможность более свободного передвижения, т. е. удовлетворили одну из главных общебиологических потребностей живого организма — потребности в движении. Удовлетворение этой необходимости особенно важно в раннем возрасте, когда формируются все основные системы и функции организма (O'Neill et al. 1991). Учитывая, что двигательная активность является одной из ведущих форм саморегуляции функционального состояния, пребывание подростков в открытом вольере создавало эмоционально положительные, комфортные условия и снимало стресс пребывания в закрытом помещении, способствуя снижению агрессивных проявлений у обезьян. Подтверждение этому можно найти в работах зарубежных приматологов (de Waal, Yoshihara 1983; Hochberg, Konner 2020). Важную роль,

безусловно, играли свежий воздух, естественная освещенность и солнечный свет, улучшающий настроение и самочувствие обезьян. Кроме этого, учитывая, что в естественных условиях борьба между стадами многих приматов, в том числе макак, идет за территорию (Crofoot, Gilby 2012; García et al. 2022; Khatiwada et al. 2020), увеличение площади способствовало снижению конфликтов между особями.

Снижение количества дружественных проявлений, на первый взгляд, может показаться противоречащим предыдущим рассуждениям. Однако летний вольер, кроме увеличения общего пространства, был насыщен естественными элементами обогащения (трава, деревья, насекомые, птицы, белки и т. п.). Эти природные ресурсы активировали ориентировочно-исследовательские реакции обезьян, переключая их внимание на внешние объекты. Активация ориентировочно-исследовательской деятельности явилась дополнительным фактором, объясняющим снижение социальных проявлений, в то время как снижение количества взаимодействий с собственным телом в уличном вольере свидетельствовало о большем эмоциональном комфорте и снижении стресса. Известно, что реакции «на себя» нередко могут переходить в самоповреждающее поведение, например, расчесывание и обгрызание кожи и др. В условиях гипокинезии формируются компенсаторные двигательные стереотипы, известные у человека как госпитализм, навязчивые движения конечностями, сосание пальцев (Kuznetsova, Rodina 2016; Kuznetsova et al. 2006).

Особый интерес представляет тот факт, что в уличном вольере у макак индивидуальное поведение превалировало над социальным, тогда как в помещении эти виды активности были представлены равномерно. Данный факт требует дальнейшего изучения, поскольку позволяет глубже понять механизмы организации социального поведения у приматов.

В целом, результаты данного пилотного проекта согласуются с представлениями о необходимости улучшения условий содержания обезьян в лабораториях и питомниках для получения более надежных и достоверных сведений (Bloomsmith et al. 2019; Chapman et al. 2015; Lutz et al. 2022).

Выводы

- В уличном вольере, по сравнению с внутренним, наблюдалось увеличение двигательной активности и исследовательского поведения, а также снижение социальной активности и взаимодействий с собственным телом.

- Двигательная активность была наиболее выражена в репертуаре поведения макак-резусов, в сравнении с другими видами активности в обеих локациях.
- Индивидуальное поведение превалировало над социальным поведением на улице, тогда как в помещении эти виды активности были представлены равномерно.

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 выполнялась в соответствии с этическими стандартами Директивы Европейского Союза 86/609 / ЕЕС о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Ethics Approval

The work was carried out in accordance with the ethical standards of the European Union Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes.

Вклад авторов

- а. Никитина Мария Николаевна — проведение исследования; анализ данных.
- б. Кузнецова Тамара Георгиевна — разработка концепции, подготовка и утверждение рукописи.
- в. Голубева Инна Юрьевна — проведение исследования, анализ данных, подготовка рукописи.
- г. Барина Марина Олеговна — подготовка и утверждение рукописи.

Author Contributions

- a. Maria N. Nikitina — performed research and data analysis.
- b. Tamara G. Kuznetsova — developed the concept, prepared and approved the manuscript.
- c. Inna U. Golubeva — performed research and data analysis, prepared the manuscript.
- d. Marina O. Barinova — prepared and approved the manuscript.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Антропоидника Т. М. Ронгонен, А. П. Сенцовой и Г. А. Севрюк за помощь в проведении ежедневных наблюдений за макаками.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of the Primate Research Station, in particular, T. M. Rongonen, A. P. Sentsova and G. A. Sevruk for their assistance in daily observations of macaques.

References

- Aureli, F., van Panthaleon van Eck, C. J., Veenema, H. C. (1995) Long-tailed macaques avoid conflicts during short-term crowding. *Aggressive Behavior*, vol. 21, no. 2, pp. 113–122. (In English)
- Bloomsmith, M. A., Clay, A. W., Lambeth, S. P. et al. (2019) Survey of behavioral indices of welfare in research chimpanzees (*Pan troglodytes*) in the United States. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, vol. 58, no. 2, pp. 160–177. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000034> (In English)
- Casarrubea, M., Leca, J.-B., Gunst, N. et al. (2022) Structural analyses in the study of behavior: From rodents to non-human primates. *Frontiers in Psychology*, vol. 13, article 1033561. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1033561> (In English)
- Chapman, K., Bayne, K., Couch, J. et al. (2015) Opportunities for implementing the 3Rs in drug development and safety assessment studies using nonhuman primates. In: J. Bluemel, S. Korte, E. Schenck, G. F. Weinbauer (eds.). *The nonhuman primate in nonclinical drug development and safety assessment*. [S. l.]: Academic Press, pp. 281–301. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-417144-2.00014-7> (In English)
- Crofoot, M. C., Gilby, I. C. (2012) Cheating monkeys undermine group strength in enemy territory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 2, pp. 501–505. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115937109> (In English)
- De Waal, F. B. M., Yoshihara, D. (1983) Reconciliation and redirected affection in rhesus monkeys. *Behaviour*, vol. 85, no. 3–4, pp. 224–241. <https://doi.org/10.1163/156853983X00237> (In English)
- Deryagina, M. A. (1986) *Manipulyatsionnaya aktivnost' primatov [Manipulative activity of primates]*. Moscow: Nauka Publ., 110 p. (In Russian)
- Firsov, L. A. (1972) *Pamyat' u antropoidov. Fiziologicheskij analiz [Anthropoid memory. Physiological analysis]*. Leningrad: Nauka Publ., 230 p. (In Russian)
- García, M. G., de Guinea, M., Bshary, R., van de Waal, E. (2022) Drivers and outcomes of between-group conflict in vervet monkeys. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, vol. 377, no. 1851, article 20210145. <https://doi.org/10.1098/rstb.2021.0145> (In English)
- Gottlieb, D. H., Capitanio, J. P., McCowan, B. (2013) Risk factors for stereotypic behavior and self-biting in rhesus macaques (*Macaca mulatta*): Animal's history, current environment, and personality. *American Journal of Primatology*, vol. 75, no. 10, pp. 995–1008. <https://doi.org/10.1002/ajp.22161> (In English)
- Hochberg, Z., Konner, M. (2020) Emerging adulthood, a pre-adult life-history stage. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10, article 918. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00918> (In English)
- Khatiwada, S., Paudel, P. K., Chalise, M. K., Ogawa, H. (2020) Comparative ecological and behavioral study of *Macaca assamensis* and *M. mulatta* in Shivapuri Nagarjun National Park, Nepal. *Primates*, vol. 61, no. 4, pp. 603–621. <https://doi.org/10.1007/s10329-020-00810-9> (In English)
- Kuznetsova, T. G., Rodina, E. A. (2016) *Psikhofiziologiya obrazovaniya doshkol'nikov [Psychophysiology of education of preschool children]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University of Russia Publ., 155 p. (In Russian)
- Kuznetsova, T. G., Syrenskij, V. I., Gusakova, N. S. (2006) *Shimpanze: ontogeneticheskoe i intellektual'noe razvitie v usloviyakh laboratornogo soderzhaniya [Chimpanzees: Ontogenetic and intellectual development in laboratory conditions]*. Saint Petersburg: Politekhnik Publ., 448 p. (In Russian)
- Lutz, C. K., Coleman, K., Hopper, L. M. et al. (2022) Nonhuman primate abnormal behavior: Etiology, assessment, and treatment. *American Journal of Primatology*, vol. 84, no. 6, article e23380. <https://doi.org/10.1002/ajp.23380> (In English)
- Neal Webb, S., Schapiro, S. (2023) Locomotion as a measure of well-being in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Animals*, vol. 13, no. 5, article 803. <https://doi.org/10.3390/ani13050803> (In English)
- Newman, R., McKeown, S., Quirke, T., O'Riordan, R. M. (2021) The effect of a new enclosure on the behaviour of a large captive group of lion-tailed macaques *Macaca silenus*. *Journal of Zoo and Aquarium Research*, vol. 9, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.19227/jzar.v9i1.397> (In English)
- Novak, M. A. (2021) Self-injurious behavior in rhesus macaques: Issues and challenges. *American Journal of Primatology*, vol. 83, no. 6, article e23222. <https://doi.org/10.1002/ajp.23222> (In English)
- O'Neill, P. L., Novak, M. A., Suomi, S. J. (1991) Normalizing laboratory-reared rhesus macaque (*Macaca mulatta*) behavior with exposure to complex outdoor enclosures. *Zoo Biology*, vol. 10, no. 3, pp. 237–245. <https://doi.org/10.1002/zoo.1430100307> (In English)
- Rommeck, I., Anderson, K., Heagerty, A. et al. (2009) Risk factors and remediation of self-injurious and self-abuse behavior in rhesus macaques. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, vol. 12, no. 1, pp. 61–72. <https://doi.org/10.1080/10888700802536798> (In English)



УДК 612.825

EDN BVYESF

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-457-465>

Влияние нитрергических сигналов на выброс серотонина в медиальной префронтальной коре крыс

М. А. Сусорова ¹, Н. Б. Саульская¹

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

Сведения об авторах

Мария Андреевна Сусорова, SPIN-код: 6912-7116, e-mail: burmakinama@infran.ru

Наталья Борисовна Саульская, SPIN-код: 2293-7451, Scopus AuthorID: 6602537765, ResearcherID: [JVZ-9548-2024](https://orcid.org/0000-0003-3349-2235), ORCID: 0000-0003-3349-2235, e-mail: saulskayanb@infran.ru

Для цитирования: Сусорова, М. А., Саульская, Н. Б. (2023) Влияние нитрергических сигналов на выброс серотонина в медиальной префронтальной коре крыс. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 457–465. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-457-465> EDN BVYESF

Получена 27 октября 2023; прошла рецензирование 17 декабря 2023; принята 25 декабря 2023.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0004.

Права: © М. А. Сусорова, Н. Б. Саульская (2023). 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. Оксид азота (NO) участвует в модуляции активности ряда нейротрансмиттерных систем мозга. Вместе с тем эффекты NO на активность серотониновой системы медиальной префронтальной коры (мПК) остаются недостаточно изученными. Ранее нами было показано, что экзогенная нитрергическая стимуляция мПК локальными введениями донора NO диэтиламин моноата (DEA, 0,1–1 мМ) дозозависимо увеличивает уровень внеклеточного серотонина в этой области. Данная работа посвящена изучению эффектов эндогенной нитрергической стимуляции мПК на высвобождение серотонина в этом отделе коры, а также выяснению влияния более значительной экзогенной нитрергической стимуляции мПК введением 3 мМ DEA на этот показатель. В экспериментах, проведенных на крысах линии Спрег-Доули методом внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии, было показано, что диализная инфузия в мПК субстрата NO-синтазы L-аргинина (0,1 мМ, 1 мМ) (эндогенный эффект) сопровождается дозозависимым подъемом уровня внеклеточного серотонина в этой корковой области. Введение 5 мМ L-аргинина в мПК увеличивало этот показатель в той же степени, что и введение 1 мМ этого препарата. При этом введение в мПК 3 мМ DEA вызывало первоначальный подъем уровня внеклеточного серотонина в мПК, за которым следовало снижение этого показателя ниже фоновых значений. Результаты свидетельствуют, что эндогенная нитрергическая стимуляция мПК оказывает активационное действие на серотониновую нейротрансдукцию в этой области, что выражается в увеличении уровня внеклеточного серотонина в мПК в ответ на введение L-аргинина. Значительная экзогенная нитрергическая стимуляция мПК введением 3 мМ DEA оказывает двухфазный эффект на активность серотониновой системы, первоначально повышая, а затем быстро снижая уровень внеклеточного серотонина в мПК.

Ключевые слова: медиальная префронтальная кора, внутримозговой микродиализ, серотонин, оксид азота, L-аргинин

Effect of nitrenergic signals on serotonin release in the rat medial prefrontal cortex

M. A. Susorova ^{✉1}, N. B. Saulskaya ¹

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

Authors

Mariya A. Susorova, SPIN: 6912-7116, e-mail: burmakinama@infran.ru

Natalia B. Saulskaya, SPIN: 2293-7451, Scopus AuthorID: 6602537765, ResearcherID: JYZ-9548-2024, ORCID: 0000-0003-3349-2235, e-mail: saulskayanb@infran.ru

For citation: Susorova, M. A., Saulskaya, N. B. (2023) Effect of nitrenergic signals on serotonin release in the rat medial prefrontal cortex. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 457–465. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-457-465> EDN BVYSEF

Received 27 October 2023; reviewed 17 December 2023; accepted 25 December 2023.

Funding: This study was supported by the State Program 47 GP 'Scientific and Technological Development of the Russian Federation' (2019–2030), topic 0134-2019-0004.

Copyright: © M. A. Susorova, N. B. Saulskaya (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Nitric oxide (NO) is involved in modulating the activity of several neurotransmitter systems in the brain. However, the effects of NO on serotonergic activity of the medial prefrontal cortex (mPFC) remain poorly understood. We have previously shown that exogenous nitrenergic stimulation of the mPFC by local administration of the NO donor diethylamine nonoate (DEA, 0.1–1 mM) dose-dependently increases extracellular serotonin levels in this area. The purpose of the work was to study the effects of endogenous nitrenergic stimulation of the mPFC on serotonin release in this cortical region, and to determine the effect of more intense exogenous nitrenergic stimulation of the mPFC on serotonin release by introducing 3 mM DEA. In Sprague-Dawley rats by means of *in vivo* microdialysis and high-performance liquid chromatography, we showed that intra-mPFC infusion of L-arginine (0.1 mM, 1 mM), the NO synthase substrate, produces a dose-dependent increase in extracellular serotonin level in this area. The intra-mPFC infusion of 5 mM L-arginine increases extracellular serotonin to the same extent as the infusion of 1 mM L-arginine. The intra-mPFC administration of 3 mM DEA causes an initial increase of the mPFC extracellular serotonin followed by a decrease of serotonin level below the baseline. The present data indicate that endogenous nitrenergic stimulation of the mPFC activates serotonin neurotransmission in this area, as evidenced by the L-arginine-induced increase in mPFC serotonin levels. Strong exogenous nitrenergic stimulation of mPFC by administration of 3 mM DEA has a biphasic effect on the activity of the mPFC serotonin system, initially increasing and then rapidly decreasing the level of extracellular serotonin.

Keywords: medial prefrontal cortex, *in vivo* intracranial microdialysis, serotonin, nitric oxide, L-arginine

Введение

Оксид азота (NO) является сигнальной молекулой и, обладая высокой биологической активностью, участвует в широком спектре физиологических процессов, таких как нейротрансдукция, синаптическая пластичность, регуляция тонуса сосудов и др. (Chachlaki, Prevot 2020). NO продуцируется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, который имеет три изоформы (Garthwaite 2018). Нейронная NO-синтаза (nNOS) является основной изоформой этого фермента, присутствующей в ЦНС, а клетки, экспрессирующие nNOS, обнаружены во многих отделах головного мозга (Chachlaki, Prevot 2020), в том числе в мПК (Gabbot, Vason 1995). Основными источниками

NO в мПК являются NO-продуцирующие ГАМК-ергические интернейроны (Gabbot, Vason 1995) и волокна серотонинергических нейронов ядер шва, в которых наблюдается высокая соэкспрессия серотонина и nNOS (Simpson et al. 2003), что создает предпосылки для NO-серотонинового взаимодействия в мПК. Такое взаимодействие продемонстрировано в нескольких областях мозга, однако эффекты NO на выброс серотонина противоречивы. Так, показано, что эндогенный NO увеличивает уровень серотонина в медиальной преоптической области (Lorrain, Hull 1993) и в голубом пятне у крыс (Sinner et al. 2001), но снижает его в гиппокампе (Wegener et al. 2000). При этом влияние локальных нитрергических сигналов на высвобождение серотонина в мПК на данный момент изучено

фрагментарно. В наших предыдущих работах для нитрергической активации мы использовали донор NO — диэтиламин ноноат (DEA), при введении раствора которого происходит расщепление его молекулы с высвобождением NO. По данным, полученным в ходе таких экспериментов, экзогенная нитрергическая стимуляция мПК введением DEA (0,1–1 мМ) дозозависимо увеличивает уровень внеклеточного серотонина в этой области только в самом начале введения препарата (Saulskaya et al. 2022). При длительном введении 1 мМ DEA его активационный эффект на выброс серотонина в мПК трансформируется в тормозной (Saulskaya et al. 2021). Более того, при последовательном введении в мПК DEA в нарастающих концентрациях (0,1–0,5 мМ) уровень серотонина в мПК повышается, но дальнейшее увеличение концентрации DEA до 2,5 мМ, напротив, сопровождается его снижением (Saulskaya et al. 2022). Эти результаты поставили ряд вопросов. Во-первых, неизвестно, реализуются ли такие же закономерности под влиянием эндогенных нитрергических сигналов мПК. Во-вторых, непонятно, является ли падение уровня внеклеточного серотонина в мПК при введении 2,5 мМ DEA результатом десенситизации мишеней NO, например, растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) (Sayed et al. 2007), вследствие длительного введения этого препарата в других концентрациях, или же высокие концентрации экзогенного NO способны быстро запускать торможение выброса серотонина в мПК. Возможной причиной может быть угнетение экзоцитоза вследствие S-нитрозилирования комплексина (Robinson et al. 2018), белка экзоцитоза, высокими концентрациями NO. Работа посвящена выяснению этих вопросов. С этой целью были изучены эффекты введения в мПК предшественника NO L-аргинина (0,1, 1 и 5 мМ), а также влияние введения в мПК 3 мМ DEA на уровень внеклеточного серотонина в этой области.

Актуальность этих исследований определяется увеличивающимся объемом данных о роли NO-серотонинового взаимодействия в ЦНС в регуляции ответа организма на стресс в норме и при психопатологии (Sun et al. 2022) и малой изученностью закономерностей NO-серотонинового взаимодействия в мПК, области, играющей важную роль в контроле страха и связанных с ним функций (Asok et al. 2019).

Методика

В работе использовали крыс-самцов линии Спрег-Доули из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). Все эксперименты с использованием крыс соответствовали международным этическим стандартам гуманного обращения с экспериментальными животными.

Работа выполнена при помощи методов прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Крысам под общим наркозом в правую мПК имплантировали диализные канюли (Saulskaya, Sudorgina 2016) и через день начали микродиализные эксперименты. Фармакологические препараты добавляли в искусственную спинномозговую жидкость (ИСМЖ: 147 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, pH 7,0), используемую для перфузии мПК. В начале эксперимента собрали 5 фоновых порций диализата, по 15 мкл каждая, а затем животных разделили на 4 группы. Крысам групп «0,1 мМ R» (n = 6), «1 мМ R» (n = 6) и «5 мМ R» (n=6) в мПК вводили субстрат NO-синтазы L-аргинин (R) в концентрациях 0,1 мМ, 1 мМ и 5 мМ, соответственно, и собрали 4 порции диализата. Животным группы «3 мМ DEA» (n = 8) в мПК вводили донор NO диэтиламин ноноат (DEA, 3 мМ, «Sigma», США), а затем собрали 7 порций диализата (рис. 1).

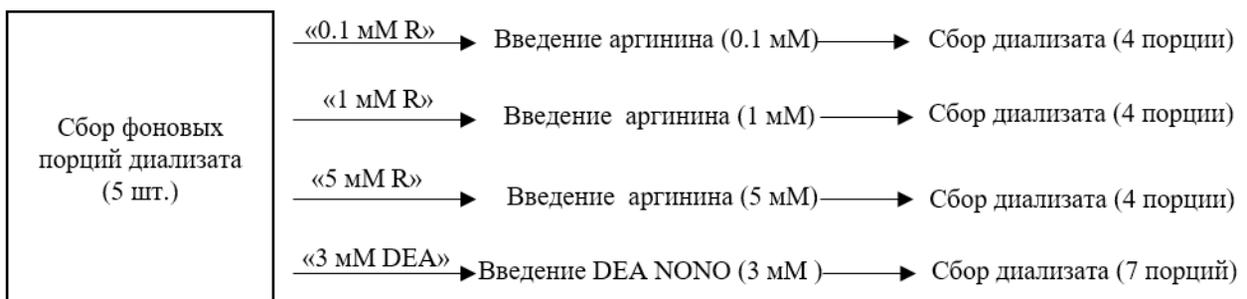


Рис. 1. Схема эксперимента. «0,1 мМ R», «1 мМ R», «5 мМ R», «3 мМ DEA» — названия групп животных

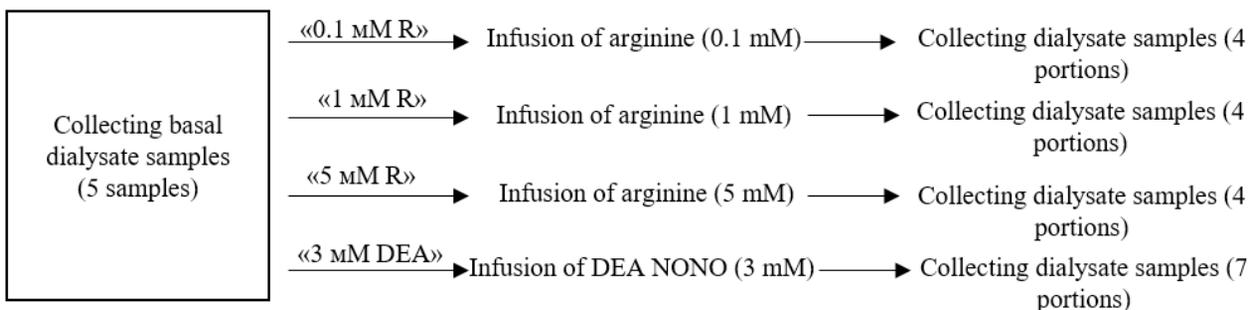


Fig. 1. Scheme of the experiment. '0.1 mM R', '1 mM R', '5 mM R', '3 mM DEA' — names of animal groups

На протяжении всего эксперимента диализат собирали каждые 15 минут и анализировали изменение уровня внеклеточного серотонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, как описано ранее (Saulskaya et al. 2020). После завершения эксперимента животных подвергли эвтаназии (Saulskaya et al. 2021) и извлекли мозг для морфологического контроля. В статистику включили крыс с локализацией канюль в мПК.

Статистическую обработку данных производили при помощи пакета SigmaStat (3.0). Данные представили как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Выборки проверяли на нормальность распределения по методу Колмогорова-Смирнова. Для сравнения эффектов введения фармакологических препаратов на уровень внеклеточного серотонина в мПК использовали дисперсионный анализ для повторяющихся замеров (F-критерий) с t-критерием Бонферрони для множественного апостериорного сравнения в случае, если данные соответствовали нормальному распределению. Если данные не соответствовали нормальному распределению, использовали непараметрический дисперсионный анализ для повторяющихся замеров Фридмана (хи-квадрат) и критерий Ньюмана-Килса для апостериорного анализа. Для сравнения динамики изменений уровня внеклеточного серотонина у животных с введениями разных концентраций аргинина использовали двухфакторный дисперсионный анализ с повторяющимися замерами и критерий Тьюки для апостериорного анализа. Парное сравнение среднего фонового уровня внеклеточного серотонина с его средним уровнем за весь период введения каждого препарата осуществляли с помощью U-критерия Манна — Уитни, если данные не соответствовали нормальному распределению, и t-критерия Стьюдента, если соответствовали. Межгрупповое сравнение средних уровней внеклеточного серотонина за весь период вве-

дения разных концентраций препарата осуществляли методом Краскела — Уоллеса (H-критерий).

Результаты

Введение субстрата NO-синтазы L-аргинина в концентрации 0,1 мМ в мПК животным группы «0,1 мМ R» не вызывало значимых изменений уровня внеклеточного серотонина в мПК в отдельных временных точках относительно фонового уровня перед введением ($F_{(9,44)} = 0,8$, $p = 0,6$) (рис. 2). Однако средний уровень внеклеточного серотонина за весь период введения препарата у крыс группы «0,1 мМ R» был достоверно выше собственных фоновых значений ($t = 2,48$, $p = 0,016$) (рис. 3). Введение 1 мМ аргинина животным группы «1 мМ R» сопровождалось повышением уровня внеклеточного серотонина в мПК (Хи-квадрат = 41,96, $p < 0,001$) (рис. 1) с максимальным подъемом $137 \pm 8\%$ в первые 15 минут введения по отношению к собственным фоновым значениям, а также повышением среднего уровня серотонина (за весь период введения 1 мМ аргинина) по сравнению с фоновыми значениями ($U = 889$, $p < 0,001$) (рис. 3). Введение 5 мМ аргинина крысам группы «5 мМ R» вызывало рост уровня внеклеточного серотонина в мПК ($F_{(9,45)} = 8,8$, $p < 0,001$) (рис. 2) с максимальным подъемом $125 \pm 6\%$ в первые 15 минут введения. Средний уровень серотонина за весь период введения 5 мМ аргинина у крыс группы «5 мМ R» также был выше собственного фонового уровня ($U = 872,5$, $p < 0,001$). Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что крысы групп «5 мМ R» и «1 мМ R» значительно отличались от крыс группы «0,1 мМ R» по динамике изменений уровня внеклеточного серотонина в мПК в ходе введения аргинина ($F_{(9,100)} = 5,1$, $p < 0,001$ — при сравнении групп «1 мМ R» и «0,1 мМ R»; $F_{(9,100)} = 4,3$, $p < 0,001$ — при сравнении групп «5 мМ R» и «0,1 мМ R») (рис. 2). Межгрупповое сравнение средних

(за весь период введения) значений уровня серотонина в ходе введения L-аргинина в концентрациях 0,1 мМ, 1 мМ и 5 мМ подтвердило влияние концентрации L-аргинина на этот показатель ($N = 41$, $p < 0,001$) (рис. 3). По данным апостериорного анализа, средние (за весь период введения) уровни серотонина в мПК при введениях 1 мМ и 5 мМ L-аргинина были выше, чем значение этого показателя при введении 0,1 мМ L-аргинина ($p < 0,05$ в обоих случаях). При этом не было выявлено значимых различий между животными групп «1 мМ R» и «5 мМ R» по изменениям уровня внеклеточного серотонина в мПК, вызываемых введениями аргинина ($F_{(9,90)} = 0,8$, $p = 0,7$) (рис. 2) и по среднему (за весь период введения) уровню внеклеточного серотонина ($p > 0,05$) (рис. 3).

Введение DEA (3 мМ) крысам группы «3 мМ DEA» (экзогенная нитрергическая стимуляция)

приводило к подъему уровня внеклеточного серотонина в мПК относительно собственного фонового уровня (Хи-квадрат = 63,5, $p < 0,001$) с максимумом $126 \pm 5\%$ в первые 15 минут введения, после чего наблюдалось падение уровня серотонина ниже фоновых значений (рис. 4).

Обсуждение результатов

NO модулирует серотониновую нейротрансмиссию в различных отделах головного мозга, в том числе за счет влияния на высвобождение серотонина (Ghasemi et al. 2019). Однако знак таких NO-серотониновых влияний варьирует от структуры к структуре и зависит от концентрации NO (Zhou et al. 2018), а также, как показали наши прежние результаты, упомянутые во введении (Saulskaya et al. 2021), определяется длительностью экзогенной нитрергической

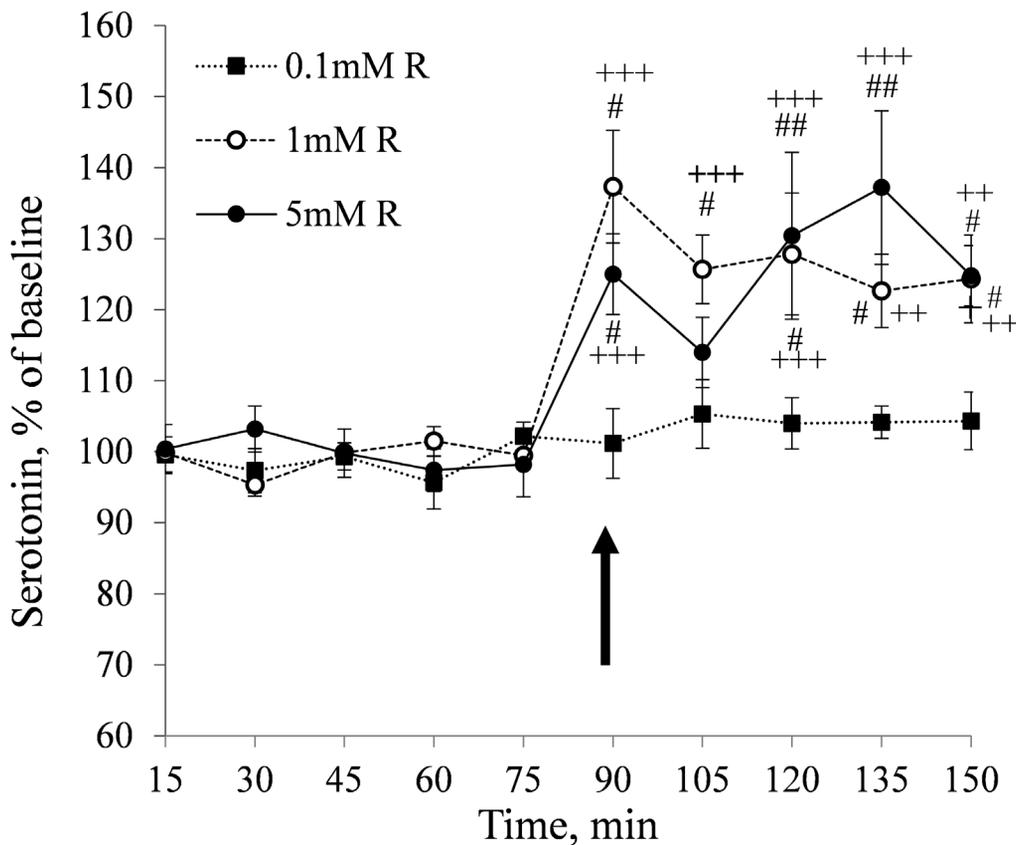


Рис. 2. Изменения уровня внеклеточного серотонина в мПК крыс с введениями в мПК L-аргинина в концентрациях 0,1 мМ, 1 мМ и 5 мМ (группы «0,1 мМ R», «1 мМ R» и «5 мМ R», соответственно). По оси X — время, мин; по оси Y — уровень серотонина, % к фону; черная стрелка — начало введения аргинина. Разброс на графиках — ошибка среднего. # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$ — при сравнении с фоном; + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$; +++ — $p < 0,001$ — при сравнении с введением 0,1 мМ L-аргинина

Fig. 2. Changes in mPFC extracellular serotonin levels of rats with intra-mPFC infusions of L-arginine at concentrations of 0.1 mM, 1 mM, and 5 mM (groups '0.1 m R', '1 mM R' и '5 mM R' respectively). X-axis — time, min; Y-axis — serotonin levels, % of the baseline; black arrow indicates the beginning of the L-arginine infusion; the deviation in the plot — errors of the mean. # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$ — compared with basal values; + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$; +++ — $p < 0,001$ — compared with 0.1 μ M L-arginine infusion

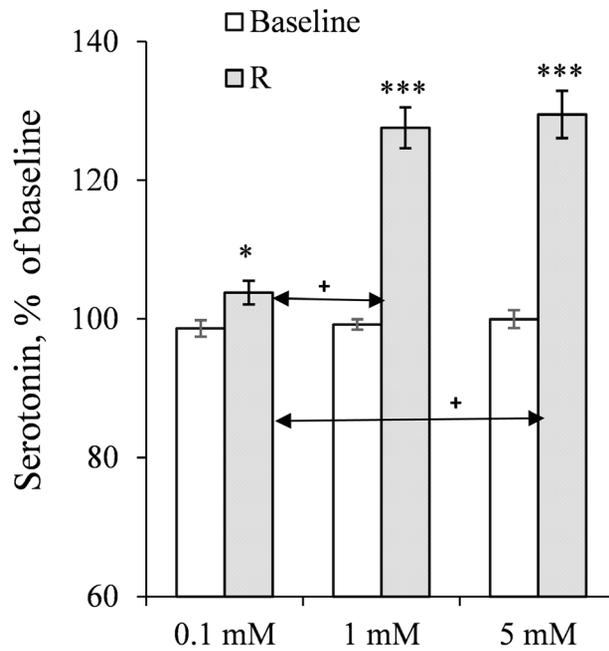


Рис. 3. Средние (за весь период введения) изменения уровня внеклеточного серотонина в мПК при введении L-аргинина (R) в концентрациях 0,1 мМ, 1 мМ и 5 мМ относительно собственного фонового уровня (Baseline). * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ — при сравнении с фоном; + — $p < 0,05$ — при межгрупповом сравнении. Остальные обозначения, как на рис. 2

Fig. 3. The average (for the entire period of infusion) changes of extracellular serotonin in the mPFC during the infusion of L-arginine (R) at concentrations of 0.1 mM, 1 mM, and 5 mM in comparison with the basal extracellular serotonin level (Baseline). * — $p < 0.05$; *** — $p < 0.001$ — compared with basal values; + — $p < 0.05$ — intergroup comparison. Other designations are as in Fig. 2

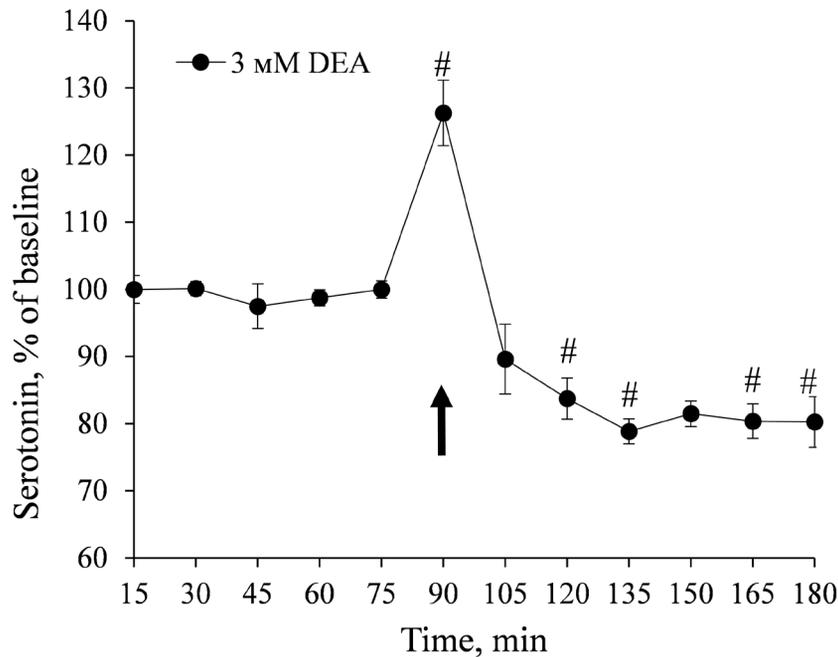


Рис. 4. Изменение уровня внеклеточного серотонина в мПК крыс при введении в мПК 3 мМ DEA (3 mM DEA). # — $p < 0,05$; — при сравнении с фоном. Остальные обозначения, как на рис. 2

Fig. 4. Changes in mPFC extracellular serotonin levels of rats with intra-mPFC infusions of 3 mM DEA. # — $p < 0.05$ — compared with basal values. Other designations are as in Fig. 2

стимуляции. В частности, ранее мы установили, что экзогенная нитрергическая стимуляция мПК введением 0,1 мМ DEA, донора NO, увеличивает уровень внеклеточного серотонина в этой области в течение всего периода введения (60 мин), а введение 1 мМ DEA — в течение первых 30 мин, после чего уровень серотонина возвращается к фоновым значениям (Saulskaya et al. 2022). Такие активационные эффекты NO (0,1 мМ, 0,5 мМ, 1 мМ) на высвобождение серотонина могут быть опосредованы торможением оксидом азота обратного захвата серотонина (Asano et al. 1997; Chanrion et al. 2007). Кроме того, NO может стимулировать процесс экзоцитоза, активируя рГЦ — одну из основных мишеней NO (Guevara-Guzman et al. 1994). Более того, продолжительная (180 мин) инфузия 1 мМ DEA в мПК приводила к падению этого показателя ниже фонового уровня в конце введения (Saulskaya et al. 2021), возможно, как отмечалось выше, вследствие десенситизации рГЦ (Sayed et al. 2007) в ходе длительного введения DEA (1 мМ).

Результаты настоящей работы подтверждают эту закономерность, демонстрируя, что введение в мПК 3 мМ DEA вызывает лишь кратковременный (15 мин) подъем уровня внеклеточного серотонина в мПК, за которым следует быстрое уменьшение этого показателя ниже фоновых значений, сохраняющееся в течение всего периода введения DEA (рис. 3). Сопоставление этих данных позволяет сделать вывод, что чем выше концентрация вводимого в мПК DEA, тем быстрее активационное влияние экзогенного NO на высвобождение серотонина в этой области переходит в тормозное. Таким образом, значительная и длительная нитрергическая стимуляция мПК может быть важной предпосылкой для появления тормозных эффектов NO на высвобождение серотонина в этой области.

Эти результаты переключаются с данными литературы о том, что сильный стресс при моделировании посттравматического стрессового расстройства провоцирует длительную активацию нитрергических процессов в ЦНС, что вызывает хроническое торможение активности серотониновых нейронов ядер шва и сопровождается усилением тревожности и проявлений страха (Sun et al. 2021).

Значимым результатом работы являются данные, свидетельствующие, что более мягкая (эндогенная) нитрергическая стимуляция мПК локальными введениями субстрата NO-синтазы L-аргинина в широком диапазоне концентраций (0,1 — 5 мМ) (в отличие от DEA) увеличивает уровень внеклеточного серотонина в мПК в течение всего времени введения. При этом,

по нашим прежним данным, блокада нитрергической системы мПК локальным введением N-нитро-L-аргинина (0,5 мМ), ингибитора NO-синтазы, снижает данный показатель (Saulskaya et al. 2022). Рассмотренные вместе, эти результаты позволяют сделать вывод о стимулирующем действии эндогенных нитрергических сигналов мПК на высвобождение серотонина в этой корковой области.

В целом, полученные в работе новые данные свидетельствуют, что эндогенная и экзогенная нитрергические стимуляции мПК по-разному регулируют высвобождение серотонина в мПК, что, возможно, отражает различие в механизмах, обслуживающих NO-серотониновое взаимодействие в этой области коры в норме и при психопатологии.

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. Экспериментальный протокол утвержден Комиссией по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 04/19 от «19» апреля 2021 г.).

Ethics Approval

The authors state that all international ethical principles of research that includes animals have been followed. The experimental protocol was approved by the Commission on Humane Treatment of Animals of the Pavlov Institute of Physiology RAS (No. 04/19, 19 April 2021).

Вклад авторов

- а. Сусорова Мария Андреевна — проведение экспериментов, статистическая обработка и анализ полученных данных, подготовка рисунков, написание статьи;
- б. Саульская Наталья Борисовна — планирование экспериментов, статистическая обработка, анализ и обсуждение полученных данных, научное редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Mariya A. Susorova — conducted experiments, performed statistical data processing, analyzed the obtained data, prepared the drawings, wrote the article;
- b. Natalia B. Saulskaya — developed the design of research experiments, performed statistical data processing, analyzed and discussed the obtained data, performed academic editing of the manuscript.

Благодарности

Авторы благодарят младшего научного сотрудника Н. А. Трофимову за помощь в работе с животными при проведении экспериментов.

Acknowledgements

The authors thank N. A. Trofimova, Junior Researcher, for her help with animals during the experiments.

References

- Asano, S., Matsuda, T., Nakasu, Y. (1997) Inhibition by nitric oxide of the uptake of [³H]serotonin into rat brain synaptosomes. *Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 75, no. 2, pp. 123–128. [https://doi.org/10.1016/S0021-5198\(19\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0021-5198(19)31323-X) (In English)
- Asok, A., Kandel, E. R., Rayman, J. B. (2019) The neurobiology of fear generalization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 12, article 329. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00329> (In English)
- Chachlaki, K., Prevot, V. (2020) Nitric oxide signalling in the brain and its control of bodily functions. *British Journal of Pharmacology*, vol. 177, no. 24, pp. 5437–5458. <https://doi.org/10.1111/bph.14800> (In English)
- Chanrion, B., Mannoury la Cour, C., Bertaso, F. et al. (2007) Physical interaction between the serotonin transporter and neuronal nitric oxide synthase underlies reciprocal modulation of their activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 19, pp. 8119–8124. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610964104> (In English)
- Gabbott, P. L. A., Bacon, S. J. (1995) Co-localisation of NADPH diaphorase activity and GABA immunoreactivity in local circuit neurones in the medial prefrontal cortex (mPFC) of the rat. *Brain Research*, vol. 699, no. 2, pp. 321–328. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01084-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01084-9) (In English)
- Garthwaite, J. (2018) Nitric oxide as a multimodal brain transmitter. *Brain and Neuroscience Advances*, vol. 2, article 2398212818810683. <https://doi.org/10.1177/2398212818810683> (In English)
- Ghasemi, M., Claunch, J., Niu, K. (2019) Pathologic role of nitrenergic neurotransmission in mood disorders. *Progress in Neurobiology*, vol. 173, pp. 54–87. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.06.002> (In English)
- Guevara-Guzman, R., Emson, P. C., Kendrick, K. M. (1994) Modulation of *in vivo* striatal transmitter release by nitric oxide and cyclic GMP. *Journal of Neurochemistry*, vol. 62, no. 2, pp. 807–810. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.62020807.x> (In English)
- Lorrain, D. S., Hull, E. M. (1993) Nitric oxide increases dopamine and serotonin release in the medial preoptic area. *NeuroReport*, vol. 5, no. 1, pp. 87–89. <https://doi.org/10.1097/00001756-199310000-00024> (In English)
- Robinson, S. W., Bourgognon, J.-M., Spiers, J. G. et al. (2018) Nitric oxide-mediated posttranslational modifications control neurotransmitter release by modulating complexin farnesylation and enhancing its clamping ability. *PLoS Biology*, vol. 16, no. 4, article e2003611. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003611> (In English)
- Saulskaya, N. B., Burmakina, M. A., Trofimova, N. A. (2021) Nitric oxide inhibits the functional activation of the medial prefrontal cortex serotonin system during fear formation and decreases fear generalization. *Neurochemical Journal*, vol. 15, no. 3, pp. 266–272. <https://doi.org/10.1134/S1819712421030107> (In English)
- Saulskaya, N. B., Burmakina, M. A., Trofimova, N. A. (2022) Effect of activation and blockade of nitrenergic neurotransmission on serotonin system activity of the rat medial prefrontal cortex. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 58, no. 2, pp. 500–507. <https://doi.org/10.1134/S0022093022020181> (In English)
- Saulskaya, N. B., Marchuk, O. E., Puzanova, M. A., Trofimova, N. A. (2020) Activation of serotonin system in the medial prefrontal cortex by sound signals of danger. *Neurochemical Journal*, vol. 14, no. 4, pp. 408–414. <https://doi.org/10.1134/S181971242004008X> (In English)
- Saulskaya, N. B., Sudorghina, P. V. (2016) Activity of the nitrenergic system of the medial prefrontal cortex in rats with high and low levels of generalization of a conditioned reflex fear reaction. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 46, no. 8, pp. 964–970. <https://doi.org/10.1007/S11055-016-0338-2> (In English)
- Sayed, N., Baskaran, P., Ma, X. et al. (2007) Desensitization of soluble guanylyl cyclase, the NO receptor, by S-nitrosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 30, pp. 12312–12317. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703944104> (In English)
- Simpson, K. L., Waterhouse, B. D., Lin, R. C. S. (2003) Differential expression of nitric oxide in serotonergic projection neurons: Neurochemical identification of dorsal raphe inputs to rodent trigeminal somatosensory targets. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 466, no. 4, pp. 495–512. <https://doi.org/10.1002/cne.10912> (In English)

- Sinner, C., Kaehler, S. T., Philippu, A., Singewald, N. (2001) Role of nitric oxide in the stress-induced release of serotonin in the locus coeruleus. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, vol. 364, no. 2, pp. 105–109. <https://doi.org/10.1007/s002100100428> (In English)
- Sun, N., You, Y., Yang, D. et al. (2021) Neuronal nitric oxide synthase in dorsal raphe nucleus mediates PTSD-like behaviors induced by single-prolonged stress through inhibiting serotonergic neurons activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 585, pp. 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.11.048> (In English)
- Sun, N., Qin, Y.-J., Chu, X. et al. (2022) Design of fast-onset antidepressant by dissociating SERT from nNOS in the DRN. *Science*, vol. 378, no. 6618, pp. 390–398. <https://doi.org/10.1126/science.abo3566> (In English)
- Wegener, G., Volke, V., Rosenberg, R. (2000) Endogenous nitric oxide decreases hippocampal levels of serotonin and dopamine *in vivo*. *British Journal of Pharmacology*, vol. 130, no. 3, pp. 575–580. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703349> (In English)
- Zhou, Q.-G., Zhu, X.-H., Nemes, A. D., Zhu, D.-Y. (2018) Neuronal nitric oxide synthase and affective disorders. *IBRO Reports*, vol. 5, pp. 116–132. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2018.11.004> (In English)



УДК 597.442 + 591.1 + 577.122

EDN MTWХКТ

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-466-474>

Изменение содержания продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови у различных видов осетровых при их адаптации к гиперосмотической среде

А. В. Вьюшина ^{✉1}, О. Г. Семенова ¹, [Л. С. Краюшкина](#) ²

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

² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Сведения об авторах

Анна Вадимовна Вьюшина, e-mail: vyushinaav@infran.ru

Ольга Геннадьевна Семенова, e-mail: semenovaog@infran.ru

[Людмила Сергеевна Краюшкина](#), SPIN-код: 4762-1950

Для цитирования: Вьюшина, А. В., Семенова, О. Г., [Краюшкина, Л. С.](#) (2023) Изменение содержания продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови у различных видов осетровых при их адаптации к гиперосмотической среде. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 466–474. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-466-474> EDN MTWХКТ

Получена 5 октября 2023; прошла рецензирование 11 декабря 2023; принята 20 декабря 2023.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-06553.

Права: © А. В. Вьюшина, О. Г. Семенова, [Л. С. Краюшкина](#) (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В данной работе исследовали изменения окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови у осетровых разных эколого-физиологических групп в процессе их адаптации к морской воде с целью выяснения физиолого-биохимических различий в функционировании механизмов осмотической и ионной регуляции у осетровых этих групп. Были изучены: стерлядь *Acipenser ruthenus* (Linnaeus, 1758, пресноводный вид из Средней Волги, совершающий миграции только в пределах реки), сибирский осетр из реки Лена *A. baerii* (Brandt, 1869, пресноводный вид, совершающий кратковременные пищевые миграции в эстуарий с соленостью воды до 10 ‰), русский осетр *A. gueldenstaedtii* (Brandt et Ratzeburg, 1833) и белуга *Huso huso* (Linnaeus, 1758, солоноватоводные анадромные виды Волго-Каспийского бассейна, совершающие регулярные миграции «река-море-река» и обитающие в каспийских водах при солености до 12–14 ‰). Для определения количества продуктов ОМБ использовали методику Арутуняна с соавторами (Arutyunyan et al. 2000). Показано, что у стерляди уровень ОМБ при солевой нагрузке падает, у сибирского осетра остается без изменений; у изученных анадромных видов колебания уровня ОМБ совпадают с динамикой осмолярности, увеличиваясь в течении 12 часов после перевода рыб в искусственную морскую воду и снижаясь после перехода на гипоосмотический тип регуляции. Можно заключить, что показатели ОМБ сыворотки крови являются значимыми маркерами адаптационных перестроек у осетров различных экологических групп.

Ключевые слова: осетровые, эколого-физиологические группы, гиперосмотическая среда, адаптация, окислительная модификация белков

Changes in the level of protein oxidative modification products in blood serum of different types of sturgeon in response to their adaptation to hyperosmotic environment

A. V. Vyushina ^{✉1}, O. G. Semenova ¹, L. S. Krayushkina ²

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

²Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Anna V. Vyushina, e-mail: vyushinaav@infran.ru

Olga G. Semenova, e-mail: semenovaog@infran.ru

Lyudmila S. Krayushkina, SPIN: 4762-1950

For citation: Vyushina, A. V., Semenova, O. G., Krayushkina, L. S. (2023) Changes in the level of protein oxidative modification products in blood serum of different types of sturgeon in response to their adaptation to hyperosmotic environment. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 466–474. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-466-474> EDN MTWXXT

Received 5 October 2023; reviewed 11 December 2023; accepted 20 December 2023.

Funding: This study was supported by RFFR grant No. 15-04-06553.

Copyright: © A. V. Vyushina, O. G. Semenova, L. S. Krayushkina (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The article investigates changes in the level of oxidative proteins in the blood serum of sturgeons from different ecological and physiological groups in response to their adaptation to sea water. The study aim to identify physiological and biochemical differences in osmotic and ion regulation in different groups of sturgeons. Among the studied groups are sterlet *Acipenser ruthenus* Linnaeus, 1758 (freshwater species from the Middle Volga, migrating only within the river), Siberian sturgeon from the Lena river *A. baerii* Brandt, 1869 (freshwater species, making short-term food migration to the estuary with salinity of water up to 10 ‰), Russian sturgeon *A. gueldenstaedtii* Brandt et Ratzeburg, 1833 and Beluga *Huso huso* (Linnaeus, 1758) (brackish water anadromous species of the Volga-Caspian basin, making regular migration 'river-sea-river' and living in the Caspian waters with salinity up to 12–14 ‰). The carbonyl derivatives of proteins were identified in the blood serum using the method described in (Arutyunyan et al. 2000). It is shown that in salty environment the level of oxidative proteins falls, in sterlet, remains unchanged in Siberian sturgeon, while in the studied anadromous species the fluctuations of oxidative proteins level match the dynamics of osmolarity — it increases within 12 hours after the transfer of fish into artificial sea water and decreases after the transition to the hypoosmotic type of regulation. It can be concluded that oxidative modification of serum protein is a significant marker of adaptation in sturgeons of different ecological groups.

Key words: sturgeon, ecological and physiological groups, hyperosmotic environment, adaptation, oxidative modification of proteins

Светлой памяти
Людмилы Сергеевны Краюшкиной,
учителя и друга

Введение

Осетровые (сем. *Acipenseridae*), являясь по происхождению пресноводными рыбами, в процессе эволюции освоили различные по солености ареалы и в настоящее время живут как в пресной, так и морской среде. Их можно условно разделить на четыре эколого-физиологические группы: 1) исключительно пресноводные виды; 2) пресноводные виды,

но совершающие кратковременные, в основном пищевые, миграции в солоноватые воды (5–10 ‰) заливов и эстуарий; 3) солоноватоводные диадромные; 4) морские диадромные виды, живущие большую часть жизни в морских водах соленостью, соответственно, 12–18 ‰ и 22–33 ‰, но совершающие регулярные миграции в реки на нерест. Способность осетровых этих групп адаптироваться к солености среды их обитания обусловлена механизмами осмотической

и ионной регуляции, которые имеют различный уровень физиолого-биохимической активности (Krayushkina 2022).

Ионорегуляция в морской воде — чрезвычайно энергозависимый процесс, поскольку транспорт ионов во многих случаях протекает против концентрационного градиента, например, выведение из организма избытка Na^+ и K^+ хлоридными клетками жабр (Marshall, Bryson 1998). Как энергозависимый процесс ионорегуляция зависит от функционирования митохондрий, при работе которых образуется 70% внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). У рыб была обнаружена прямая взаимосвязь между интенсивностью метаболизма и активацией окислительных ферментов (Wilhelm Filho et al. 1993).

В настоящее время установлено, что в норме в тканях происходит постоянная генерация АФК, которые участвуют в передаче сигналов, направленных на запуск каскада реакций, необходимых для приспособления и выживания организма в экстремальных условиях (Halliwell, Gutteridge 2007). Любая стрессорная реакция организма сопровождается кратковременным подъемом АФК и развитием окислительного стресса. Окислительный стресс является одним из тех стимулов, которые помогают включить клеточную адаптацию организма (Smith 1991). Токсическое действие АФК проявляется при состояниях окислительного стресса, сопровождающихся резкой интенсификацией свободно-радикальных процессов и снижением активности антиоксидантной защиты в тканях (Davies 1995; Halliwell, Gutteridge 2007).

Одно из центральных мест в работе сигнальных систем клетки принадлежит белкам и продуктам их метаболизма, в частности продуктам свободно-радикального окисления белков, которое можно рассматривать как систему внутренней модуляции и передачи информации от внешней среды к внутриклеточным системам и наоборот (Dubinina 2006).

Окислительная модификация белков рассматривается как один из ранних и надежных показателей окислительного стресса (Caraceni et al. 1997; Mecocci et al. 1999; Stadtman 2001). Белки плазмы, подвергшиеся окислительной деструкции, имеют довольно большой период полураспада и могут находиться в клетках в течение многих часов (Grune et al. 1997; Reinheckel et al. 1998). Повышение уровня ОМБ свидетельствует о напряженности свободно-радикальных процессов при воздействии неблагоприятных внешних факторов и ряде пато-

логических состояний (Ciolino, Levine 1997; Winterbourn et al. 2000).

Количество окисленных белков в клетках обусловлено генетически и является их фенотипической характеристикой (Dubinina 2006). Окислительная модификация белков является одним из ранних и доказательных маркеров метаболических изменений в организме при стрессорных нагрузках и в процессе адаптации к ним. В этой связи представляет интерес определение уровня ОМБ в сыворотке крови у осетровых, принадлежащих к разным экологическим группам, в процессе их адаптации к морской воде с целью дальнейшего выяснения физиолого-биохимических различий в функционировании механизмов осмотической и ионной регуляции у осетровых этих групп.

Материал и методы исследования

Для экспериментальной работы были использованы неполовозрелые особи (в возрасте 2+) следующих видов из различных экологических групп:

Стерлядь *Acipenser ruthenus* (Linnaeus, 1758; длиной $39,0 \pm 0,6$ см, весом $193,0 \pm 10,3$ г) — пресноводный вид из Средней Волги, совершающий миграции только в пределах реки (1-я группа); в эксперименте было использовано шесть животных.

Сибирский осетр из реки Лена *A. baerii* (Brandt, 1869; длиной $63,0 \pm 1,0$ см, весом $863,0 \pm 49,8$ г) — пресноводный вид, совершающий кратковременные пищевые миграции в эстуарий с соленостью воды до 10 ‰ (2-я группа); в эксперименте было использовано шесть животных.

Русский осетр *A. gueldenstaedtii* (Brandt et Ratzeburg, 1833; длиной $40,2 \pm 0,4$ см, весом $225,6 \pm 7,3$ г); в эксперименте было использовано десять животных.

Белуга *Huso huso* (Linnaeus, 1758; длиной $56,3 \pm 3,4$ см, весом $700,0 \pm 107,4$ г); в эксперименте было использовано десять животных.

Солоноватоводные анадромные виды, русский осетр и белуга, совершают регулярные миграции «река-море-река» и обитают в каспийских водах при солености до 12–14 ‰ (3-я группа).

Экспериментальная работа с ленским осетром, выращенным на Конаковском рыбноводном заводе (Тверская обл.), выполнена в лаборатории Биологического НИИ Санкт-Петербургского государственного университета. Исследование неполовозрелых особей стерляди, белуги и русского осетра, выращенных в научно-производственном центре по осетроводству БИОС (Астраханская обл., Икрянинский р-н), проведено

на Кизанском и Бертюльском рыбоводных заводах Астраханской области.

В эксперименте рыб переводили из пресной воды (контроль) в морскую воду соленостью 12,5–12,7 ‰, по составу и соотношению солей аналогичную воде Среднего Каспия (12,7 ‰). Через 7–10 суток адаптации рыб всех исследуемых видов, а также в течение различных сроков адаптации (через 12, 24 и 72 ч) в опытах с русским осетром и белугой брали пробы для определения осмолярности сыворотки крови с целью оценки уровня осмотической регуляции вида и уровня ОМБ сыворотки крови. Пресноводные виды — стерлядь и сибирский осетр были переведены в морскую воду соленостью 12,5–12,7 ‰ после предварительной их адаптации к солености 10 ‰ в течение 10 суток, после перед переводом их в соленость 12,5–12,7 ‰ также были взяты пробы крови.

Пробы брали из хвостовой вены с помощью шприца. Кровь после ее свертывания центрифугировали для получения чистой сыворотки. Осмолярность анализируемых биологических сред и воды определяли методом криоскопии на автоматическом микроосмометре МТ-2 (НПО «Буревестник», Россия), результаты выражали в мосм/л.

Определение продуктов ОМБ в сыворотке крови производили спектрофотометрически по методу (Levin et al. 1990) с незначительными модификациями (Arutyunyan et al. 2000). При определении ОМБ использовали два показателя: спонтанная ОМБ (СОМБ) и ОМБ, индуцированная реактивом Фентона (ФОМБ). Это позволило дифференцированно оценить степень повреждения окисленных белков и степень патологических изменений. Первый показатель характеризует базальный уровень окислительной модификации белков, второй, характеризующий приращение ОМБ после стимуляции реактивом Фентона (смесь FeSO_4 10 мМ, ЭДТА 10 мМ и H_2O_2 0,1 М), указывает на наличие субстрата для свободно-радикальных процессов и в целом является показателем резервных возможностей организма при реакции на окислительный стресс (Dubinina 2006; Kuzmenko, Laptsev 1999). Измерение оптической плотности продуктов ОМБ производили при длине волны 363 нм, результаты спонтанной и индуцированной ОМБ выражали в Е/мг белка, где Е — единицы оптической плотности. Общий белок измеряли по методу Лоури.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 8.0 (Stat Soft Inc.). Данные анализировали с помощью критерия Стьюден-

та в случае нормального распределения (изменение осмолярности) и по критерию Манна-Уитни в случае отсутствия нормального распределения (изменение ОМБ). Проверку нормальности распределения выборки осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Изменения осмолярности сыворотки крови у изученных видов после их адаптации к морской воде показали, что эти виды характеризуются различным уровнем осмотической регуляции при увеличении солености среды (табл. 1). Через семь суток пребывания стерляди в морской воде 12,7 ‰ после предварительной адаптации к солености 10 ‰ в течение десяти суток осмолярность сыворотки крови поднимается на 55,8 % выше исходного уровня (в пресной воде) и достигает значения осмолярности морской воды. Этот вид приспосабливается к предоставленной солености как осмоконформер. У сибирского осетра в аналогичных условиях осмолярность сыворотки крови поднимается к концу опыта на 18,8 % выше исходного уровня и устанавливается на 17,8 % ниже осмолярности морской воды.

При прямом переводе русского осетра и белуги из пресной в морскую воду осмолярность сыворотки крови поднимается в течение 24 часов после перевода, соответственно, на 65,8 мосм/л и 55,2 мосм/л выше уровня, который был у рыб в пресной воде. На седьмые сутки опыта осмолярность сыворотки крови у этих видов устанавливается, соответственно, на 19,3% и 21,8% ниже, чем осмолярность морской воды, что свидетельствует о переходе рыб на гипоосмотический тип регуляции.

В пресной воде стерлядь и сибирский осетр имеют повышенный уровень СОМБ по сравнению с русским осетром и белугой (табл. 1). Также следует отметить, что уровень этого параметра у стерляди выше ($p = 0,017$), чем у сибирского осетра, а у белуги выше, чем у русского осетра ($p = 0,006$). ФОМБ в пресной воде у стерляди и сибирского осетра достоверно ниже, чем СОМБ, в то время как у диадромных солоноватоводных видов наблюдается обратная картина (табл. 1).

После адаптации стерляди к солоноватой воде 12 ‰ в течение семи дней уровень как спонтанной, так и индуцированной окислительной модификации белков достоверно снизились по сравнению со значениями этих показателей в пресной воде (табл. 1). У сибирского осетра,

Табл. 1. Осмолярность сыворотки крови и уровень окислительной модификации белков у осетровых в пресной воде и после адаптации к морской воде

Виды и период воздействия	Осмолярность сыворотки крови, мосм/л M ± s. e. [n]	Окислительная модификация белков, Е/мг белка, Ме (SQR) [n]	
		Спонтанная	Индукцированная
<i>A. ruthenus</i> Стерлядь в пресной воде 7 сут в S = 12,7 ‰ (409 ± 2 мосм/л)	263,6 ± 1,2 [5]	0,33 (0,34-0,41) [4]	0,24 (0,23-0,29) [4]
	410,7 ± 4,0* [6]	0,23* (0,23-0,29) [4]	0,06* (0,06-0,09) [4]
<i>A. baerii</i> Сибирский осетр (река Лена) в пресной воде 10 сут в S = 10 ‰ (322,2 мосм/л) 10 сут в S = 12,5 ‰ (403 ± 3 мосм/л)	278,7 ± 2,2 [6]	0,18 (0,14-0,19) [5]	0 (0-0) [5]
	—	0,05* (0-0,09) [4]	0,09* (0,04-0,29) [4]
	331,2 ± 7,5* [5]	0,17 (0,11-0,23) [4]	0,17* (0,12-0,23) [4]
<i>A. gueldenstaedtii</i> Русский осетр в пресной воде в S = 12,5‰ (403 ± 3 мосм/л) 12 ч 24 ч 72 ч 7 сут	285,6 ± 2,1 [10]	0 (0-0) [5]	0,19 (0,18-0,2) [5]
	324,4 ± 1,5 [5]	0,05*(0,05-0,16) [5]	0,39*(0,36-0,72)[4]
	351,4 ± 5 [5]	0 (0-0) [5]	0,53*(0,29-0,54) [5]
	334,2 ± 9,2 [4]	0,02 (0,01-0,07) [4]	0,44*(0,34-0,65) [4]
	325,2 ± 6,2* ²⁴ [5]	0,08* (0,07-0,1) [4]	0,41*(0,27-0,44) [5]
<i>Huso huso</i> Белуга в пресной воде в S = 12,5 ‰ (409 ± 2 мосм/л) 12 ч 24 ч 7 сут	279,6 ± 2,2 [10]	0,01 (0,01-0,02) [7]	0,52 (0,15-0,98) [7]
	313,8 ± 2,9 [5]	0,04* (0,04-0,5) [5]	0,31 (0,26-0,31) [5]
	334,8 ± 2,3 [5]	0,015 (0-0,02) [5]	0,48 (0,21-1,01) [5]
	319,8 ± 1,7* [6]	0,03*(0,02-0,04) [5]	0,29 (0,27-0,35) [5]

Примечание: M ± s. e. — среднее значение и его стандартная ошибка; различия достоверны: * — p < 0,05 (без индекса — по сравнению с контролем, в пресной воде, с индексом ⁽²⁴⁾ — по сравнению с соответствующим периодом воздействия), в квадратных скобках — количество рыб. Ме — медиана, IQR — интерквартильный размах между значениями 25–75 перцентилей, «—» — нет данных.

Table 1. Osmolarity of blood serum and the level of oxidative modification of proteins in sturgeon in fresh water and after adaptation to sea water

Species and exposure time	Blood serum osmolarity, mosm/l M ± s. e. [n]	Oxidative modification of proteins, E/mg protein, Me (SQR) [n]	
		Spontaneous	Induced
<i>A. ruthenus</i> Sterlet in freshwater 7 days in S = 2.7 ‰ (409 ± 2 mosm/l)	263.6 ± 1.2 [5]	0.33 (0.34-0.41) [4]	0.24 (0.23-0.29) [4]
	410.7 ± 4.0* [6]	0.23* (0.23-0.29) [4]	0.06* (0.06-0.09) [4]
<i>A. baerii</i> Siberian sturgeon (river Lena) in freshwater 10 days in S = 10 ‰ (322.2 mosm/l) 10 days in S = 12.5 ‰ (403 ± 3 mosm/l)	278.7 ± 2.2 [6]	0.18 (0.14-0.19) [5]	0 (0-0) [5]
	—	0.05* (0-0.09) [4]	0.09* (0.04-0.29) [4]
	331.2 ± 7.5* [5]	0.17 (0.11-0.23) [4]	0.17* (0.12-0.23) [4]

Table 1. Completion

<i>A. gueldenstaedtii</i> Russian sturgeon in freshwater in S = 12.5 ‰ (403 ± 3 mosm/l)	285.6 ± 2.1 [10]	0 (0-0) [5]	0.19 (0.18-0.2) [5]
12 h	324.4 ± 1.5 [5]	0.05*(0.05-0.16) [5]	0.39*(0.36-0.72)[4]
24 h	351.4 ± 5 [5]	0 (0-0) [5]	0.53*(0.29-0.54) [5]
72 h	334.2 ± 9.2 [4]	0.02 (0.01-0.07) [4]	0.44*(0.34-0.65) [4]
7 days	325.2 ± 6.2* ²⁴ [5]	0.08* (0.07-0.1) [4]	0.41*(0.27-0.44) [5]
<i>Huso huso</i> Beluga in freshwater in S = 12.5 ‰ (409 ± 2 mosm/l)	279.6 ± 2.2 [10]	0.01 (0.01-0.02) [7]	0.52 (0.15-0.98) [7]
12 h	313.8 ± 2.9 [5]	0.04* (0.04-0.5) [5]	0.31 (0.26-0.31) [5]
24 h	334.8 ± 2.3 [5]	0.015 (0-0.02) [5]	0.48 (0.21-1.01) [5]
7 days	319.8 ± 1.7* [6]	0.03*(0.02-0.04) [5]	0.29 (0.27-0.35) [5]

Note: M ± s. e. — mean value and its standard deviation; differences are significant at * p — < 0.05 (without index — compared with control, in fresh water; with index (²⁴) — compared with the corresponding period of exposure); in square brackets — the number of fish. Me — median, IQR — interquartile range between 25–75 percentiles, “–” — no data available.

который в природе совершает кратковременные миграции в солоноватые воды, в опыте после семи суток пребывания в воде 10 ‰ СОМБ снижается, а ФОМБ — увеличивается от следовых значений до 0,09 Е/мг белка (табл. 1). При последующем содержании рыб в течение семи суток в воде с соленостью 12 ‰ значения СОМБ возрастают до уровня, отмеченного в пресной воде, а показатели ФОМБ остаются без изменений.

В процессе адаптации русского осетра и белуги к морской воде 12,5 ‰ через 12 часов опыта у обоих видов наблюдается достоверное увеличение показателей СОМБ сыворотки крови. Через 24 часа пребывания рыб в морской воде этот показатель снижается до уровня, наблюдаемого в пресной воде. После семи суток содержания в морской воде у русского осетра и у белуги уровень СОМБ возрастает до значений, наблюдаемых через 12 часов опыта.

ФОМБ при адаптации русского осетра к морской среде достоверно увеличивается через 12 часов опыта и остается далее без изменений. У белуги в процессе адаптации к морской воде 12,5 ‰ этот показатель не изменяется, но следует отметить, что в исследуемых группах наблюдается большой разброс значений (табл. 1.).

Обсуждение

Более высокий уровень СОМБ у пресноводных видов может свидетельствовать о более интенсивном кислородном обмене у стерляди и сибирского осетра по сравнению с белугой и русским осетром в пресной воде. Кроме того, этот факт может отражать интенсивность ра-

боты митохондрий в зависимости от температуры окружающей среды в эпителии обитаемости вида (Iftikar 2014; Rörtner 2002).

Как уже упоминалось, средневожская стерлядь при адаптации к солоноватой воде становится изоосмотической среде обитания и не проявляет черт гипоосмотической регуляции, характерной для солоноватоводных диадромных видов. Эванс и Кульц в своем обзоре отмечают, что из-за высокой потребности в энергии, связанной с макромолекулярной защитой и восстановлением (например, синтезом белков теплового шока), ключевой особенностью клеточной стрессовой реакции является перенаправление метаболической энергии с нормальных клеточных процессов на специфические функции клеточной адаптации (Evans, Kültz 2020). Изменения уровня ОМБ, которые мы наблюдаем у средневожской стерляди после адаптации к воде 12,7 ‰, могут свидетельствовать о замедлении метаболизма и снижении уровня клеточного дыхания, связанных с перенапряжением систем адаптации.

Изменения в уровне ОМБ у сибирского осетра в течение адаптации к гиперосмотической среде свидетельствуют об успешной функциональной перестройке редокс-баланса организма, связанной с адаптационными процессами. Возможно, что успешная адаптация этого вида рыб связана с перекрестной адаптацией к низким температурам и связанными с этим развитыми механизмами выработки энергии в митохондриях (Evans, Kültz 2020; Wilhelm Filho 2007).

Повышенный уровень продуктов ОМБ у белуги в сравнении с русским осетром в контроле (пресная вода), возможно, отражает видовые

особенности белкового и / или кислородного метаболизма этого вида осетровых. Высокая дисперсия показателей ФОМБ у белуги после перевода в искусственную морскую воду может быть отражением функциональной незрелости структур, связанных с генерацией и реализацией адаптационных стресс-сигналов (McCormick 1994). Несмотря на большую массу тела рыб (700,0 ± 107,4 г), белуга, вероятно, еще не достигает завершения функциональной зрелости. Тем не менее, даже эти животные демонстрируют вполне действенную гипоосмотическую регуляцию по сравнению с осмоконформером — стерлядью. При сравнении изменений уровня ФОМБ в течение адаптации к солевому воздействию у сибирского осетра и солоноватоводных проходных форм можно предположить, что механизмы взаимодействия кислородного обмена и адаптации к изменению осмолярности внешней среды у сибирского осетра иные, чем у белуги и русского осетра.

В целом, можно заметить, что в пресной воде более высокий уровень показателей СОМБ у пресноводных осетров по сравнению с солоноватоводными связан со специфическими механизмами кислородного метаболизма и эпителием обитаемости вида. По-видимому, окислительная модификация белков участвует в процессах, связанных с изменением типа осморегуляции (Rivera-Ingraham, Lignot 2017). Кроме того, возможность изменения типа осморегуляции зависит не только от наличия специфических ион-экскреторных ферментативных систем в эффекторных органах (McCormick 1994), но также определяется генетически зависимыми механизмами кислородного метаболизма в тканях и резистентностью тканей и органов разных видов к окислительному стрессу (Dubinina 2006).

Можно заключить, что окислительная модификация белков сыворотки крови является значимым маркером адаптационных перестроек у осетров различных экологических групп. Процессы ОМБ как отражение участия окислительного стресса в механизмах осмотической и ионной регуляции при адаптации к морской воде у разных экологических групп осетровых имеют существенное значение в формировании физиолого-биохимических различий.

Список сокращений

ОМБ — окислительная модификация белков.

СОМБ — спонтанная окислительная модификация белков.

ФОМБ — фентон-индуцированная окислительная модификация белков.

АФК — активные формы кислорода.

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 соответствует принципам международной этики.

Ethics Approval

The authors declare that the study complies with all international ethical principles applicable to animal research.

Вклад авторов

- a. Вьюшина Анна Вадимовна — идея работы и планирование эксперимента, сбор и обработка данных, написание рукописи, редактирование рукописи;
- б. Семенова Ольга Геннадьевна — идея работы и планирование эксперимента, сбор и обработка данных, написание рукописи, редактирование рукописи;
- в. Краюшкина Людмила Сергеевна — идея работы и планирование эксперимента, сбор и обработка данных, написание рукописи, редактирование рукописи.

Author Contributions

- a. Anna V. Vyushina — developed the research concept and planned the experiment, collected and processed the data, drafted the manuscript;
- b. Olga G. Semenova — developed the research concept and planned the experiment, collected and processed the data, drafted the manuscript;
- c. Lyudmila S. Krayushkina — developed the research concept and planned the experiment, collected and processed the data, drafted the manuscript.

List of Abbreviations

OMP — oxidative modification of proteins.
 SOMP — spontaneous oxidative modification of proteins.
 FOMP — Fenton-chemistry-based oxidative modification of proteins.
 ROS — reactive oxidative species.

References

- Arutyunyan, A. V., Dubinina, E. E., Zybina, N. N. (2000) *Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoj sistemy organizma [Methods of estimating a free-radical oxidation and anti-oxidant system in the body]*. Saint Petersburg: Foliant Publ., 104 p. (In Russian)
- Caraceni, P., De Maria, N., Ryu, H. S. et al. (1997) Proteins but not nucleic acids are molecular target for the free radical attack during reoxygenation of rat hepatocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 23, no. 2, pp. 393–344. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(96\)00571-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(96)00571-0) (In English)
- Ciolino, H. P., Levine, R. L. (1997) Modification of proteins in endothelial cell death during oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 22, no. 7, pp. 1277–1282. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(96\)00495-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(96)00495-9) (In English)
- Davies, K. J. A. (1995) Oxidative stress: The paradox of aerobic life. *Biochemical Society Symposium*, vol. 61, pp. 1–31. <https://doi.org/10.1042/bss0610001> (In English)
- Dubinina, E. E. (2006) *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noj aktivnosti kletok: (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie): fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie aspekty [Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells: (life and death, creation and destruction): Physiological and clinical-biochemical aspects]*. Saint Petersburg: Meditsinskaya Pressa Publ., 397 p. (In Russian).
- Evans, T. G., Kültz, D. (2020) The cellular stress response in fish exposed to salinity fluctuations. *Journal of Experimental Zoology. Part A: Ecological and Integrative Physiology*, vol. 333, no. 6, pp. 421–435. <http://doi.org/10.1002/jez.2350> (In English)
- Grune, T., Reinheckel, T., Davies, K. J. A. (1997) Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB Journal*, vol. 11, no. 7, pp. 526–534. PMID: [9212076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9212076/) (In English)
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. (2007) *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 851 p. (In English)
- Iftikar, F. I., MacDonald, J. R., Baker, D. W. et al. (2014) Could thermal sensitivity of mitochondria determine species distribution in a changing climate? *The Journal of Experimental Biology*, vol. 217, no. 13, pp. 2348–2357. <http://doi.org/10.1242/jeb.098798> (In English)
- Krayushkina, L. S. (2022) *Funktsional'naya evolyutsiya osmoregulyatornoj sistemy osetrovyykh (Acipenseridae) [Functional evolution of osmoregulatory system of sturgeons (Acipenseridae)]*. Moscow: Fismatlit Publ., 316 p. (In Russian)
- Kuzmenko, D. I., Laptev, D. I. (1999) Otsenka rezerva lipidov syvorotki krovi dlya perekisnogo okisleniya v dinamike okislitel'nogo stressa u krysa [Assessment of serum lipid reserve for peroxidation in the dynamics of oxidative stress in rats]. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, vol. 45, no. 1, pp. 47–54. (In Russian).
- Levin, R. L., Garland, D., Oliver, C. N. et al. (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, vol. 186, pp. 464–478. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86141-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86141-H) (In English)
- Marshall, W. S., Bryson, S. E. (1998) Transport mechanisms of seawater teleost chloride cells: An inclusive model of a multifunctional cell. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular and Integrative Physiology*, vol. 119, no. 1, pp. 97–106. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(97\)00402-9](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(97)00402-9) (In English)
- McCormick, S. D. (1994) Ontogeny and evolution of salinity tolerance in anadromous salmonids: Hormones and heterochrony. *Estuaries and Coasts*, vol. 17, no. 1A, pp. 26–33. <https://doi.org/10.2307/1352332> (In English)
- Mecocci, P., Fanó, G., Fulle, S. et al. (1999) Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle. *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 26, no. 3–4, pp. 303–308. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00208-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00208-1) (In English)
- Pörtner, H. O. (2002) Climate variations and the physiological basis of temperature dependent biogeography: Systemic to molecular hierarchy of thermal tolerance in animals. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular & Integrative Physiology*, vol. 132, no. 4, pp. 739–761. [https://doi.org/10.1016/S1095-6433\(02\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S1095-6433(02)00045-4) (In English)
- Reinheckel, T., Noack, H., Lorenz, S. et al. (1998) Comparison of protein oxidation and aldehyde formation during stress in isolated mitochondria. *Free Radical Research*, vol. 29, no. 4, pp. 297–305. <https://doi.org/10.1080/10715769800300331> (In English)
- Rivera-Ingraham, G. A., Lignot, J.-H. (2017) Osmoregulation, bioenergetics and oxidative stress in coastal marine invertebrates: Raising the questions for future research. *Journal of Experimental Biology*, vol. 220, no. 10, pp. 1749–1760. <http://doi.org/10.1242/jeb.135624> (In English)

- Smith, C. V. (1991) Correlations and apparent contradictions in assessment of oxidant stress status *in vivo*. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 10, no. 3–4, pp. 217–224. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90079-I](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90079-I) (In English)
- Stadtman, E. R. (2001) Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 928, no. 1, pp. 22–38. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05632.x> (In English)
- Wilhelm Filho, D. (2007) Reactive oxygen species, antioxidants and fish mitochondria *Frontiers in Bioscience*, vol. 12, no. 4, pp. 1229–1237. <https://doi.org/10.2741/2141> (In English)
- Wilhelm Filho, D., Giulivi, C., Boveris, A. (1993) Antioxidant defences in marine fish — I. Teleosts. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, vol. 106, no. 2, pp. 409–413. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(93\)90154-D](https://doi.org/10.1016/0742-8413(93)90154-D) (In English)
- Winterbourn, C. C., Buss, H. I., Chan, T. P. et al. (2000) Protein carbonyl measurement show evidence of early oxidative stress in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, vol. 28, no. 1, pp. 143–149. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200001000-00024> (In English)



УДК 617.7-009

EDN XXNALK

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-475-482>

Влияние слабых низкочастотных магнитных полей на глазодвигательные мышцы

С. В. Сурма^{✉1}, А. Л. Горелик², Л. Е. Голованова^{3,4,5}, Д. С. Клячко⁴, Б. Ф. Щеголев¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева МЗ РФ, 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

³ Санкт-Петербургский ГБУ здравоохранения «Городской гериатрический медико-социальный центр», 190103, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, д. 148

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи МЗ РФ, 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Сведения об авторах

Сергей Викторович Сурма, SPIN-код: 7059-0259, Scopus AuthorID: 36054909800, ResearcherID: AAC-8805-2022, ORCID: 0000-0003-4505-0995, e-mail: svs-infran@yandex.ru

Александр Леонидович Горелик, SPIN-код: 9998-3988, e-mail: gorelik_a@mail.ru

Лариса Евгеньевна Голованова, SPIN-код: 9957-0730, ORCID: 0000-0003-2577-7804, e-mail: lgolovanova@inbox.ru

Дмитрий Семенович Клячко, SPIN-код: 3639-0998, Scopus AuthorID: 57191095112, ResearcherID: B-8460-2016, ORCID: 0000-0001-5841-8053, e-mail: rip.tor@yandex.ru

Борис Федорович Щеголев, SPIN-код: 1239-3324, Scopus AuthorID: 6701534523, ResearcherID: J-6953-2018, ORCID: 0000-00015500-2837, e-mail: shcheg@mail.ru

Для цитирования: Сурма, С. В., Горелик, А. Л., Голованова, Л. Е., Клячко, Д. С., Щеголев, Б. Ф. (2023) Влияние слабых низкочастотных магнитных полей на глазодвигательные мышцы. *Интегративная физиология*, т. 4, № 4, с. 475–482. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-475-482> EDN XXNALK

Получена 1 ноября 2023; прошла рецензирование 24 декабря 2023; принята 25 декабря 2023.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030) (темы 63.1 и 63.2).

Права: © С. В. Сурма, А. Л. Горелик, Л. Е. Голованова, Д. С. Клячко, Б. Ф. Щеголев (2023). 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. Представлены результаты исследования влияния слабых низкочастотных магнитных полей на систему управления глазодвигательными мышцами человека. Определены первичные диапазоны частот магнитного поля, вызывающие магнитобиологические реакции в виде сокращения отдельных глазодвигательных мышц. Величина индукции используемых магнитных полей не превышала 300 мкТл, что позволяет отнести такие поля к классу безопасных для здоровья человека в соответствии с действующим законодательством. Воздействие на мотонейроны глаз внешним переменным магнитным полем вызывает со стороны конкретных глазодвигательных мышц реакции, идентичные их реакциям при естественном управлении мотонейронами. Нейроны управления, расположенные на других иерархических уровнях и вызывающие более сложные реакции, в которых принимают участие уже несколько глазодвигательных мышц, в данном исследовании не рассматривали. Получен диапазон частот для глазодвигательных мышц от 40 до 85 Гц. Поскольку каждый такой мотонейрон можно характеризовать своим «частотным диапазоном» внешнего магнитного управления, то знание частотных диапазонов всех мотонейронов конкретной системы управления позволяет говорить о возможности частичного внешнего управления такой системой. Проведенные исследования являются продолжением работ в области магнитобиологии слабых полей и направлены на создание современных альтернативных неинвазивных технологий в области практической медицины.

Ключевые слова: глазодвигательные мышцы, слабые низкочастотные магнитные поля, индукция магнитного поля, мотонейроны, неинвазивное воздействие, практическая медицина

Effect of weak low-frequency magnetic fields on oculomotorius muscles

S. V. Surma^{✉1}, A. L. Gorelik², L. E. Golovanova^{3,4,5}, D. S. Klyachko⁴, B. F. Shchegolev¹

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

² V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Russian Federation
Ministry of Health, 3 Bekhterev Str., Saint Petersburg 192019, Russia

³ Saint Petersburg State Medical Institution of Health Care 'City Geriatric Medical and Social Center',
148 Fontanka Emb., Saint Petersburg 190103, Russia

⁴ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Russian Federation Ministry
of Health, 9 Bronnitskaya Str., Saint Petersburg 190013, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Russian Federation Ministry
of Health, 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

Authors

Sergey V. Surma, SPIN: 7059-0259, Scopus AuthorID: 36054909800, ResearcherID: AAC-8805-2022, ORCID: 0000-0003-4505-0995, e-mail: sv-s-infran@yandex.ru

Alexander L. Gorelik, SPIN: 9998-3988, e-mail: gorelik_a@mail.ru

Larisa E. Golovanova, SPIN: 9957-0730, ORCID: 0000-0003-2577-7804, e-mail: lgolovanova@inbox.ru

Dmitry S. Klyachko, SPIN: 3639-0998, Scopus AuthorID: 57191095112, ResearcherID: B-8460-2016, ORCID: 0000-0001-5841-8053, e-mail: rip.tor@yandex.ru

Boris F. Shchegolev, SPIN: 1239-3324, Scopus AuthorID: 6701534523, ResearcherID: J-6953-2018, ORCID: 0000-0001-5500-2837, e-mail: shcheg@mail.ru

For citation: Surma, S. V., Gorelik, A. L., Golovanova, L. E., Klyachko, D. S., Shchegolev, B. F. (2023) Effect of weak low-frequency magnetic fields on oculomotorius muscles. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 475–482. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-4-475-482> EDN XXNALK

Received 1 November 2023; reviewed 24 December 2023; accepted 25 December 2023.

Funding: This study was supported by the State Program 47 GP 'Scientific and Technological Development of the Russian Federation' (2019-2030), topic 63.1 and 63.2.

Copyright: © S. V. Surma, A. L. Gorelik, L. E. Golovanova, D. S. Klyachko, B. F. Shchegolev (2023). 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. The paper reports the results of the study on the influence of weak low-frequency magnetic fields on human vision. In particular, it determines the primary magnetic fields frequency ranges that cause magnetobiological reactions, i. e., individual contraction of oculomotorius muscles. The magnitude of magnetic fields did not exceed 300 μ T, which makes it possible to classify such fields as safe for human health according to the current legislation. Exposure of eye motoneurons to an external alternating magnetic field causes reactions on the part of specific oculomotorius muscles that are identical to their reactions under natural motoneuron control. Neurons located at other hierarchical levels show more complex reactions in which several oculomotorius muscles take part. The study found that the frequency of oculomotorius muscles ranges from 40 to 85 Hz. Each neuron can be characterized by its 'frequency range' of external magnetic control. Hence, the knowledge of frequency ranges for all neurons of a particular control system not only allows the possibility of external control of such a system, but also the possibility of its diagnosis by means of external noninvasive examination. The conducted research is another contribution into weak fields magnetobiology. It aims to create alternative noninvasive technologies for practical medicine.

Keywords: oculomotorius muscles, weak low-frequency magnetic fields, magnetic field induction, motoneuron, noninvasive impact, practical medicine

Введение

Занимаясь проблемой лечения у пациентов нейросенсорной тугоухости III и IV степени путем воздействия слабого переменного магнитного поля (протокол Комитета по этике Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи № 4

от 05.12.2019), мы обнаружили эффект влияния такого поля на различные глазодвигательные мышцы. Задачи проведения работ в этом направлении состояли, во-первых, в подтверждении самого факта влияния магнитного поля на разные глазодвигательные мышцы, во-вторых, в определении диапазона частот, на котором наблюдались эти движения. В такой постановке

важно было обнаружить наличие самого эффекта воздействия, чтобы в дальнейшем планировать дизайн более детального эксперимента с учетом полученных частотных характеристик. Проведение подобных экспериментов очень важно для лечения разного рода глазодвигательных нарушений, например, нистагма.

Исследования влияния внешних электромагнитных полей на различные биологические объекты, включая человека, проводятся достаточно давно (Greenebaum, Barnes 2018). Среди многочисленных направлений таких исследований можно выделить направления, изначально ориентированные на использование слабых переменных магнитных полей. Преимуществом использования таких полей является малая величина индукции магнитного поля и низкие частоты. Величина индукции внешнего магнитного поля, обуславливающая возможные последствия такого воздействия, достаточно мала и не превышает 300 мкТл.

Система зрения является одной из основных афферентных систем в рамках целостного организма. Ее структура и основные составляющие широко известны (Volkov et al. 2012).

Определенный интерес в системе зрения представляет управление глазодвигательными мышцами. Большинство патологий или отклонений от нормального функционирования глазодвигательных мышц требует хирургического вмешательства. Однако, если проблема связана только с нейрональной частью системы управления глазодвигательными мышцами, то она потенциально может быть решена и неинвазивным способом. Одним из примеров такой патологии может служить нистагм, вызванный нарушением управления глазодвигательными мышцами.

Исследования влияния слабых низкочастотных магнитных полей на глазодвигательные мышцы основаны на высокой проникающей способности таких полей в биологические среды и возможности оказывать внешнее электромагнитное воздействие на нейроны, как наиболее чувствительные к таким воздействиям клетки, вследствие электромагнитной индукции (Tian et al. 2023). В таком случае возможна некоторая корректировка их импульсной активности внешним электромагнитным полем. В зависимости от местоположения конкретного нейрона и его роли в нейрональной системе управления возможны различные магнитобиологические эффекты (МБЭ), в том числе в системе управления сокращениями мышц.

Система управления глазодвигательными мышцами достаточно сложна, однако иерархи-

ческая структура ее организации позволяет на нижнем уровне иерархии выделить мотонейроны, непосредственно управляющие конкретными мышцами, вызывая простые реакции. Воздействуя на мотонейроны внешним переменным магнитным полем, мы вызываем со стороны конкретных глазодвигательных мышц реакции, идентичные их реакциям при естественном управлении мотонейронами. В этом случае можно говорить о возможности внешнего полевого управления мотонейронами. Нейроны, расположенные на других иерархических уровнях, вызывают более сложные реакции, в которых принимают участие несколько глазодвигательных мышц. Поскольку каждый нейрон можно характеризовать своим «частотным диапазоном» внешнего магнитного управления, то знание частотных диапазонов всех нейронов конкретной системы управления позволяет говорить о возможности внешнего управления такой системой.

В данной статье рассматриваются результаты исследования влияния слабых переменных магнитных полей на мотонейроны, управляющие глазодвигательными мышцами.

Исследования влияния слабых низкочастотных магнитных полей на глазодвигательные мышцы проводили отдельно для каждого глаза, чтобы избежать феномена конъюгации глаз.

Материалы и методы

В системе зрения человека выделяют шесть основных глазодвигательных мышц, сокращению которых соответствует шесть основных направлений взгляда, показанных на рис. 1.

Каждая конкретная глазодвигательная мышца управляется своим отдельным мотонейроном. На клеточном уровне нейроны выделяются своей повышенной чувствительностью к внешним электромагнитным полям, поэтому для осуществления воздействия на мотонейроны необходимо формирование внешнего переменного магнитного поля с определенными параметрами по частоте и интенсивности. Определение таких параметров и лежало в основе проводимых исследований.

Для проведения исследований была создана лабораторная установка, включающая генератор сигналов JDS6600, усилитель ТРА3116D2, модуль питания AC(100-240В) — DC(24В). В качестве индуктора использовали катушки диаметром 70 мм с медным проводом диаметром 0,5 мм и сопротивлением 10 Ом, вставленные в чаши классических накладных наушников для удобства использования. Измерение индукции



Рис. 1. Шесть основных направлений взгляда
(Источник: https://meduniver.com/Medical/ophtalmologia/anatomia_narugnix_mishc_glaza.html)

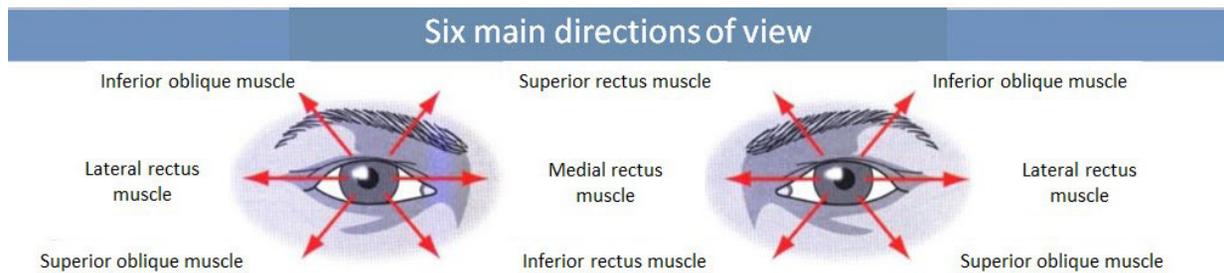


Fig. 1. Six main directions of gaze
(URL: https://meduniver.com/Medical/ophtalmologia/anatomia_narugnix_mishc_glaza.html)

магнитного поля осуществляли магнитометром *Fluxmaster* (Stefan Mayer Instruments, Dinslaken, Germany) (0,1 нТл — 200 мкТл с разрешением 0,1 нТл).

Методика исследования

Целью исследований являлось экспериментальное подтверждение самого факта влияния магнитного поля на глазодвигательные мышцы с определением диапазона частот, в котором наблюдалось это явление.

Работу осуществляли без формирования контрольной группы вследствие условий проведения исследований: расслабленность пациента, устремление взгляда вдаль, состояние равновесного покоя (первичное положение взора) глазных яблок, состояние равновесия без напряжения глазодвигательных мышц.

Человек, участвующий в исследованиях, усаживался в кресло и принимал расслабленную позу. Голову держал прямо, взгляд устремлял вперед, мышцы глаза не напрягал. Ему на голову надевали классические по форме накладные наушники, чаши которых располагались сбоку от глаз. Используемые наушники предварительно были модифицированы путем замены в чашах наушников стандартных катушек с мембраной на другие катушки с сопротивлением 10 Ом, без мембраны. После модификации наушники ста-

новились источником (индуктором) только переменного магнитного поля без акустического сигнала.

Параметры формируемого магнитного поля (частота, форма и интенсивность) задавали с помощью генератора сигналов. Изменение параметров осуществляли либо вручную, либо использовали режим работы генератора — «сви́пирование» (задание диапазона частот и времени его прохождения).

В процессе исследований подключали только одну из катушек и оценивали поочередную реакцию одного близлежащего глаза (правого или левого), чтобы избежать феномена конъюгации глаз.

Исследование сводилось к поиску частот и амплитуды сигналов формируемого переменного магнитного поля, реакция глаза на которые выражалась в изменении напряжения отдельных глазодвигательных мышц (рис. 1), что позволяет говорить о воздействии внешнего магнитного поля только на мотонейроны.

Оценку реакции глаза на воздействие внешнего переменного магнитного поля осуществляли по ощущениям самого испытуемого, который воспринимал натяжение одной из глазодвигательных мышц как смещение взгляда в одном из шести основных направлений.

Регистрация частот, на которых происходило такое ощущение, позволила определить частотный диапазон воздействия внешнего переменного магнитного поля на глазодвигательные мышцы.

Интенсивность используемого переменного магнитного поля не превышала допустимых величин (Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF... 2016) и не представляла никакой опасности для человека. Исследования проводили на группе клинически здоровых добровольцев в количестве 14 человек, подписавших информированное согласие на участие и соответствующих следующим критериям включения / невключения: возраст от 25 до 56 лет, отсутствие на момент исследования аномалий строения, острых и хронических заболеваний глаз и параокулярных образований, неврологических и психических заболеваний, диабета. Ухудшения здоровья после исследования ни в одном случае не наблюдали.

Результаты

Результаты исследований оформляли в табличном и графическом виде.

В таблице 1 приведены экспериментальные данные частот магнитного поля, вызывающих реакцию одной из глазодвигательных мышц в первой серии экспериментов.

На основе экспериментальных данных был построен линейный график частот, вызывающих

реакцию сокращения глазодвигательной мышцы (рис. 2).

На рисунке 3 представлен линейный график частот, вызывающих реакцию сокращения глазодвигательной мышцы в рамках другой серии эксперимента.

Представленные выше графики наглядно демонстрируют отсутствие частотных пересечений в реакциях сокращения различных глазодвигательных мышц одного глаза в разных экспериментах при воздействии слабого переменного магнитного поля.

Попытки наложения нескольких линейных графиков частот (как и самих частот) из разных экспериментов с целью обнаружения определенных корреляций, к сожалению, не приводят к значимым выводам, а лишь усложняют и затеняют реальную ситуацию.

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволили, во-первых, подтвердить наличие физического эффекта воздействия внешнего переменного магнитного поля на простые реакции глазодвигательных мышц, во-вторых, определить границы диапазона действующих частот, который составил 40–85 Гц. Эффект воздействия был получен в 92% случаев.

Выводы

Получено экспериментальное подтверждение наличия магнитобиологических эффектов

Табл. 1. Частоты ЭМП, вызывающие реакцию сокращения глазодвигательной мышцы

Глазодвигательная мышца	Частоты воздействия ЭМП (Гц)
Верхняя прямая мышца	45,6 — 47,4 — 63,5 — 66,0 — 69,1 — 70,2 — 76,0 — 78,0 — 83,7
Нижняя косая мышца	43,0 — 58,6 — 59,9 — 80,8
Латеральная прямая мышца	42,0 — 47,0 — 59,5 — 61,0 — 62,9 — 67,0 — 69,4 — 73,9 — 81,0 — 82,4
Медиальная прямая мышца	64,0 — 70,5 — 76,5
Верхняя косая мышца	67,9 — 71,0 — 71,8 — 72,2 — 77,0
Нижняя прямая мышца	44,5 — 77,8 — 78,9 — 84,7

Table 1. EMF frequencies that cause oculomotorius muscle contraction

Type of oculomotorius muscle	EMF exposure frequencies (Hz)
Superior rectus muscle	45.6 — 47.4 — 63.5 — 66.0 — 69.1 — 70.2 — 76.0 — 78.0 — 83.7
Inferior oblique muscle	43.0 — 58.6 — 59.9 — 80.8
Lateral rectus muscle	42.0 — 47.0 — 59.5 — 61.0 — 62.9 — 67.0 — 69.4 — 73.9 — 81.0 — 82.4
Medial rectus muscle	64.0 — 70.5 — 76.5
Superior oblique muscle	67.9 — 71.0 — 71.8 — 72.2 — 77.0
Inferior rectus muscle	44.5 — 77.8 — 78.9 — 84.7

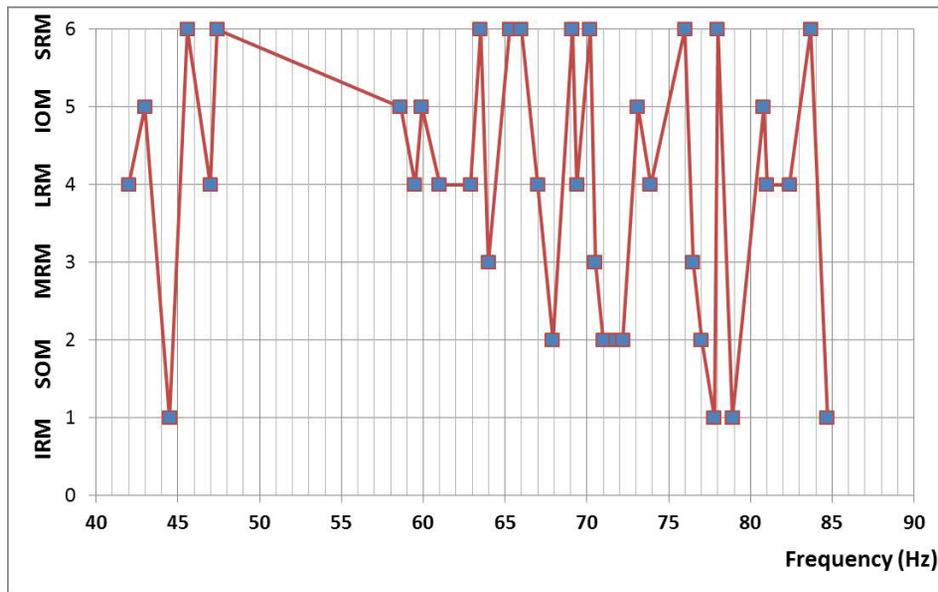


Рис. 2. Линейный график частот, вызывающих реакцию сокращения глазодвигательной мышцы в первой серии экспериментов. По оси ординат представлены глазодвигательные мышцы: SRM — верхняя прямая мышца (ВПМ), IOM — нижняя косая мышца (НКМ), LRM — латеральная прямая мышца (ЛПМ), MPM — медиальная прямая мышца (МПМ), SOM — верхняя косая мышца (ВКМ), IRM — нижняя прямая мышца (НПМ). По оси абсцисс отложены соответствующие частоты (Hz) сокращения глазодвигательных мышц

Fig. 2. Linear plot of frequencies causing oculomotorius muscle contraction in the first series of experiments. The ordinate axis represents oculomotorius muscles: SRM — superior rectus muscle, IOM — inferior oblique muscle, LRM — lateral rectus muscle, MPM — medial rectus muscle, SOM — superior oblique muscle, IRM — inferior rectus muscle. The corresponding frequencies (Hz) of oculomotorius muscles contraction are plotted on the abscissa axis

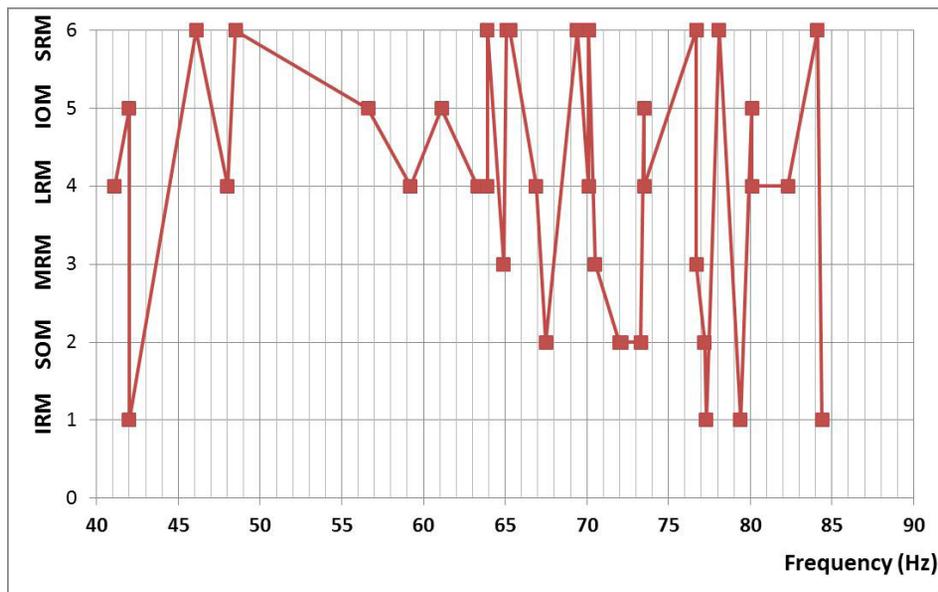


Рис. 3. Линейный график частот, вызывающих реакцию сокращения глазодвигательной мышцы в другой серии экспериментов. По оси ординат представлены глазодвигательные мышцы: SRM — верхняя прямая мышца (ВПМ), IOM — нижняя косая мышца (НКМ), LRM — латеральная прямая мышца (ЛПМ), MPM — медиальная прямая мышца (МПМ), SOM — верхняя косая мышца (ВКМ), IRM — нижняя прямая мышца (НПМ). По оси абсцисс отложены соответствующие частоты (Hz) сокращения глазодвигательных мышц

Fig. 3. Linear plot of frequencies causing oculomotorius muscle contraction response in another set of experiments. The ordinate axis represents oculomotorius muscles: SRM — superior rectus muscle, IOM — inferior oblique muscle, LRM — lateral rectus muscle, MPM — medial rectus muscle, SOM — superior oblique muscle, IRM — inferior rectus muscle. The corresponding frequencies (Hz) of oculomotorius muscles contraction are plotted on the abscissa axis

(МБЭ) воздействия внешних слабых низкочастотных магнитных полей на систему зрения в виде изменения реакции глазодвигательных мышц.

Предлагаемый внешний бесконтактный физический метод воздействия на глазодвигательные мышцы основан на возможности влияния слабого внешнего переменного магнитного поля на мотонейроны, управляющие сокращениями мышц глазного яблока. Поскольку такое воздействие ЭМП вызывает изменения натяжения глазодвигательных мышц, которые непосредственно (без промежуточных звеньев) управляются мотонейронами, вполне допустимо говорить об изменении импульсной активности нейрона, даже без ее непосредственной регистрации.

Отмечена возможность частичного управления мышцами глаза в реальном времени, что позволяет учитывать индивидуальные особенности пациента и повысить эффективность воздействия внешних ЭМП на конкретный нейрон.

Интенсивности используемых магнитных полей являются абсолютно безопасными для человека в рамках действующего законодательства.

Неинвазивный характер воздействия магнитных полей позволяет использовать их в практической медицине для лечения отдельных заболеваний, связанных с нарушением работы нейронов, например, нейросенсорных или нейромоторных заболеваний. Ярким примером таких заболеваний в системе зрения является нистагм.

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, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам Комитета по этике Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи, Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям,

или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Ethics Approval

All procedures performed in research involving human participants conformed to the ethical standards of the Ethics Committee of Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, and the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent revisions or comparable ethical standards. Informed voluntary consent was obtained from each of the participants included in the study.

Вклад авторов

- a. Сурма Сергей Викторович — разработка и создание аппаратуры для воздействия низкочастотных магнитных полей, изложение результатов, разработка методики и проведение экспериментальных исследований;
- б. Горелик Александр Леонидович — разработка методики и проведение экспериментальных исследований;
- в. Голованова Лариса Евгеньевна — разработка методики и проведение экспериментальных исследований;
- г. Клячко Дмитрий Семенович — разработка методики и проведение экспериментальных исследований;
- д. Щёголев Борис Федорович — разработка и создание аппаратуры для воздействия низкочастотных магнитных полей, изложение результатов.

Author Contributions

- a. Sergey V. Surma — designed and developed equipment for exposure to low-frequency magnetic fields, presented the results, developed research methodology and conducted experiments;
- b. Alexander L. Gorelik — developed research of methodology and conducted experiments;
- c. Larisa E. Golovanova — developed research methodology and conducted experiments;
- d. Dmitry S. Klyachko — developed research methodology and conducted experiments;
- e. Boris F. Shchegolev — designed and developed equipment for exposure to low-frequency magnetic fields, presented the results.

References

- Greenebaum, B., Barnes, F. (2018) *Bioengineering and biophysical aspects of electromagnetic fields*. 4th ed. Boca Raton: CRC Press, 536 p. <https://doi.org/10.1201/9781315186580> (In English)
- Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 21 iyunya 2016 g. № 81 “Ob utverzhdenii SanPiN 2.2.4.3359-16 ‘Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k fizicheskim faktoram na rabochikh mestakh’” [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated June 21, 2016 No. 81 “On approval of SanPiN 2.2.4.3359-16 ‘Sanitary and epidemiological requirements for physical factors in the workplace’ ”]. [Online]. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/420362948> (accessed 16.05.2023). (In Russian)
- Tian, H., Zhu, H., Gao, C. et al. (2023) System-level biological effects of extremely low-frequency electromagnetic fields: an *in vivo* experimental review. *Frontiers in Neuroscience*, vol. 17, article 1247021. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1247021> (In English)
- Volkov, V. V., Somov, E. E., Danilichev, V. F. et al. (2012) *Glaznye bolezni. Osnovy oftal'mologii [Eye diseases. Fundamentals of ophthalmology]*. Moscow: Meditsina Publ., 552 p. (In Russian)

Благодарности

Редакция выражает искреннюю благодарность всем, благодаря чьим усилиям стал возможен выход в свет четырех номеров журнала в 2023 году:

Абдурасулова Ирина Николаевна
Абрамова Анастасия Юрьевна
Аксенов Андрей Юрьевич
Александров Александр Алексеевич
Александров Антон Юрьевич
Александров Вячеслав Георгиевич
Александрова Нина Павловна
Алексеев Светлана Валентиновна
Ананьев Сергей Сергеевич
Андреева Лариса Евгеньевна
Аргун София Нодаровна
Бажан Надежда Михайловна
Баранов Виктор Михайлович
Баринова Марина Олеговна
Баюнова Любовь Владимировна
Беккер Анна Марковна
Беяева Александра Григорьевна
Беседина Наталья Геннадьевна
Богомаз Денис Игоревич
Бондарко Валерия Михайловна
Брагина Юлия Валерьевна
Будко Джина Юрьевна
Бурлакова Анна Алексеевна
Буткевич Ирина Павловна
Ванчакова Нина Павловна
Васильева Марина Юрьевна
Ведясова Ольга Александровна
Вершинина Елена Андреевна
Виноградова Екатерина Павловна
Виноградова Ольга Леонидовна
Вовенко Евгений Павлович
Вьюшина Анна Вадимовна
Гайнутдинов Халил Латыпович
Глотов Олег Сергеевич
Голованова Лариса Евгеньевна
Голубева Инна Юрьевна
Голубкова Елена Валерьевна
Гончаренко Елена Вячеславовна
Горелик Александр Леонидович
Гринкевич Лариса Николаевна
Губин Александр Вадимович
Гущин Вадим Игоревич
Даниленкова Лариса Владимировна
Джебраилова Тамара Джебраиловна
Джокуа Анна Арсеновна
Дмитриева Елена Сергеевна
Добрецов Максим Георгиевич
Долганов Дмитрий Владимирович

Долганова Тамара Игоревна
Дорохов Владимир Борисович
Дубровская Надежда Михайловна
Дюжикова Наталья Алековна
Егозова Екатерина Сергеевна
Жуковская Марианна Исааковна
Захарова Елена Тихоновна
Зачепило Татьяна Геннадьевна
Зелинский Андрей Андреевич
Золотарев Василий Авенирович
Иванов Алексей Владимирович
Иванова Полина Николаевна
Иерусалимский Виктор Николаевич
Кальманов Александр Сергеевич
Камышев Николай Григорьевич
Камышева Елена Аркадьевна
Карнишкина Ольга Юрьевна
Кашкин Владимир Александрович
Киреев Кирилл Сергеевич
Китов Владимир Валерьевич
Клишковская Татьяна Алексеевна
Клячко Дмитрий Семенович
Кляшев Сергей Михайлович
Князева Вероника Михайловна
Козлов Кирилл Ленарович
Кокурина Татьяна Николаевна
Колмаков Николай Николаевич
Костенко Виктория Викторовна
Краюшкина Людмила Сергеевна
Крылов Борис Владимирович
Кузнецова Тамара Георгиевна
Курьянова Евгения Владимировна
Куцало Александр Леонидович
Ларина Ольга Николаевна
Латанов Александр Васильевич
Леонова Елена Ивановна
Лобов Геннадий Иванович
Ломтева Наталья Аркадьевна
Лопатина Екатерина Валентиновна
Лытаев Сергей Александрович
Любашина Ольга Анатольевна
Маркель Аркадий Львович
Мелькумянц Артур Маркович
Миквабия Зураб Ясонович
Михайленко Виктор Анатольевич
Михалкин Александр Александрович
Мошонкина Татьяна Ромульевна
Мурзова Ольга Анатольевна
Наточин Юрий Викторович
Никитина Екатерина Александровна
Никитина Мария Николаевна
Носикова Инна Николаевна
Огородникова Елена Александровна
Павлова Марина Борисовна

Павлова Ольга Андреевна
Палюшкевич Алевтина Сергеевна
Панов Александр Александрович
Панькова Марина Николаевна
Перевезенцев Александр Александрович
Петренко Надежда Евгеньевна
Петропавловская Екатерина Алексеевна
Полев Дмитрий Евгеньевич
Полевщиков Александр Витальевич
Полякова Надежда Владимировна
Попова Марина Алексеевна
Потиевский Борис Григорьевич
Прибышина Алиса Кирилловна
Рагозин Олег Николаевич
Раевский Владимир Вячеславович
Розанов Иван Андреевич
Рубель Александр Анатольевич
Рыбникова Елена Александровна
Рыжова Ирина Викторовна
Рюмин Олег Олегович
Рябинина Марина Владиславовна
Рябова Александра Михайловна
Сайфитдинова Алсу Фаритовна
Сакута Галина Анатольевна
Саликова Диана Алиевна
Салтыкова Елена Станиславовна
Саранцева Светлана Владимировна
Саульская Наталья Борисовна
Свешников Дмитрий Сергеевич
Семенов Дмитрий Германович
Семенова Ольга Геннадьевна
Семина Екатерина Владимировна
Сергеева Светлана Сергеевна
Сиваченко Иван Борисович
Силькис Изабелла Гершовна
Смирнитская Ирина Аркадьевна
Солнушкин Сергей Дмитриевич
Сонькин Валентин Дмитриевич
Станкевич Людмила Николаевна
Степанов Андрей Валентинович
Столярова Эльвира Ивановна
Сурма Сергей Викторович
Сусорова Мария Андреевна
Сухов Иван Борисович
Сушкевич Борис Михайлович
Тайсаева Светлана Борисовна
Тихонов Сергей Владимирович
Тихонравов Дмитрий Леонидович
Тобиас Татьяна Витальевна
Томиловская Елена Сергеевна
Трофимов Анатолий Олегович
Тюрин-Кузьмин Алексей Юрьевич
Ушаков Игорь Борисович
Файнбург Григорий Захарович

Филаретова Людмила Павловна
Филатова Ольга Викторовна
Филиппов Юрий Алексеевич
Фомина Елена Валентиновна
Фоминых Татьяна Аркадьевна
Фролова Ольга Владимировна
Цатурян Андрей Кимович
Чалисова Наталья Иосифовна
Черемушкин Евгений Алексеевич
Чиков Александр Евгеньевич
Чистякова Оксана Викторовна
Чихман Валерий Николаевич
Шадрина Нажия Хабибуллаевна
Шандыбина Наталия Дмитриевна
Швед Дмитрий Михайлович
Шеремет Ирина Петровна
Шестакова Наталья Николаевна
Шестопалова Лидия Борисовна
Штемберг Андрей Сергеевич
Шуваева Вера Николаевна
Щёголев Борис Федорович
Яковенко Ирина Анатольевна
Ярушкина Наталья Ильинична
Amagase Kikuko
Hamouda Nahla
Jonan Shizuka
Körner Anna
Noble Denis
Otsuki Hikaru
Tsuji Taisei
Zelena Dóra
Zelena Zalán