



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. 2 № 2 2021

VOL. 2 No. 2 2021



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/10.33910/2687-1270-2021-2-2>
2021. Том 2, № 2
2021. Vol. 2, no. 2

Интегративная физиология

Integrative Physiology

Свидетельство о регистрации СМИ ЭЛ № ФС 77 – 75141,
выдано Роскомнадзором 07.03.2019

Рецензируемое научное издание
Журнал открытого доступа
Учрежден в 2019 году
Выходит 4 раза в год
16+

Mass Media Registration certificate EL No. FS 77 – 75141,
issued by Roskomnadzor on 7 March 2019

Peer-reviewed journal
Open Access
Published since 2019
4 issues per year
16+

Редакция

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

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. Джебоза (Братислава, Словакия)
Н. Н. Дыгало (Новосибирск, Россия)
Н. А. Дюжикова (Санкт-Петербург, Россия)
И. Жданова (Бостон, США)
Д. Зелена (Печ, Венгрия)
Б. Мачадо (Сан-Паулу, Бразилия)
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)
К. Такеучи (Киото, Япония)
И. Таше (Лос-Анджелес, США)
П. Фердинанди (Сегед, Венгрия)
Ю. Е. Шелепин (Санкт-Петербург, Россия)

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

Объем 12,8 Мб
Подписано к использованию 28.06.2021

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

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)

Editorial Board

Vyacheslav G. Aleksandrov (St Petersburg, Russia)
Nadezhda M. Bazhan (Novosibirsk, Russia)
Bruno Bonaz (Grenoble, France)
Lyudmila B. Buravkova (Moscow, Russia)
Timur D. Vlasov (St Petersburg, Russia)
Jackie Wood (Columbus, USA)
Natalia V. Gulyaeva (Moscow, Russia)
Daniela Jezova (Bratislava, Slovakia)
Nikolai N. Dygalo (Novosibirsk, Russia)
Natalya A. Dyuzhikova (St Petersburg, Russia)
Irina Zhdanova (Boston, USA)
Dora Zelena (Pécs, Hungary)
Benedito Machado (São Paulo, Brazil)
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)
Koji Takeuchi (Kyoto, Japan)
Yvette Taché (Los Angeles, USA)
Peter Ferdinandy (Szeged, Hungary)
Yuri E. Shelepin (St Petersburg, Russia)

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

Published at 28.06.2021

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

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



Санкт-Петербург, 2021
© Российский государственный
педагогический университет им. А. И. Герцена, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора.....	114
Обзоры.....	116
<i>Громова Л. И.</i> Павловы в Силламягах: новые документы.....	116
<i>Силькис И. Г.</i> Возможные механизмы взаимозависимого участия базальных ганглиев и мозжечка в функционировании двигательных и сенсорных систем.....	135
<i>Ярушкина Н. И., Подвигина Т. Т., Филаретова А. П.</i> Участие ванилоидных рецепторов 1 типа в защитных и патологических механизмах в желудке при действии ulcerогенных стимулов.....	147
Экспериментальные статьи.....	157
<i>Клиникова А. А., Александрова Н. П.</i> Роль нейрональной NO-синтазы в реализации респираторных эффектов провоспалительного цитокина ФНО- α	157
<i>Сегизбаева М. О.</i> Влияние силовых и аэробных тренировок на функцию внешнего дыхания и силу респираторных мышц спортсменов.....	165
<i>Самойлов В. О., Лесова Е. М., Катунцев В. П., Божокин С. В.</i> Количественные параметры variability сердечного ритма во время дыхательных проб.....	173
<i>Горшкова О. П.</i> Возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации пиальных артериальных сосудов у крыс SHR.....	181
<i>Жуков Д. А., Березина Е. А., Виноградова Е. П.</i> Влияние запаха мужчин и женщин на поведение лабораторных крыс.....	189
<i>Чалисова Н. И., Никитина Е. А., Александрова М. Л., Золотоверхая Е. А.</i> Влияние кодируемых L-аминокислот на органотипическую культуру тканей различного генеза.....	196
<i>Алексеев С. В., Шкорбатова П. Ю.</i> Микроструктура внутрислоушарных восходящих путей в экстрастриарные поля коры кошки.....	205

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	114
Reviews	116
<i>Gromova L. I.</i> The Pavlovs in Sillamägi: New documentary evidence	116
<i>Silkis I. G.</i> Possible mechanisms of interdependent roles of the basal ganglia and cerebellum in the functioning of motor and sensory systems	135
<i>Yarushkina N. I., Podvigina T. T., Filaretova L. P.</i> The role of type 1 vanilloid receptors in protective and pathological mechanisms in the stomach under the action of ulcerogenic stimuli	147
Experimental articles	157
<i>Klennikova A. A., Aleksandrova N. P.</i> The role of neuronal NO synthase in the respiratory effects of the proinflammatory cytokine TNF- α	157
<i>Segizbaeva M. O.</i> The effect of endurance and power training on ventilatory function and respiratory muscle strength.	165
<i>Samoilov V. O., Lesova E. M., Katuntsev V. P., Bozhokin S. V.</i> Quantitative parameters of heart rate variability during respiratory tests.	173
<i>Gorshkova O. P.</i> Age-dependent changes in the mechanisms of endothelial-dependent dilatation of pial arterial vessels in SHR rats	181
<i>Zhukov D. A., Berezina E. A., Vinogradova E. P.</i> The influence of the smell of men and women on the behavior of laboratory rats	189
<i>Chalisova N. I., Nikitina E. A., Alexandrova M. L., Zolotoverkhaja E. A.</i> The effect of coded L-amino acids on the organotypic culture of tissues of different genesis.	196
<i>Alekseenko S. V., Shkorbatova P. Yu.</i> Microstructure of intrahemispheric pathways ascending to the extrastriate cortical areas of the cat	205

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Во втором номере журнала «Интегративная физиология» за 2021 год мы продолжаем публикацию статей, подготовленных на основе избранных докладов участников недавно прошедшей конференции «Интегративная физиология». В представленных статьях отражены фундаментальные научные проблемы, исследование которых является важным с точки зрения развития интегративной физиологии.

Второй номер выходит в период продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Вопросам регуляции дыхания по-прежнему уделяется внимание: в номере представлены две статьи, в одной из которых рассматриваются механизмы иммунной регуляции дыхания.

Традицией стало публиковать в журнале «Интегративная физиология» обзорные статьи по истории физиологии. Так, второй номер открывает статья, посвященная И. П. Павлову, основанная на новых документах.

Приветствуя читателей второго номера журнала «Интегративная физиология», выражаю надежду на получение рукописей, содержащих новые знания о физиологических процессах организма, ярко иллюстрирующих значимость интегративной физиологии для медицины и здравоохранения.

С благодарностью ко всем, кто сделал реальностью выпуск второго номера журнала «Интегративная физиология» за 2021 год.

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

Letter from the Editor-in-Chief

Dear colleagues,

It is the second issue of the journal *Integrative Physiology* in 2021 and we continue to publish selected papers of the recent namesake conference. These articles focus on fundamental issues in integrative physiology and make a sound contribution to its development.

The second issue will go to print during the ongoing COVID-19 pandemic. Hence, respiratory regulation is still a priority: the issue contains two articles in this topic, one of which deals with the mechanisms of immune regulation of respiration.

Integrative Physiology has made it a tradition to publish reviews on the history of physiology. The second issue begins with an article dedicated to Ivan P. Pavlov. It provides some insights based on new documents.

Welcome to the second issue of *Integrative Physiology*. I hope to see more submissions that will shed light on the physiological processes of the body and illustrate the importance of integrative physiology for medicine and healthcare.

I would like to extend my appreciation to all those who made the second issue of the journal *Integrative Physiology* in 2021 a reality.

*Ludmila P. Filaretova,
Editor-in-Chief*



УДК 929

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-116-134>

Павловы в Силламягах: новые документы

Л. И. Громова^{✉1, 2}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН,
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
² Мемориальный музей-квартира академика И. П. Павлова,
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, 7-я линия В. О., д. 2

Сведения об авторе

Людмила Ивановна Громова,
SPIN-код: [2195-4202](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-116-134),
e-mail: museum@infran.ru

Для цитирования:

Громова, Л. И. (2021)
Павловы в Силламягах: новые
документы. *Интегративная
физиология*, т. 2, № 2, с. 116–134.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-116-134>

Получена 19 февраля 2021;
прошла рецензирование 4 марта
2021; принята 5 марта 2021.

Права: © Автор (2021).

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. Иван Петрович Павлов получил профессорское звание в 1890 году. Вместе с этим к нему пришло материальное благополучие, что позволило ему не только снимать большую шестикомнатную квартиру, но и каждое лето (с 1891 по 1917 гг.) вместе с семьей выезжать на дачу в местечко Тюрсель в поселке Силламяги (Эстония). Об особенностях летнего отдыха семьи Павловых, их привычках, увлечениях, размеренном течении дачной жизни писали в своих мемуарах жена Павлова Серафима Васильевна и его племянник Александр Федорович Павлов. В настоящей статье подробно рассказывается о летнем отдыхе семьи, дачных традициях и распорядке дня И. П. Павлова. Впервые публикуются воспоминания о летнем отдыхе в Тюрселе дочери Павлова — Веры Ивановны, содержащие много новых сведений. Эти воспоминания в виде трех рукописных тетрадей хранятся в фондах Мемориального музея-квартиры И. П. Павлова. Текст статьи иллюстрирован многочисленными фотографиями из фондов музея; многие из них ранее не были опубликованы. Впервые в статье подробно рассказывается о создании и правилах Тюрсельского теннисного клуба, организованного в самом начале XX столетия.

Ключевые слова: И. П. Павлов, история России, история физиологии, дачная жизнь XIX–XX вв., история тенниса в России.

The Pavlovs in Sillamägi: New documentary evidence

L. I. Gromova^{✉1, 2}

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

² Memorial Apartment Museum of Academician I. P. Pavlov, 2 Seventh Line, Vasilyevsky Island, Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Liudmila I. Gromova,
SPIN: [2195-4202](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-116-134),
e-mail: museum@infran.ru

For citation:

Gromova, L. I. (2021)
The Pavlovs in Sillamyagi:
New documentary evidence.
Integrative Physiology, vol. 2, no. 2,
pp. 116–134.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-116-134>

Abstract. In 1890 Ivan Pavlov received a professorship, which brought him certain financial rewards. Now, he could rent a large six-room apartment in Saint Petersburg and take the whole family for vacation to Türsel, Sillamägi, Estonia, where the Pavlovs spent every summer from 1891 to 1917. His wife Serafima Pavlova and his nephew Alexander Pavlov wrote about their summer breaks, habits, hobbies, and the slow pace of summer life. This article provides a detailed description of the Pavlovs' summer holiday routine, traditions of staying at a *dacha* (a summer house in the country) and Ivan Pavlov's everyday activities. The article is the first and a very informative account of the memories that Pavlov's daughter Vera had of summers spent in Türsel. The memories were taken from the three handwritten notebooks from the collection of the Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov. The article is illustrated

Received 19 February 2021;
 reviewed 4 March 2021;
 accepted 5 March 2021.

Copyright: © The Author (2021).
 Published by Herzen State
 Pedagogical University of Russia.
 Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
 License 4.0.

by numerous photographs from the museum collection, many of which are published for the first time. Besides, the article provides unique details about the establishment and rules of the Türsel Tennis Club, organized at the very beginning of the 20th century.

Keywords: I. P. Pavlov, history of Russia, history of physiology, rural life of the 19th–20th centuries, the history of tennis in Russia.

Немного истории

Современный Силламяэ — это небольшой, тихий и весьма ухоженный городок в Эстонии. Находится он неподалеку от Нарвы, статус города получил сравнительно недавно — в 1957 году. Однако местные краеведы утверждают, что история этого места уходит далеко вглубь веков — якобы первое упоминание о нем можно отнести к 1502 году.

В советские времена (с 1947 по 1991 гг.) поселок, а потом город Силламяэ был закрытым объектом, так как здесь был построен и долгое время работал комбинат по переработке сланцевой руды для получения из нее окислов урана. Городок был известен тогда под разными названиями. Письма отправляли сначала по адресу: «Москва-400», затем п/я № 22, «Ленинград-1», а позже — «Нарва-1», «Нарва-10».

В царские же времена это был небольшой рыбацкий поселок, расположенный на берегу Финского залива. Он, как и вся территория Эстонии, принадлежал тогда (1721–1918 гг.) Российской империи. На землях, которые занимает современный город, располагались три мызы: церковная мыза Пяйте, или Пейтхоф (Peuthof), рыцарская мыза Тюрсамяэ, или Тюрсель (Türsel), и мыза Силламяэ, или Силламяги (Sillamägi). В названии последней соединились два эстонских слова: *sild* — «мост» и *mägi* — «гора».

С середины XIX века этот приморский поселок постепенно приобрел славу популярного летнего курорта среди петербургской интеллигенции. Сюда стали съезжаться писатели, художники, ученые — часто с семьями и детьми. Свежий морской воздух, прибрежные сосновые леса, неширокая, но достаточно глубокая речка Сытке — все это давало возможность наслаждаться дачным отдыхом в полной мере: купаться, кататься на лодках, ходить за грибами и ягодами, совершать пешие и велосипедные прогулки.

Историки утверждают, что среди силламяжских дачников было много известных персон — художники Н. Н. Дубовской, Р. А. Берггольц, К. А. Сомов, А. А. Редковский, ученые В. И. Палладин, Д. Н. Зернов, А. А. Курбатов,

А. А. Яковкин, А. С. Фаминцын и другие. Бывали на Нарвском побережье и известные писатели и поэты — И. А. Гончаров, К. К. Случевский, Саша Черный (А. М. Гликберг), Я. П. Полонский. Однажды здесь останавливался и П. И. Чайковский.

Привлекала дачников не только великолепная природа этих мест, но и относительная близость от Санкт-Петербурга — всего 150 или чуть больше километров по железной дороге. Ехали из столицы до станции Вайвера, а от нее до Силламяэ было всего около трех километров, которые, как правило, преодолевали либо пешком, либо, если был багаж, на т. н. «карафажке» — простой повозке местных жителей.

«При подходе к селу направо была силламягская церковь, пансион Ваккера и группа дач в деревне Канука, а слева — собственно Силламяги, где сначала шла так называемая «баронская сторона» с группой дач и «курзалом», где находились почта и зал для танцевальных вечеров, а за баронской стороной расположен сравнительно небольшой дачный уголок «Тюрсель», — так описывает эту местность племянник Павлова Александр Федорович, гостивший у него летом 1898 года (Ноздрачев и др. 2004, 369–370) (рис. 1).



Рис. 1. Здание Кургауза в Силламягах
 (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова,
 инв. № М-109/74)

Fig. 1. Kurhaus building in Sillamägi
 (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov,
 inv. No. M-109/74)

Павловы на даче

Семья Павловых впервые поселилась в Силламягах, а точнее, в рядом расположенном Тюрселе в 1891 году. За год до этого сорокалетний глава семьи наконец-то получил профессорство, возглавив кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии, и материальное положение Павловых резко улучшилось. Это позволило им снять большую шестикомнатную квартиру в Петербурге на Введенской улице и начать ежегодно выезжать на дачу в Тюрсель, что продолжалось 25 лет вплоть до революции 1917 года. В этом прибрежном уголке они снимали одну и ту же дачу № 1, принадлежащую некоему Вальдману.

Дачная жизнь семьи Павловых подробно описана и в мемуарах жены Павлова Серафимы Васильевны, и в воспоминаниях его племянника, которые были опубликованы в 2004 году во втором томе трехтомного издания, посвященного 100-летию получения Павловым Нобелевской премии (Ноздрачёв и др. 2004, 211–217, 369–382).

Они оба подробно рассказывают об увлечении Ивана Петровича цветоводством, о том, как он сам в весенние месяцы выращивал дома рассаду цветов, ухаживал за ней, собственноручно отвозил ее на дачу еще задолго до летнего переезда туда. Любимыми были цветы ароматные, которые летом окутывали дачный дом смесью прекрасных запахов, — резеда, левкой, гвоздика, флоксы. Выращивались также астры и настурция. Иван Петрович сам рассаживал рассаду в цветниках, обустроенных им по всем правилам цветоводства, а потом прилежно ухаживал за ней (рис. 2). Все лето под его присмотром были и садовые дорожки — он постоянно ровнял песок на них и часто заменял его новым, чистым, который приносил с морского берега.

Эта работа была довольно тяжелой, до пота, и, по словам Серафимы Васильевны, ей не раз приходилось менять совершенно мокрые рубашки мужа. Однако физическая работа всегда нравилась Павлову, он делал ее с большим энтузиазмом и энергией, утверждая, что не знает, что приносит ему большее удовольствие — умственный труд или физический. Обычно работа в саду занимала два утренних часа в режиме дня Ивана Петровича, затем он с удовольствием пил чай на веранде дачного дома.

Вообще, надо сказать, что привычный для Павлова городской распорядок дня менялся на даче, так как из него полностью уходила научная работа, и даже разговоры о ней не приветство-



Рис. 2. И. П. Павлов за благоустройством дорожек в саду, рядом жена Серафима Васильевна (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 130-2М/7)

Fig. 2. Ivan Pavlov is making garden paths, near him is his wife Serafima (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 130-2M/7)

вались в эти беззаботные дачные дни. Но строгое соблюдение распорядка жизни буквально по часам продолжалось неукоснительно и летом. «К сожалению, в русской жизни совершенно не создано, что судьба жизни страшно зависит от маленьких житейских правил», — говорил Иван Петрович. Об этом он писал в своей статье «Основа культуры животных и человека», проповедуя для каждого человека необходимость не только свободы, но и строжайшей дисциплины, которая, по его словам, «поддерживает практику нервной деятельности, упражняет торможение» (Павлов 1999, 160). Для него, обладавшего от природы холерическим темпераментом, это было, по-видимому, весьма актуально.

Городки

Так что и дачная жизнь шла по определенному распорядку. После ежедневной двухчасовой утренней работы в цветниках можно было и отдохнуть. Обычно к 11 часам дня к даче Павловых стекалась мужская компания для игры в городки, которыми хозяин увлекался с детства и до самой старости. Многие приводили с собой детей. Постоянными участниками городошных матчей были профессор Д. Н. Зернов, известные художники — Р. А. Берггольц и Н. Н. Дубовской, старший сын Павлова Владимир (Воля), брат Ивана Петровича Дмитрий и другие родственники, гостившие у Павловых каждое лето (рис. 3). Когда подросли младшие сыновья



Рис. 3. И. П. Павлов (второй справа) с командой любителей игры в городки в Силламягах (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 358-3/14)

Fig. 3. Ivan Pavlov (second on the right) with a team of *gorodki* players in Sillamägi (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 358-3/14)

Павлова Виктор и Всеволод, то и они стали активными участниками этих матчей.

Постепенно игра переросла в проведение соревнований между игроками (рис. 4). А. Ф. Павлов так описывает это в своих мемуарах: «Образовывались две наиболее постоянные соревнующиеся группы: одна — старшего поколения, а другая — молодежного. Во главе старшей группы всегда стоял Иван Петрович, а младшей — Воля, тоже отличный игрок. Эта матчевая игра обыкновенно происходила под вечер, она проводилась оживленно, шумно, причем более всех слышался звонкий голос самого Ивана Петровича. Смотреть игру собиралось много любопытных. Результаты игры за день заносились в журнал, а в конце сезона определялись победители всего матча» (Ноздрачев и др. 2004, 441).

Надо сказать, что эти принципы сохранились и позже в Колтушах, где Павлов, несмотря на почтенный к тому времени возраст, с удовольствием играл в городки со своими сотрудниками (рис. 5). Сохранилась и традиция награждения победителей (рис. 6).

Благодаря городкам Иван Петрович особенно близко сошелся с Р. А. Берггольцем и Н. Н. Дубовским — известными пейзажистами, работы которых очень нравились Павлову (рис. 7–8). У них часто возникали споры и рассуждения об искусстве, его целях, великой миссии и значении в жизни людей. Кроме того, все трое были близки друг другу по духу, отношению к жизни. Дружба, возникшая в Тюрселе, продолжалась



Рис. 4. Силламяги. Церемония награждения победителей городошных матчей в конце лета (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 358-3/23)

Fig. 4. Sillamägi. The ceremony of awarding the winners of *gorodki* matches at the end of summer (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 358-3/23)



Рис. 5. И. П. Павлов играет в городки в Колтушах (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 160-4)

Fig. 5. Ivan Pavlov playing *gorodki* in Koltushi (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 160-4)



Рис. 6. Церемония чествования И. П. Павлова — «Мастера Колтушского городкового цеха». Колтуши, 27.09.1929 (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 352-3/34)

Fig. 6. The ceremony of granting Ivan Pavlov the title of the Foreman of the Koltushi Gorodki Workshop. Koltushi, 27 September 1929 (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 352-3/34)

и в Санкт-Петербурге. Серафима Васильевна так характеризует Дубовского: «Его мировоззрение подходило к спокойному и глубоко обдуманному взгляду Ивана Петровича на жизнь... Он часто проводил у нас чудные летние вечера за дружеской беседой. Это сблизило его с Иваном Петровичем настолько, что и в городе он продолжал часто навещать нас и обращался к Ивану Петровичу за дружеским советом при всяких сложных своих переживаниях. Это была душа чистая, прямая, возвышенная. Он не мирился в жизни ни с какими компромиссами, вечное искание правды, стремление всегда быть справедливым сделало его самым дорогим и близким другом Ивана Петровича» (Ноздрачёв и др. 2004, 214).

О Берггольце Серафима Васильевна вспоминала, что «Ивану Петровичу он полюбился своей страстной привязанностью к искусству. Рисуя картины, он забывал все окружающее и переносился в мир своей фантазии... Ричард Александрович уверял, что природа обуздывает фантазию художника, и что не будь у художника фантазии, картины выходили бы пресными, серыми, неинтересными. Ричард Александрович был не только хороший игрок в городки, но и веселый член общества. Он оживлял всех своим метким остроумием и всегда веселым настроением» (Ноздрачёв и др. 2004, 213).



Рис. 7. Силламяги. На крыльце дачи сидит Иван Петрович Павлов со своим средним сыном Виктором. Позади них — Елизавета Павлова (жена старшего сына Владимира, в девичестве Кюнер), рядом с ней художник Н. Н. Дубовской (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 88-4)

Fig. 7. Sillamägi. Ivan Pavlov on the porch of the summer house with his middle son Viktor. Behind them is Elizaveta Pavlova nee Küner, the wife of the eldest son Vladimir. Near them is the artist N. N. Dubovskoy (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 88-4)



Рис. 8 На городошном поле в Силламягах. Четвертый слева с битами на плечах И. П. Павлов, справа от него художник Р. А. Берггольц (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 130-2М/5)

Fig. 8. On the *gorodki* playing field in Sillamägi. Ivan Pavlov is the fourth on the left with bats on his shoulders, to the right of him is the artist R. A. Bergholtz (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 130-2M/5)



Рис. 9. Полотно Н. Н. Дубовского «Вечерняя заря» (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-69)

Fig. 9. Painting by N. N. Dubovskoy *The Evening Dawn* (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M-69)



Рис. 10. Р. А. Берггольц «Балтийское побережье» (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-97)

Fig. 10. R. A. Bergholtz *The Baltic Coast* (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M-97)

Оба художника подарили Павлову некоторые свои работы, связанные с дачным отдыхом в Силламягах. Первым подарком стало большое полотно Дубовского «Вечерняя заря», написанное в этих местах (рис. 9).

Именно оно положило начало павловской коллекции картин русских художников-реалистов, которая сложилась в более поздние годы. В собрании Мемориального музея-квартиры И. П. Павлова представлены в настоящее время 10 работ Дубовского и две картины Берггольца «Балтийское побережье» (рис. 10) и «На берегу».

Обычно после утренней игры в городки, которая длилась часа полтора, ее разгоряченные участники шли купаться на морской берег. Часы купания делились на мужские и женские — женщины купались раньше, пока мужчины сражались на городошном поле. По воспоминаниям близких, Иван Петрович ходил купаться в любую погоду, его не останавливали ни холод, ни ветер, ни дождь.

Послеобеденное чтение

После купания наступало время обеда. Обедали, как правило, на широкой открытой веранде, где стоял большой стол, за которым могла уместиться вся семья, включая постоянно гостивших у Павловых родственников. Продукты у местных жителей закупала обычно Серафима Васильевна. Мясо, хлеб, молоко, колбасы, сыр, зелень и т. п. продавцы развозили на повозках прямо к дачам отдыхающих. Готовила на всю

большую семью кухарка Марьюшка, жившая в семье Павловых с 1891 года до самой революции. Она была, по сути, членом семьи, хозяева ценили ее за удивительную честность, трудолюбие и заботу. В своих мемуарах Серафима Васильевна вспоминала, что «Марьюшка относилась к Ивану Петровичу с каким-то почти священным почтением. Доставить ему удовольствие, порадовать чем-нибудь было для нее настоящим праздником». Если хозяева доверяли ей купить продукты, то все траты скрупулезно записывались, при этом она говорила детям: «Каждая копейка заработана вашим отцом и потому должна быть разумно истрачена. Нельзя его труды пускать по ветру» (Ноздрачев и др. 2004, 210).

После обеда наступало время традиционно для Павлова отдыха — он лежал на диване, стоящем на открытой веранде, предаваясь чтению книг любимых писателей и поэтов. Фаворитами в разные годы были Достоевский, Пушкин, Данте, Гете, Шекспир. Отношение Павлова к последнему очень хорошо выражено в его письме, написанном в 1908 году дочери Вере, находившейся в это время в Лондоне, куда родители послали ее для усовершенствования в английском языке:

«25 февраля. Милая Вера. Я, конечно, читаю все твои письма и вообще очень доволен, п. что вижу, как полезно тебе пребывать в Англии. Но вчерашнее — о Шекспире — меня в особенности приятно взволновало. Чрезвычайно рад, что ты привлеклась к Шекспиру. Это — лучший,

это — высший вкус. Для меня Шекспир как бы нечто божественное. Я беру его в руки всегда с некоторым трепетом, с благоговением. Я обращаюсь к нему в трудные минуты жизни — и всегда нахожу в нем опору. Это для меня — пример редкой силы и вдохновения. После прикосновения к нему я опять полон надежды и жизненной энергии. А мысль, сколько раз не перечитывал его, всегда находит в нем что-нибудь новое и поразительно жизненное. Без меры изумительно, как могло вместиться в одном человеке такое знание человеческой природы во всех ее разнообразных типах и крайних проявлениях, как в одиночку, так и в массе — и это раньше всех, до всяких (слово неразборчиво). Да, Шекспир гордость английской нации. Я буду очень счастлив читать и проникать в Шекспира вместе с тобой. Будь здорова и счастлива. Твой отец И. Павлов» (Книга поступлений № 3, инв. № 274/3).

Прогулки по окрестностям

Во второй половине дня иногда устраивали пешие или велосипедные прогулки по окрестностям, в которых принимали участие и члены семьи, и ближайшие соседи. Пешком прогуливались не очень далеко, в пределах 3–4 километров, обычно к каким-нибудь живописным местам — к водопадам Лангевоя и Укуору или на обрывистый берег Пейтгофа, откуда открывался великолепный вид на залив (рис. 11).

На большие расстояния ездили на велосипедах, которые тогда были достаточно новым и модным видом транспорта (рис. 12). Павлов им очень увлекался, даже спортивное общество, организованное им в декабре 1894 года, получило официальное название «Общество врачей — любителей физических упражнений и велосипедной езды». У Ивана Петровича был велосипед немецкой фирмы — очень крепкий и надежный, он называл его «мой бычок». Много лет это средство передвижения верно служило своему хозяину, и тот ни за что не хотел поменять его на что-то более современное, говоря «неладно скроен, да крепко сшит». Велосипед настолько был крепок, что все новички учились кататься именно на нем.

Племянник Павлова Александр Федорович вспоминал, что «раз или два в лето устраивались и более отдаленные экскурсии, километров на 10–15 по берегу моря. Конечным пунктом назначалась какая-нибудь эстонская мыза, на которой экскурсанты могли получить кофе, молоко, хлеб и т. д. Эти экскурсии были более многолюдны, а имеющие велосипеды ездили



Рис. 11. И. П. Павлов с детьми Виктором, Верой и Всеволодом на пешеходной прогулке в Силламягах (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 401-3)

Fig. 11. I. P. Pavlov with his children Viktor, Vera and Vsevolod on a walk in Sillamägi (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 401-3)



Рис. 12. На велосипедной прогулке. Третий справа И. П. Павлов, справа от него Н. Н. Дубовской и Р. А. Берггольц (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 130-2М/2, публикуется впервые)

Fig. 12. On a bicycle walk. Ivan Pavlov is the third on the right, on his right are N. N. Dubovskoy and R. A. Bergholtz (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 130-2M/2, published for the first time)

на своих машинах. Иван Петрович, конечно, ездил на своем “бычке”» (Ноздрачёв и др. 2004, 375).

Увлечение астрономией

К вечеру возвращались назад, и Павлов занимался поливом своих любимых цветников, нося тяжелые ведра с водой из речки Сытке, которая, к счастью, протекала не так далеко от дома.

После довольно плотного ужина обитатели павловской дачи расходились по своим комнатам, обычно не позднее 10 часов вечера. Об этом пишет в своих мемуарах и А. Ф. Павлов, и упоминает в своем письме к родителям В. А. Догель, часто живший у Павловых в Силламягах: «По вечерам у нас ложатся обыкновенно часов в 10 или в 10 с половиной, и встаю я не раньше половины девятого. Таким образом, отдыхаю как можно больше, и веду жизнь самую гигиеническую» (Фокин 2007, 154).

Исключением бывали только темные вечера в конце июля — начале августа, когда наступало время падающих звезд, так называемых «персеид». Иван Петрович всерьез увлекался астрономией, прекрасно знал расположение звезд и созвездий на нашем северном небе, легко определяя их для своих детей и друзей, таких же любителей астрономии. Домашняя библиотека Павлова в его мемориальной квартире до сих пор хранит сочинения известных астрономов-популяризаторов того времени: К. Фламариона, Г. Клейна, Я. Мессера и других. Дочь Павлова Вера вспоминала, что в эти летние вечера компания любителей-астрономов на морском берегу могла часами наблюдать звездное небо, проверяя по нему свои познания в астрономии. Иногда для этого даже использовали «астрономическую трубу», которая принадлежала брату художника Р. А. Берггольца. На следующий день привычный распорядок дня снова повторялся.

Гости семьи Павловых

Как уже говорилось, на даче у Павловых каждое лето гостили какие-либо родственники и друзья. Самым любимым из них был брат Ивана Петровича Дмитрий. Они были большими друзьями с детства, вместе выросли и, несмотря на разницу в характерах, были очень близки. Оба окончили Санкт-Петербургский университет, но Дмитрий избрал своей специальностью химию, работал лекционным ассистентом у великого Д. И. Менделеева. С 1886 года он был избран доцентом, а позже

и профессором кафедры неорганической химии Новоалександровского института сельского хозяйства и лесоводства под Варшавой, где проработал до конца жизни. Своей семьи у Дмитрия Петровича не было, поэтому каждое лето он мог свободно проводить у Павловых в Силламягах. Отсутствие собственного семейного гнезда он компенсировал заботой о семье старшего брата. Он был очень сильно привязан к своим племянникам — детям Ивана Петровича, баловал их подарками, играл с ними. И дети обожали своего любимого «дядю Мипу» — Дмитрий Петрович обладал очень живым, веселым характером, был остроумен и легок на подъем.

Другим постоянным гостем на даче у Павловых был сын их приятеля, профессора гистологии А. С. Догеля — Валентин. Он дружил со старшим сыном Ивана Петровича Владимиром (Волей). Несмотря на то, что Догели имели дачу неподалеку в тех же местах — в Гунгербурге (современное название Нарва-Йыэсуу (Narva-Jõesuu), в русском написании Усть-Нарва), Валентин месяцами жил на даче у Павловых. С. В. Павлова так пишет о нем в своих воспоминаниях: «Сын профессора Догеля считался нашим старшим сыном. Он постоянно проводил время у нас и привык жить в нашей семье. На упреки родителей, что он забыл отчий дом, мальчик отвечал: Вы сами виноваты: у вас я один и мне скучно, а там нас целая куча!» (Ноздрачев и др. 2004, 218). Такое положение дел продолжалось годами и стало настолько привычным для Павловых и для семьи Догелей, что последнее, находясь где-нибудь в отъезде, именно у Павловых справлялись о своем сыне. В фондах музея-квартиры И. П. Павлова сохранилась открытка, написанная А. С. Догелем в 1910 году с итальянского курорта Аббация, где он отдыхал с женой (рис. 13–14): «26 Июля 1910 г. Wiener-Heinr Дорогая Сара Васильевна! Вот уже более двух недель Валя нам ничего не пишет! Мы очень беспокоимся, не случилось ли с ним чего-нибудь. Буду Вам бесконечно обязан, если Вы черкнете мне пару слов, где он и здоров ли. Мы все время живем в Аббации, куда вскоре приедут Стекловы и академик Марков. Погода теперь стоит чудная, и как-то не хочется думать, что скоро придется возвращаться в холерный Питер. Всегда искренно Вам преданный А. Догель. Сердечный привет от нас Ивану Петровичу» (Книга поступлений № 1, инв. № М-109/322).

¹ Сара — домашнее имя Серафимы Васильевны Павловой.



Рис. 13. Открытка, посланная С. В. Павловой из Аббаии. На ней изображен А. С. Догель с женой (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-109/322, публикуется впервые)

Fig. 13. A postcard sent by Serafima Pavlova from Opatija. It features A. S. Dogel and his wife (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M-109/322, published for the first time)

Дачный дом Павловых

Дачный дом, который снимали Павловы, был весьма вместительным, так что и родные, и друзья могли там довольно легко расположиться (рис. 15–16). Средств для практически полного пансиона своих гостей у семьи тоже вполне хватало — Иван Петрович получал достаточное жалованье, а в 1904 году получил и Нобелевскую премию, так что материальных затруднений не было.

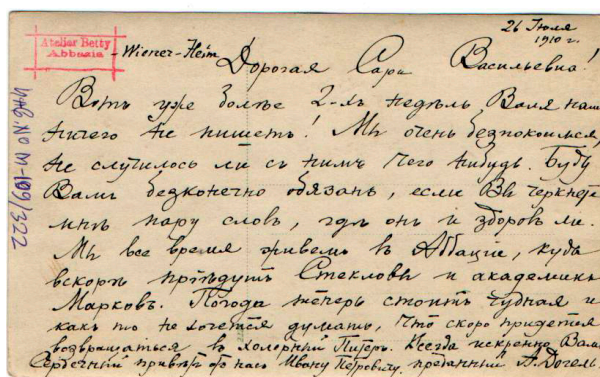


Рис. 14. Текст на обратной стороне открытки, написанный А. С. Догелем (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-109/322а, публикуется впервые)

Fig. 14. The text on the back of the postcard written by A. S. Dogel (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M-109/322a, published for the first time)

Подробное описание дачного дома Павловых впервые сделала в своих мемуарах их дочь Вера Ивановна. Эти воспоминания в виде трех тетрадей с рукописным текстом до последнего времени хранились в частном архиве семьи Э. О. Яковкиной — воспитанницы и затем наследницы В. И. Павловой.² Несколько лет тому назад они были переданы в фонды Мемориального музея-квартиры И. П. Павлова. Воспоминания не окончены, текст представляет собой только некоторые главы из намеченного автором плана. Но, несомненно, он заслуживает внимания, является уникальным, и поэтому впервые некоторые фрагменты его публикуются в данной статье. Думается, эти материалы будут интересны не только биографам И. П. Павлова, интересующимся нюансами его жизни, особенностями его привычек и характера, но и краеведам, историкам, которых интересуют детали устройства быта петербургских дачников в Эстонии конца XIX — начала XX веков.

Воспоминания Веры Ивановны Павловой о летнем отдыхе семьи Павловых в Тюрселе³

Дом и окружающая местность

Впервые наша семья поселилась в Тюрселе в 1892 году. Она состояла в это время из родителей, старшего брата и меня. Брат был старше

² О судьбе Э. О. Яковкиной подробно написано в статье: (Громова 2015).

³ Публикуется впервые. Текст приведен в соответствии с нормами современного русского языка.



Рис. 15. Павловы с родными и друзьями на крыльце дачи в Силламягах. В верхнем ряду сидит в белом платье Серафима Васильевна, справа от нее ее сестра Е. В. Сикорская с дочерьми Марией (стоит справа) и Наталией (сидит перед ней). Сыновья Павловых: в первом ряду второй слева Виктор, во втором ряду крайний справа Владимир, стоит слева возле крыльца Всеволод (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М 355-3/2, публикуется впервые)

Fig. 15. The Pavlovs with relatives and friends on the porch of the summer house in Sillamägi. Serafima is in the upper row wearing a white dress, on her right is her sister E. V. Sikorskaya with daughters Maria (standing on the right) and Natalia (sitting in front of her). Pavlov's sons: Viktor is the second on the left in the first row, Vladimir is on the extreme right in the second row, Vsevolod is standing on the left near the porch (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M 355-3/2, published for the first time)

меня на 6 лет, мне было тогда 2 года. Каким образом мы впервые попали в эту местность, кто посоветовал родителям туда поехать — остается мне неизвестным. За 2 года до этого 2 лета мы провели по соседству с Тюрселем в Силламягах. Потом сняли дачу, в которой мы жили с 1892 г. 25 лет. Проводили каждое лето в Тюрселе и все в одном и том же доме.

Дом был поместительный, старинной архитектуры и с остатками старинной красного дерева мебелью. Дом был с балконом, верандой с белыми колоннами; обращен был к югу (рис. 17).

На веранде стоял длинный обеденный стол по одну сторону входной двери, по другую — круглый стол перед диваном, стол, за которым отец пил чай и одновременно читал беллетристику. Чаепитие начиналось после обеда и длилось почти до 5 часов.

С веранды, наполовину застекленной, дверь вела в большую комнату с 4 окнами, из которых



Рис. 16. Около дачного дома Павловых. Второй слева Иван Петрович Павлов, слева от него (с велосипедом) его сын Виктор, пятая слева Серафима Васильевна, справа от нее (стоит) дочь Вера. Крайний справа Сергей Васильевич Карчевский (брат С. В. Павловой), рядом с ним на велосипеде Всеволод Павлов, левее сидит О. В. Карчевская (жена Сергея Васильевича), слева от нее Евстигней Никифорович Хмельницкий — муж сестры С. В. Павловой Раисы (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М 358-3/22)

Fig. 16. Near Pavlov's summer house. The second on the left is Ivan Pavlov, to the left of him (with a bicycle) is his son Viktor, the fifth on the left is Serafima, to the right of her (standing) is their daughter Vera. On the extreme right is Sergey Karchevsky (Ivan Pavlov's brother-in-law), next to him on a bicycle is Vsevolod Pavlov; O. V. Karchevskaya (Sergey's wife) is sitting on his left, to the left of her is Evstigney Khmelnitsky, husband of Serafima's sister (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M 358-3/22)

два выходили на веранду, а другие два на противоположную северную сторону дома. Это помещение служило столовой в дождливую, холодную погоду и было также гостиной. С правой стороны из нее 2 двери вели одна в комнату родителей, а другая в комнату старшего брата.

Из гостиной с противоположной стороны дверь вела в буфетную — проходную комнату. Справа от нее дверь открывалась в помещение довольно обширное с одним окном, долгое время служившее детской для меня и двух младших братьев. За буфетной шла еще одна проходная, служившая хранилищем сухих продуктов, помещавшихся в высоком шкафу. Кроме него здесь стоял стол и несколько корзин и ящиков.

Далее за дверью начинался несколькими ступенями вниз коридор, оканчивавшийся кухней и смежной людской. Из комнаты-кладовой входили еще в одну комнату, соседнюю с детской, —



Рис. 17. Дачный дом Павловых в Тюрселе
Fig. 17. The Pavlovs' summer house in Türsel

это было запасное помещение для приезжающих. Через нее проходили в кладовку, затем в туалет и на лестницу, ведущую на чердак, в конце которого помещалась еще одна комната.

Обшит дом был только с южного фасада. Все другие стороны были деревянными, не обшитыми. Коридор дощатый, крыша дома была из дранки. Жильцы комнат менялись на протяжении 25 лет, но комната родителей, гостиная, буфетная сохранили свое первоначальное назначение.

Дядя Мипа

Гостиная у всех нас троих младших детей крепко связана с воспоминаниями о нашем любимом дяде, брате нашего отца (рис. 18). Он был химиком, профессором Ново-Александровского института под Варшавой, ассистентом Менделеева в нашем университете.

Весной по окончании чтения лекций он приезжал к нам и проводил лето вместе с нами в Тюрселе. Высокий, тощий, он был невероятным весельчаком и остряком. Мы, дети, были страшно к нему привязаны и с нетерпением ждали его приезда. Его шуткам и выдумкам не было конца. Помещался он в комнате на чердаке, что до некоторой степени спасало его от наших посягательств.

Комната эта, находящаяся в конце длинного и полутемного чердака, страшно нас притягивала, но путь к ней внушал и опасение. Во-первых, нужно было преодолеть подъем по лестнице, состоявшей из двух маршей, затем пройти через весь чердак, где все углы таили бог весть что, и только тогда мы добирались до двери дядюшкиной комнаты. Комната эта представляла сруб из толстых бревен, была небольшой, с одним,



Рис. 18. Дмитрий Петрович Павлов с детьми своего брата Ивана Петровича: Верой, Виктором и Всеволодом (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-109/24)

Fig. 18. Ivan Pavlov's brother Dmitry Pavlov with his niece and nephews: Vera, Viktor and Vsevolod (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M-109/24)

выходящим на восток окном. Перед окном стояли ели, а за ними шел лесок из смешанных деревьев. Обстановка самая примитивная. Кровати одна или две, стол, стулья, вешалки, умывальник. Все стены этого жилища были увешаны нашими рисунками любимому дядюшке с соответствующими надписями. Младший брат подписывал их «худ. Павлов», и дядя все уверял его, что слово художник происходит от слова «худо» и, кажется, он верил этой этимологии. По вечерам никто из нас не рисковал предпринимать путешествие в дядину комнату на чердаке, и он поэтому находился в это время в безопасности.

Гостиная

Осенними вечерами, когда зажигалась лампа, гостиная являлась центром жизни. Все собирались сюда. Помещение было большим, мебели немного. В середине комнаты под лампой помещался овальный или круглый стол красного дерева, раздвижной, который известен под названием «сороконожка». Против него в простенке между окнами висело трюмо в раме прекрасного красного дерева, с таким же подзеркальным столом. У левой стены помещался большой диван, тоже старинный, палисандрового дерева, перед ним такой же стол и два таких же кресла. Стулья были, по-видимому, как я теперь думаю, изготовлены простыми домощенными мастерами начала 19 века из простого дерева с изогнутыми спинками и ножками. Вся прочая мебель в виде столов, этажерок более позднего времени отчасти принадлежала нам и была привезена из города, отчасти составляла часть обстановки дачи.

На большом диване до ужина в 8 часов вечера и после него до 9 с ½ часов отлично помещался наш дядя Мипа, мы оказывались тотчас же около него. Начинаясь возня, которую с трудом прекращало лишь появление еды на столе, когда дядюшка переходил с дивана и садился на стул у переднего края стола. После ужина игра возобновлялась и прекращалась с появлением нянюшки, позднее бонн и гувернанток, которые не без значительных усилий заставляли нас прощаться с присутствующими и утаскивали в детскую. Любимой игрой была игра в придуманный дядей поезд. Мы взбирались на диван, усаживались около дяди. Диван изображал вагон, мы — путешественников по неведомым местам, описанным дядей, останавливаясь на станциях с невероятными, придуманными дядей, названиями. Эта игра была любимой, и я думаю, что дядя был очень удовлетворен, когда довозил нас до станции «Вылезайка», и нас уводили, и в комнате, наконец, наступала тишина.

Комната родителей

Комната родителей вызывает в памяти воспоминания более позднего, менее приятного характера. В гимназическое время мы здесь писали диктовки и решали задачи под бдительным оком нашей матери. Комната содержала две постели, стол, стулья, комод, умывальник. На окне висели занавески, которые препятствовали нашим взорам достаточно свободно следить за происходящим вовне, столь привлекательным в летнее время, что казалось, что все, кроме нас, отдыхают и развлекаются как хотят.

Другие помещения

В проходной комнате, при входе из гостиной, в левом углу стоял прелестный треугольный красного дерева буфет, перед окном, выходящим на веранду, — стол, против него у противоположной стороны обширный гардероб, вмещавший нашу одежду, по углам — обшитые парусиной огромные корзины-ковчег, привозившие и увозившие наш багаж. Буфет мы любили, потому что в любой момент там можно было найти что-нибудь вкусное. Он никогда не запылился, и чего-чего только не таилось в его недрах!

Из этой комнаты направо — детская. Первое время нашей жизни в Тюрселе она вмещала 4 кровати, стол у окон, стулья, и один угол был отведен под умывальник. Здесь имелась длинная скамья с тазами, кувшинами, ведрами и прочими принадлежностями, где нас по вечерам подвергали очистительным процессам после дневной пачкотни. Часто из кармана извлекалось немало неожиданных предметов и даже живности, расставание с которыми сопровождалось значительными протестами и даже слезами. С нами в те годы спала сначала нянюшка, за ней бонна, очень нами любимая Софья Никифоровна.

К тому периоду относится возникновение у меня одного вопроса, разрешение которого наступило много, много лет спустя. Вопрос этот можно было бы распутать гораздо раньше, но спрашивать взрослых упорно не хотелось, думалось даже, что все мне только кажется, что это лишь воображение. Дело было в том, что, засыпая в нашей детской, я слышала очень часто и явственно в стене звуки «тик-так». В комнате часов не было, и я стала строить массу всякого рода предположений, но спрашивать упорно не желала или не решалась. В конце концов, когда я выросла и заняла другую отдельную комнату, в которой это тиканье не было слышно, я забыла об этой фантазии и только когда много позднее стала заниматься энтомологией и познакомилась с жуками-часовщиками, вспомнила о таинственных звуках в стене нашей детской комнаты и, наконец, обрела им объяснение.

За буфетной шла тоже проходная комната. В ней почти не было никаких вещей. Стоял у окна стол, рядом с ним шкаф, где помещались продукты. У противоположной окну стены находился ящик, в котором хранились банки с вареньем, предназначенным для зимнего времени. Рядом с ним дверь вела в последнюю комнату с одним окном, обитатели которой часто менялись. В ней жили то приезжавшие

гостить родственники матери, то наши гувернантки, сменявшиеся в зависимости от овладения нами, детьми, разных иностранных языков, то старший брат с кем-нибудь из своих друзей. Большею частью это был Валя Догель, впоследствии профессор зоологии нашего университета, член-корреспондент нашей Академии наук и сын известного гистолога того же университета — Александра Станиславовича Догеля. Догели-старики были хорошими знакомыми наших родителей, сын же, почти что росший в нашей семье, рассматривался нами и младшими детьми как старший брат (рис. 19).

Из «продовольственных комнат» несколькими ступенями начинался довольно длинный коридор в кухню. Слева посередине коридора находилась дверь, через которую появлялись многочисленные разные поставщики, дверь подле самой кухни вела на небольшой дворик и к леднику. В коридоре довольно высоко в стене справа находились два продолговатых окошка, если не ошибаюсь, по обе стороны от правой двери. Кухня представляла сруб, почти четырехугольный, с двумя маленькими окошечками на юг и большой плитой. Между окон помещался большой кухонный стол. Рядом с ним, а также против плиты стояли две широкие лавки. Здесь имели пребывание разные тазы, шайки и принадлежности для мытья посуды.

Смежное помещение на север было комнатой для домработницы. Перед окном этой комнаты находилась лавочка, на которой по вечерам любила отдыхать наша очень пожилая стряпуха, бывшая когда-то крепостной. Своим очень характерным обликом она нам, молодежи, чрезвычайно напоминала пушкинскую Арину Родионовну. Старушка была умной, ее племянница, тоже несколько лет работавшая у нас в доме, проявила незаурядный поэтический талант. К сожалению, заболев брюшным тифом, по неосторожности навещавших ее в больнице родственников, она скончалась там в возрасте 21–22 лет. Она очень любила моего младшего брата, на которого написала шутивное стихотворение, часто нами цитированное в детстве. Ее тетка питала большое расположение к соседскому мальчику, приятелю моих младших братьев. Она называла его красавчиком, своим дорогим «Гугушенькой» (сокращение от Эгон) и доводила мальчика до отчаяния своими высказываниями. Старушка искренне им восхищалась. Это был племянник известного художника и академика Р. А. Берггольца.⁴

⁴ Эгон Львович Бергголец (1892–?), морской офицер, был репрессирован в 1931 году, реабилитирован в 1960 году.



Рис. 19. Тюрсель, 1908 г. Сидят за столом слева направо: Вера Павлова, А. С. Догель, его жена, Елизавета Павлова (урожденная Кюнер). Стоит во втором ряду справа Владимир Павлов, рядом с ним Валентин Догель. Сидит на земле Виктор Павлов (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 358-3/42, публикуется впервые)

Fig. 19. Türsel, 1908. Sitting at the table from left are Vera Pavlova, A. S. Dogel, his wife, Elizaveta Pavlova (nee Küner). Standing in the second row on the right is Vladimir Pavlov, next to him is Valentin Dogel. Sitting on the ground is Viktor Pavlov (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 358-3/42, published for the first time)

Кухня

Наша кухня послужила сюжетом для одного из этюдов Н. Н. Дубовского, который был нам соседом, а затем в течение нескольких лет жил с семьей недалеко от нас. Этюд очень удачный, висит сейчас в музее-квартире И. П. Павлова в Ленинграде (рис. 20).



Рис. 20. Этюд Н. Н. Дубовского «Кухни», 1903 г. (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-78)

Fig. 20. A study by N. N. Dubovskoy Kitchens, 1903 (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. М-78)

Окружающая природа этих мест изображалась Дубовским многократно, много очень живых, свежих этюдов было подарено автором членам нашей семьи и может очень содействовать представлению об описываемой местности.

На кухонном дворике была расположена очень большая деревянная бочка, в которую по утрам доставлялась свежая родниковая вода. Далее находился ледник, сооружение длинное, покрытое дерном, в виде продолговатого вала. Спуск в него состоял из 10–12 каменных ступеней и оканчивался деревянной дверью, закрывавшейся на ночь на замок. За дверью находилось помещение, довольно просторное, снабженное по сторонам полками для продуктов. Оно было поделено на две части, обе просторные, находившиеся в распоряжении наших соседей и нас. Из этого первого помещения вела другая дверь в помещение, набитое льдом. Сюда клали такие продукты, как рыба, мясо, которые в жаркую погоду нуждались в более низкой температуре.

В праздничные дни со ступеней лестницы раздавались и радостно нами приветствовались многообещающие звуки вертящейся мороженицы. Очень часто энтузиасты по части потребления мороженого принимали деятельное участие в этом деле. Вообще ледник являлся центром соблазна — столько здесь хранилось особо изысканных вещей. Принимая это во внимание, наша старушка держала его постоянно на замке. На нашей части ледника, как раз напротив окна, прилегавшего к кухне, росли высокие деревья сирени, ежегодно обильно цветущие и очень украшавшие ледник. Ледник пользовался у нас большим вниманием; мы любили забираться сюда в разгар лета, когда здесь хранилось немало интересующих нас ягод и овощей.

«Дом, что полная чаша!»

Как-то раз июльским вечером мы всей семьей наслаждались тихой погодой и теплом после оконченного ужина. Мать сидела на веранде в кресле, братья развалились на ступеньках, спускавшихся в сад, отец с папиросой в руках (признак особенно хорошего настроения) маячил взад и вперед перед верандой. Наша няня мыла чайную посуду, позванивая чайными принадлежностями и изредка вздыхая от полноты удовлетворенного сердца: «Дом, что полная чаша!» Вокруг прямо звенящая тишина и воздух, насыщенный запахом жасмина, два огромных куста которого склонялись в сторону веранды. Становилось темно, то тут, то там мелькал огонек отцовской папиросы. Послышался шум приближающегося поезда (вдали, в 3–4 км

от нас), пыхтевшего и вздыхавшего как будто рядом. На короткое время звуки притихли, затем раздались три звонка, снова дыхание, сначала медленное, затем учащающееся, нарастающий стук колес. Затем звучность постепенно стала замирать, пока совсем не оборвалась где-то вдалеке, унося с собой какие-то туманные наши стремления, фантазии и желания. Опять почти осезаемая тишина, изредка скрип песка под ногами и вздох задумавшейся няни: «Дом, что полная чаша!» Утром расстроенная няня почти в слезах сообщила, что ночью ледник очистили, продуктов не осталось и следа.

Чердачная лестница и чердак

Из последней комнаты нижнего этажа, той самой, чьи обитатели часто менялись, дверь выходила в маленькое помещение, откуда поднималась довольно узкая лестница на чердак. Направо в этой комнатке под лестницей складывались садовые принадлежности и инструменты отца. Направо находился чуланчик, все полки которого были заняты запасной дачной посудой, как кухонной, так и столовой, и чайной. Чуланчик освещался маленьким окошечком. Подобные чуланы находились во всех дачах этой местности, но использовались они у разных обитателей по-разному. Помню, что у одних из наших друзей в таком чулане вешались копчености, и мы, заглядывая в окошко, справлялись относительно того, что может ожидать нас к ужину в этом доме.

Чердачная лестница имела два марша. На первой площадке лестницы в стене было небольшое окно. Второй марш кончался дверным проемом на самый чердак. Здесь и начиналось то помещение, которое в ранние наши годы больше всего нас интересовало, притягивало и в то же время пугало. Во всю длину чердака были проложены доски, которые являлись настилом, ведущим к комнате в конце чердака, глядевшей на восток. Комната эта была квадратным срубом с одним окном, перед окном стояли ели. Здесь жил постоянно брат отца, наш любимый дядя Мипа. В темные осенние вечера, когда он после ужина и возни с нами со свечой уходил к себе наверх, он казался нам героем, мы с трепетом прислушивались к его шагам по скрипящим деревянным половицам наверху и представляли себе всяческие бесформенные, но страшные возможности, с которыми он мог встретиться по пути. Днем мы любили его навещать, но и то не без опасения — на чердаке и тогда царил полумрак, так как освещение проникало из небольшого полукруглого окна над нашей крытой верандой.

Мало того, что чердак был обиталищем дяди Мипы, он сам по себе содержал столько приятного. Чего только не было здесь собрано и нагромождено по темным углам! Здесь хранились наши старые детские коляски, игрушки, принадлежности рыбной ловли, крокетные принадлежности, городковые, старые лодочные снасти, поломанная старая мебель. Исследовать старые залежи представлялось чрезвычайно завлекательным. А кроме того, здесь был целый осиный поселок. На стропилах крыши рядами висели осиные гнезда, от малюсеньких до очень больших. В жаркие летние дни во время трапез на веранде осы являлись нашими мучителями, истинным нашим несчастьем, когда налетали на десерт, оспаривая его у нас, и когда нам приходилось сдерживать наш аппетит и порывистые движения по строгому родительскому наказу. В противоположном случае, говорилось нам, мы подвергали себя опасности быть покусанными этими насекомыми. На чердаке мы летающих ос не видали или видели редко. Большинство гнезд были старыми, покинутыми. Так хотелось подобраться к ним, их исследовать, познакомиться с их строением, конструкцией. Но здесь имелось непреодолимое препятствие. Дело в том, что как раз около чердачного окна, где располагались осиные гнезда, был самый тонкий дощатый настил, легко прогибавшийся и грозивший провалиться под нашей тяжестью.

Через весь чердак были протянуты веревки, на которых развешивалось белье. Та часть помещения, которая располагалась около окна, выходила на юг, и чаще всего белье развешивалось именно здесь. Когда его снимали или вешали, а мы находились на веранде, то сверху сыпался мусор и дрожали, как мы представляли, доски, и мы очень боялись, чтобы они не провалились. На самом деле по доскам никто не ходил, а все ходили по положенным на них одиноким бревнам, чего мы в то время еще не понимали и чего делать еще не решались (из боязни провалиться, балансируя на бревнах).

Пробравшись днем через чердак, мы стучали в дверь к дяде, который после обеда уходил к себе отдохнуть. Не знаю, насколько ему были приятны наши посещения. Он никогда не выказывал неудовольствия, а мы всегда старались найти предлог к нему прийти. Мы приходили с дарами. Большею частью это были наши художественные достижения с посвящением дяде и с нашей подписью. В результате все стены комнаты были увешаны нашими подношениями и оставались в таком виде вплоть до последнего нашего лета в Тюрселе в 1917 году. Никто из нас ни в какой мере не обладал худо-

жественным талантом, поэтому все должно было поражать отсутствием какой-либо способности, вплоть до несуразности, но дядя Мипа нас никого не обескураживал.

Расположение дома

Наш дом, как и другие дачи, в числе десяти, помещался на полуострове, образуемом берегами моря и речкой Сытке. Полуостров был узким, протяжением около полутора-двух километров. Дома располагались среди леса, вдоль проезжей дороги, по которой почти никто не ездил. Восемь из этих строений были однотипными, относились по архитектурному стилю к началу XIX столетия.

Два остальных были совсем новыми постройками. Изменившееся русло реки перед ее впадением в море прорезало эти две дачи, принадлежавшие к соседнему имению. Пришлось перекинуть мостики через реку для того, чтобы возвратить отторгнутую собственность ее владельцу (рис. 21). На этом основании эти две дачи получили название «дач с брюками» (от Brücke — «мост»).



Рис. 21. Мост через реку Сытке в Тюрселе (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № М-109/179, публикуется впервые)

Fig. 21. A bridge over the Sytke River in Türsel (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. M-109/179, published for the first time)

Новые дачи резко отличались по внешнему виду от остальных. Они были обшиты светлыми некрашеными досками, тогда как другие были выкрашены темно-коричневой краской и имели балконы, почти все обращенные к югу, с белыми колоннами. Наш дом был самым большим, имел более высокий фундамент и именовался «Дача № 1», чем мы, дети, очень гордились. Все обитатели этих дач жили на одном и том же месте по несколько десятков лет. Все хорошо

знали друг друга и совершенно не мешали друг другу. Никаких заборов не существовало, размежевание устанавливалось само собой. На этом основании мы враждебно относились ко всякого вида оградам, считая их и некрасивыми и стеснительными.

Приверженность всех нас, обитателей острова, к своим насиженным местам была так велика, что возник вопрос о приобретении этой земли нашими родителями в общую собственность. К счастью, до осуществления этого проекта дело не дошло, и мы продолжали жить на прежних условиях, не обремененные никакими собственническими заботами.

Вдоль нашего дома с западной стороны находилось длинное каменное строение, по-видимому, служившее подсобкой. В наше время оно было разделено поперек и превращено в два дачных помещения с двумя верандами — одной, смотрящей на юг, другой — на север, т. е. к морю. Здесь жили наши ближайшие соседи. Разделительной полосой являлись заросли из деревьев (это уже не были кусты) акации и сирени. В самом конце этой живой изгороди, к северу от нее, стояли могучие ели, под которыми были сложены наши дрова.

Веранда

Наша веранда с запада и востока была застеклена, из гостиной (или зала) и буфетной на нее выходили два окна, в середине веранды дверь вела в гостиную, или столовую. Все члены семьи очень любили эту веранду, обращенную на юг (рис. 22). Она была любимейшим местом нашего отдыха, главным образом, послеобеденного. Шестью-восемью ступенями она спускалась в сад. По сторонам этой лестницы и по бокам веранды были перила. Последним окончательным этапом водворения на даче было развешивание балконных занавесок. Это было дело нашего сторожа. Сначала набивался бордюры — кисейный, с красным кумачом — на длинную планку, и она укреплялась над холстинами, а затем вешалось шесть таких же занавесок с такой же красной каймой. Кольца занавесок нанизывались на довольно толстую проволоку, которая концами вставлялась в крюки, укрепленные в стене. Этим заканчивалась декорация балкона, и это было сигналом начала нашего летнего отдыха.

Во время нашего увлечения энтомологией балконные занавески являлись местом ловли ночных бабочек. Отец никогда не расставался со своими прежними увлечениями и нередко принимал участие в обследовании этих штур.



Рис. 22. Виктор Павлов (второй слева) и Вера Павлова с друзьями возле веранды дачи в Тюрселе (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 358-3/48, публикуется впервые)

Fig. 22. Viktor Pavlov (second left) and Vera Pavlova with their friends near the terrace of the summer house in Türsel (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 358-3/48, published for the first time)

На самой веранде, слева от входа на нее, помещался длинный обеденный стол, с диванчиком за ним, слева кресло. Здесь обосновался отец, никто никогда на это место не посягал. Здесь он пил чай, кофе, читал и предавался думам.

Цветники

Перед домом была небольшая площадка, заканчивавшаяся огромными кустами жасмина, нависавшими над ней в сторону веранды. Справа и слева от площадки расходились радиусами дорожки. Слева от них отходили еще две, одна вела к берегу моря, другая за дом. Не знаю, когда отец принялся за разбивку своего цветника. По-видимому, это произошло не сразу после нашего водворения в дом. У меня сохраняется до сих пор этюд маслом художника Дубовского, сделанный с нашей веранды и изображающий освещенную солнцем правую дорожку с ветвями двух огромных елей, стоящих по правой и левой стороне. Изображенная дорожка не отделана. В это время отец, как видно, еще не приступал к той садоводческой работе, которая затем так увлекла его. Из слышанных мною затем рассказов в это время на этой дорожке друзья отца и он играли в городки. Это было до моей сознательной эры.

Позже, когда отец увлекся цветоводством, пейзаж перед домом изменился. В мае, когда прекращалось чтение лекций в ВМА, отец выезжал на один-два дня на дачу и сам перевозил туда в определенном порядке ящики с рассадой (им самим выращенной). Никогда никому эти

ящики не доверялись. Переезжал же он сам окончательно только после экзаменов в академии. Это бывало в последние дни месяца, и с 1-го июня до 1-го октября он безвыездно оставался в Тюрселе. В то время, когда он еще только наезжал туда, все вечера были заняты рассаживанием привезенного материала. Делать это было нелегко, принимая во внимание величину такой рассады, как лобелия. Наклоняться постоянно отцу было трудно, поэтому он все это проделывал, стоя на коленях. Для того чтобы в сырые вечера не нажать себе ревматизма, подкладывалась подушка, набитая сеном; наволочка, сколько помнится, была из розового тика. Подушка эта постоянно просушивалась на солнце.

Одежда отца в рабочее время состояла из рубашки серо-голубого цвета с отложным воротничком, черных или серых брюк и широкополой соломенной шляпы в солнечную погоду и серой кепки в плохую. Такой костюм в течение десятков лет оставался одинаковым. Помню, как однажды весной отец почему-то не мог выехать на дачу в положенное время, и рассада была поручена им для посадки его племяннику (он был значительно старше нас).⁵

Рядом с кустами жасмина стоял куст парковых роз, остаток, думается, когда-то имевшегося здесь цветника. Моя мать, южанка по рождению, очень любившая розы, взяла этот куст в свое ведение, ухаживала за ним, освобождала от вредителей и постоянно во время цветения делала себе букеты. Под кустом я как-то открыла куст аконита (синего с белым), и он стал моим, так как никто не знал о его существовании. Почему-то его пребывание здесь, среди разросшихся трав, наводило на мысль о том, что здесь когда-то было и как это все выглядело прежде, кто были те люди, которые здесь когда-то жили и т. д., и т. п.

По сторонам жасмина стояли опять-таки очень высокие ели, под ними с одной стороны стоял небольшой диван — скамья из мореного дуба, на котором по вечерам любили сидеть мать и отец. С другой стороны стояла длинная скамейка, на которой любили качаться мы, дети и все наши друзья. За этими скамейкой и диваном возвышались кусты сирени, а за ними шла проезжая грунтовая дорога, единственная проезжая. За дорогой начинался довольно откосый спуск к реке.

Речка Сытке

Не знаю, что мы любили больше — речку или берег моря. То и другое привлекало нас и интересовало бесконечно. Когда отец стал разводить цветники, то близость реки являлась большим подспорьем. Другой воды поблизости не было. Речка, таким образом, являлась единственным возможным источником воды для поливки растений. От дороги к реке спускались ступеньки, около 20. Внизу стоял плотик, откуда отец черпал воду в ведра или в лейки.

Носить леек приходилось в последние годы очень много, т. к. число клумб из года в год увеличивалось. Подниматься с водой было нелегко, так как подъем был достаточно крутой. Помогать отцу никто не смел, он считал ношение ведер полезным занятием и всегда энергично и решительно пресекал любезные попытки приезжавших и близко знакомых людей, предлагавших ему помочь...

На этом текст переданных в музей воспоминаний Веры Ивановны Павловой, к сожалению, прерывается. Однако даже этот небольшой их фрагмент живо рисует для нас дачный быт семьи Павловых, скромный с одной стороны и щедрый с другой, наполненный заботой о близких и родных, насыщенный впечатлениями и радостью летней жизни, общением с друзьями и добрыми соседями и совершенно лишенный зависти и корысти.

Теннис в Тюрселе

Есть в фондах музея другой интересный документ, характеризующий дачную жизнь в Силламягах. Это «Устав Тюрсельского теннисного клуба», который был организован в самом начале двадцатого столетия.

Теннис, появившийся в России в 1870-е годы, к тому времени уже стал игрой весьма популярной. Это была игра высших слоев общества, ее распространению в России способствовали сами царственные особы — император Николай II и великий князь Сергей Александрович. Иван Петрович Павлов в теннис не играл, его пристрастием всегда были городки, но его дети были очень увлечены этим модным видом спорта.

Для игры в Тюрселе был организован корт и создан теннисный клуб (рис. 23). В упомянутом уставе подробно оговариваются все правила его организации и дальнейшего существования. Клуб был основан на паях, число которых было строго ограничено (8 паев). Всего было двадцать членов — учредителей клуба. Один пай принадлежал старшему сыну Павлова Владимиру и его

⁵ Имеется в виду Александр Федорович Павлов.

первой жене Елизавете Кюннер, один пай делили между собой младшие дети Ивана Петровича — Виктор, Вера и Всеволод, остальными владели другие члены — учредители клуба, проживающие летом в Тюрселе и Силламягах. Обладатели каждого пая должны были вносить ежегодные взносы в кассу клуба в размере 33 рублей и имели по три голоса при голосовании по вопросам, касающимся сметы и устава общества.

Согласно уставу, ежегодные собрания клуба проводились в январе-марте, на них избирался председатель и комитет клуба, кроме того, оговаривалась возможность созыва сезонных и экстренных заседаний, на которых рассматривали заявления сезонных гостей и выбирали почетных членов клуба. Сезонные гости подвергались обязательной баллотировке на собраниях клуба, а затем уплачивали в кассу сезонный взнос в размере 10 рублей. Клубный комитет строго следил за правильным расходованием средств в пределах установленной сметы, вел отчетность и переписку клуба, заботился о поддержании в надлежащем порядке площадки для игры. Площадка открывалась не позже 1-го июня и работала до 1-го сентября или дольше.

Гости, приезжавшие к членам клуба, могли играть бесплатно только 3 дня, а за дальнейшую игру обязаны были заплатить по 10 коп. в день. На площадке устраивались открытые состязания, время проведения которых также определялось сезонным собранием. Каждый участник этих состязаний имел право в течение подготовительных к соревнованию дней сыграть на площадке три раза бесплатно.

Девушки играли наравне с юношами. Возможно, их спортивные успехи были не очень хороши, но, по их мнению, теннис очень способствовал сохранению хорошей фигуры (рис. 24).

Когда Веру Павлову родители в 1908 году отправили в Англию для усовершенствования в языке, то старший брат Владимир среди прочего писал ей в одном из писем: «Почему ты ничего не пишешь об игре в теннис? Если ты не играешь до сих пор — исправь это безобразное упущение твоей почтенной наставницы и, не теряя времени, совершенствуйся. Не срами нас перед знакомыми. Весь свет знает, что ты в Англии и вдруг не научилась играть в теннис — пожалуй, еще подумают, что ты и не в Лондоне, а отдана на исправление куда-нибудь “в глушь, в Саратов”» (Книга поступлений № 3, инв. № 271-3/2).

Есть в фондах музея и еще два предмета, имеющих непосредственное отношение

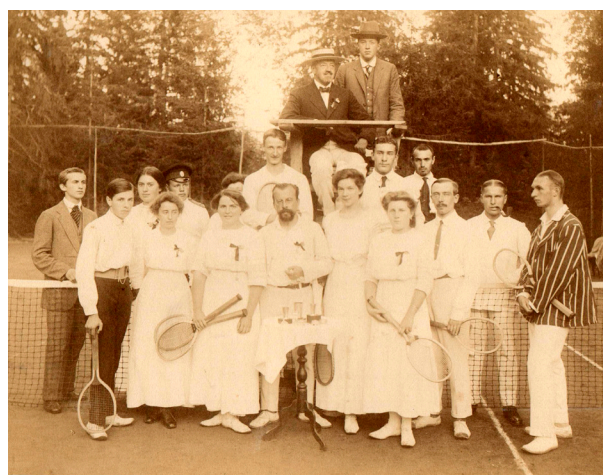


Рис. 23. Учредители и гости Тюрсельского теннисного клуба на корте. В первом ряду вторая слева Вера Павлова, второй справа (с трубкой во рту) Всеволод Павлов (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 62-2М)

Fig. 23. Founders and guests of the Türsel Tennis Club at the tennis court. In the first row, the second on the left is Vera Pavlova, the second on the right (with a pipe in his mouth) is Vsevolod Pavlov (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 62-2M)



Рис. 24. Тюрсель, 1910–11 гг. Слева направо: Надя Прохорова, Рудольф Рюккер, Лиза Павлова, Лидия Карловна Витте, Маруся Прохорова, Лея Прохорова (Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова, инв. № 358-3/53, публикуется впервые)

Fig. 24. Türsel, 1910-1911. From left: Nadya Prokhorova, Rudolf Rücker, Lisa Pavlova, Lidiya Witte, Marusya Prokhorova, Lelya Prokhorova (Memorial Apartment Museum of I. P. Pavlov, inv. No. 358-3/53, published for the first time)

к теннису. Это деревянные рамки в виде трапеций с винтовыми креплениями. Довольно долгое время никто не мог разгадать их предназначения. Однажды при просмотре какого-то старого фильма мы, наконец, увидели, как использовались подобные предметы. Оказывается, это были специальные прессы, которые надевались на ободы теннисных ракеток. Делалось это для предохранения их от деформации при изменении влажности и температуры окружающего воздуха.

Вот так протекала дачная жизнь семьи Павловых и других жителей Силламяэ и Тюрсея — насыщенно, живо и интересно. «Прожив таким образом три месяца, — вспоминала Серафима Васильевна, — Иван Петрович начинал чувствовать тоску по лаборатории. И с большим удовольствием возвращался в город, где с жаром набрасывался на новую научную литературу и новые лабораторные опыты. Начинался умственный труд, который и поглощал все другие интересы до следующей весны» (Ноздрачев и др. 2004, 215).

Литература

- Громова, Л. И. (2015) Павловы и Вальдгауеры — переплетение судеб. *Природа*, № 11, с. 78–90.
- Книга поступлений № 1. (1949) *Фонд Мемориального музея-квартиры академика И. П. Павлова*. 99 с.
- Книга поступлений № 3. (1981) *Фонд Мемориального музея-квартиры академика И. П. Павлова*. 68 с.
- Ноздрачев, А. Д., Поляков, Е. Л., Космачевская, Э. А. и др. (2004) *И. П. Павлов — первый Нобелевский лауреат России: в 3 т. Т. 2. Павлов без ретуши. Мемуары С. В. Павловой, А. Ф. Павлова, М. К. Петровой*. СПб.: Гуманистика, 815 с.
- Павлов, И. П. (1999) Основы культуры животных и человека. В кн.: *И. П. Павлов: pro et contra: Личность и творчество И. П. Павлова в оценке современников и историков науки (к 150-летию со дня рождения): Антология*. СПб.: РХГИ, 800 с.
- Фокин, С. И. (2007) *Ваш любящий Валя. Валентин Александрович Догель (1882–1955): письма домой*. М.: Товарищество научных изданий КМК, 266 с.

References

- Fokin, S. I. (2007) *Vash lyubyashchij Valya. Valentin Aleksandrovich Dogel' (1882–1955). Pis'ma domoj [With love, Valya. Valentine A. Dogiel (1882–1955): Letters home]*. Moscow: KMK Scientific Press, 266 p. (In Russian)
- Gromova, L. I. (2015) Pavlovy i Val'dgauery — perepletenie sudeb [Pavlovs and Valdgauers — intertwining destinies]. *Priroda*, no. 11, pp. 78–90. (In Russian)
- Kniga postupleniy № 1 [Arrivals book No. 1]. (1949) *Fond Memorial'nogo muzeya-kvartiry akademika I. P. Pavlova [Fund of Academician Ivan P. Pavlov's Museum-apartment]*. 99 p. (In Russian)
- Kniga postupleniy № 3 [Arrivals book No. 3]. (1981) *Fond Memorial'nogo muzeya-kvartiry akademika I. P. Pavlova [Fund of Academician Ivan P. Pavlov's Museum-apartment]*. 68 p. (In Russian)
- Nozdrachev, A. D., Polyakov, E. L., Kosmachevskaya, E. A. et al. (2004) *I. P. Pavlov — pervyj Nobelevskij laureat Rossii: v 3 t. T. 2. Pavlov bez retushi. Memuary S. V. Pavlovoj, A. F. Pavlova, M. K. Petrovoj [I. P. Pavlov — the first Nobel laureate in Russia: In 3 vols. Vol. 2. Pavlov without retouching. Memoirs of S. V. Pavlova, A. F. Pavlov, M. K. Petrova]*. Saint Petersburg: Gumanistika Publ., 815 p. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1999) *Osnovy kultury zhivotnykh i cheloveka [Fundamentals of animal and human culture]*. In: *I. P. Pavlov: pro et contra: Lichnost' i tvorchestvo I. P. Pavlova v otsenke sovremennikov i istorikov nauki (k 150-letiyu so dnya rozhdeniya): Antologiya [I. P. Pavlov: pro et contra: The personality and creative work of I. P. Pavlov in the assessment of contemporaries and historians of science (to the 150th anniversary of his birth): Anthology]*. Saint Petersburg: The Russian Christian Academy of the Humanities Publ., 800 p. (In Russian)



Check for updates

Обзоры

УДК 612.822.3

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146>

Возможные механизмы взаимозависимого участия базальных ганглиев и мозжечка в функционировании двигательных и сенсорных систем

И. Г. Силькис^{✉1}

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

Сведения об авторе

Изабелла Гершовна Силькис,
SPIN-код: 7279-2039,
Scopus AuthorID: 7004815840,
ResearcherID: AAB-9949-2021,
ORCID: 0000-0002-7622-2684,
e-mail: isa-silkis@mail.ru

Для цитирования:

Силькис, И. Г. (2021) Возможные механизмы взаимозависимого участия базальных ганглиев и мозжечка в функционировании двигательных и сенсорных систем. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 135–146. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146>

Получена 27 января 2021; прошла рецензирование 22 марта 2021; принята 5 апреля 2021.

Права: © Автор (2021).

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

Аннотация. В статье предложен механизм функционирования нейронной сети, включающей новую кору, базальные ганглии, мозжечок и таламус. Механизм позволяет объяснить участие мозжечка в выполнении задач, ассоциировавшихся с базальными ганглиями и неокортексом. На функционирование нейронов в сети влияет дофамин, модулирующий эффективность синаптической передачи. Сформулированы правила длительной модификации эффективности синаптических входов к нейронам мозжечка и шипиковым клеткам входного ядра базальных ганглиев — стриатума, которые отличаются от общепринятых. Из правил следует, что активация D1-рецепторов способствует индукции длительной потенциации в синапсах, образованных мшистыми волокнами, несущими сенсорную информацию к клеткам-зернам коры мозжечка и нейронам глубоких ядер мозжечка (при условии их ингибирования со стороны клеток Пуркинье). В результате усиливается дисинаптическое (через таламические ядра) возбуждение клеток-мишеней мозжечка в неокортексе, стриатуме и дофаминергических структурах. Усиление таламо-стриатного возбуждения, а также активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках и D2-рецепторов на стриопаллидарных клетках способствуют индукции длительной потенциации и длительной депрессии эффективности кортикальных входов к этим нейронам соответственно. Вследствие этого облегчается синергичное растормаживание по прямому и непрямому пути через базальные ганглии тех таламических клеток и связанных с ними нейронов неокортекса, которые первоначально были сильно активированы сенсорными стимулами. Одновременно усиливается ингибирование со стороны базальных ганглиев активности остальных нейронов таламуса и коры. Сходным образом функционируют нейронные сети, каждая из которых включает топографически связанные области новой коры, таламуса и базальных ганглиев. Поскольку клетки-зерна, как и дофаминергические нейроны реагируют на условный сенсорный сигнал и подкрепляющий стимул, из предлагаемого механизма следует, что мозжечок вместе с базальными ганглиями может участвовать в формировании определенных паттернов нейронной активности в областях неокортекса, которые определяют сенсорное восприятие и выбор действия.

Ключевые слова: мозжечок, базальные ганглии, синаптическая пластичность, дофамин, межнейронные связи.

Possible mechanisms of interdependent roles of the basal ganglia and cerebellum in the functioning of motor and sensory systems

I. G. Silkis^{✉1}

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova Str., Moscow 117485, Russia

Author

Isabella G. Silkis,
SPIN: 7279-2039,
Scopus AuthorID: 7004815840,
ResearcherID: AAB-9949-2021,
ORCID: 0000-0002-7622-2684,
e-mail: isa-silkis@mail.ru

For citation:

Silkis, I. G. (2021)
Possible mechanisms
of interdependent roles of the basal
ganglia and cerebellum in the
functioning of motor and sensory
systems. *Integrative Physiology*,
vol. 2, no. 2, pp. 135–146.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-135-146>

Received 27 January 2021;
reviewed 22 March 2021;
accepted 5 April 2021.

Copyright: © The Author (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

Abstract. The article describes a mechanism of functioning of the neural network that includes the neocortex, basal ganglia, cerebellum, and thalamus. This mechanism explains the role of the cerebellum in the performance of tasks previously associated with the basal ganglia and neocortex. Rules for long-term modifications of the efficacy of synaptic inputs to cerebellar neurons and spiny cells of the striatum, an input nucleus of the basal ganglia, have been formulated. These rules differ from those generally accepted. It follows from the proposed modulation rules that the activation of D1 receptors promotes the induction of LTP in synapses formed by mossy fibers carrying sensory information to cerebellar granule cells as well as neurons of the deep cerebellar nuclei (providing that they are inhibited by Purkinje cells). This results in the enhanced disinaptic (through the thalamic nuclei) excitation of the cerebellum target cells in the neocortex, striatum and dopaminergic structures. An increase in thalamo-striatal excitation, as well as the activation of D1 receptors on striatonigral cells and D2 receptors on striatopallidal cells, promotes the induction of LTP and LTD of the efficacy of cortical inputs to these neurons, respectively. As a consequence, synergistic disinhibition via the direct and indirect pathways through the basal ganglia is facilitated for those thalamic cells and associated neocortical neurons that were initially strongly activated by sensory stimuli. Simultaneously, the inhibition of the activity of remaining thalamic and neocortical neurons by the basal ganglia must be increased. The mechanism of functioning is similar for diverse the neuronal networks, each of which includes topographically connected areas of the neocortex, thalamus and basal ganglia. Since cerebellar granule cells as well as dopaminergic neurons respond to a conditioned sensory signal and reinforcing stimulus, it follows from the proposed mechanism that the cerebellum, together with the basal ganglia, may form the patterns of neuronal activity in neocortical areas determining sensory perception and choice of action.

Keywords: cerebellum, basal ganglia, synaptic plasticity, dopamine, interneuronal connections.

Введение

Современные исследования показали, что мозжечок активируется при выполнении задач, которые ассоциировали с участием только базальных ганглиев (БГ), и наоборот (Bostan, Strick 2018). Активность нейронов определенных участков БГ больше коррелирует с когнитивными и сенсорными функциями, чем с моторной (Middleton, Strick 2000). Полагают, что в основе этих эффектов лежат связи между нейронами БГ и мозжечка, которые через таламус оказывают на неокортекс взаимозависимое и дополняющее влияние (Bostan, Strick 2018). В частности, мозжечок может вовлекаться в немоторные функции благодаря полисинаптическим реципрокным связям с префронтальной корой (ПФК) (Heske et al. 2020). При этом каждая из структур

(БГ или мозжечок) выполняет определенные функции. В каждой из этих структур формирование выходных сигналов, определяющих воздействие на структуры-мишени, зависит от морфологической, электрофизиологической и нейрохимической организации и особенностей пластических перестроек синаптических связей между нейронами (Silkis 2000; 2001). Согласно современным представлениям, зависящая от активности модификация эффективности синаптической передачи в виде длительной потенциации (ДП) и длительной депрессии (ДД) в разных структурах центральной нервной системы является одним из механизмов обучения (Grasselli, Hanse 2014).

Полагают, что комплексный характер участия мозжечка в обучении зависит от модификации синапсов между различными элементами этой

структуры (D'Angelo et al. 2016). Имеются экспериментальные свидетельства модификации эффективности синапсов между клетками-зернами (КЗ) и клетками Пуркинье (КП) в коре мозжечка, между КП и нейронами глубоких ядер мозжечка (ГЯМ), а также синапсов, образованных несущими сенсорную информацию мшистыми волокнами (МВ) на КЗ и нейронах ГЯМ (D'Angelo et al. 2016). Показано, что для моторного обучения критичной является пластичность на возбуждательном входе МВ-ГЯМ (Bagnall, du Lac 2006), а при зрительно-вестибулярном обучении необходима индукция длительной потенциации возбуждения (ДПв) на входах к КЗ и к КП (Gao et al. 2012).

При обучении существенное влияние на функционирование нейронных сетей, включающих разные взаимосвязанные структуры, оказывает дофамин, выделяющийся в ответ на условный сигнал и на подкрепление и способствующий длительной модуляции эффективности синаптической передачи. Влияние дофамина на обучение и двигательную активность исследуется в основном на БГ. В задачу настоящей работы входил анализ возможных механизмов участия дофамин-зависимой модуляции эффективности синаптической передачи в функционировании нейронной сети, включающей не только БГ, неокортекс и таламус, но и мозжечок.

При решении поставленной задачи были использованы результаты предшествующих работ. Был предложен механизм функционирования нейронной сети мозжечка, состоящей из КЗ, КП, нейронов ГЯМ и интернейронов (Silkis 2000). Были сформулированы правила модификации возбуждательных и тормозных входов к нейронам мозжечка разных типов (Silkis 2000). Был предложен возможный механизм участия дофамина в функционировании параллельных нейронных цепей кора-БГ-таламус-кора (К-БГ-Т-К), включающих разные области неокортекса, БГ и таламуса, которые вовлечены в обработку сенсорной информации и выбор движения (Silkis 2001; 2007; 2015). В этих работах были использованы сформулированные нами правила модификации и дофамин-зависимой модуляции эффективности возбуждательных входов из неокортекса к шипиковым нейронам стриатума (входной структуры БГ) (Silkis 2001). Также были сформулированы правила модификации и модуляции синаптических входов к нейронам неокортекса и гиппокампа (Silkis 1998; Sil'kis 2003). Правила модулирующего влияния дофамина на эффективность входов к КЗ, КП и нейронам ГЯМ сформулированы в настоящей работе.

Организация межнейронных связей в сети, включающей мозжечок, базальные ганглии, неокортекс, таламус и дофаминергические структуры

Схема организации межнейронных связей в сети, включающей мозжечок, БГ, неокортекс, таламус и дофаминергические структуры, представленная на рисунке 1, составлена на основании известных экспериментальных данных. С целью упрощения в схему не включены интернейроны, но следует иметь в виду, что их вклад в функционирование мозжечка и БГ является существенным. Мозжечок связан с неокортексом и БГ через таламус (Bostan, Strick 2018). Нейроны глубоких ядер мозжечка (латерального, медиального и интерпозитус) иннервируют такие проецирующиеся в разные области новой коры ядра таламуса, как интраламинарное, вентролатеральное, заднее латеральное, внутреннее коленчатое тело (Bohne et al. 2019). Возбуждение из неокортекса поступает в мозжечок через ядра моста (ЯМ), куда проецируются нейроны моторной, первичной соматосенсорной, зрительной и слуховой областей коры (Glickstein 1997; Guell et al. 2020). Аксонные коллатерали нейронов ЯМ (т. е. МВ) оканчиваются на КЗ и на нейронах ГЯМ (Shinoda et al. 2000). Входы из ГЯМ конвергируют на нейронах ЯМ с входами из неокортекса. Таким образом формируется цепь К-ЯМ-КЗ-ГЯМ-Т-К.

Мозжечок связан с БГ через нейроны ГЯМ, которые дисинаптически (через таламус) возбуждают шипиковые клетки стриатума (Chen et al. 2014). Также аксоны нейронов ГЯМ проецируются в наружную часть бледного шара (Hoshi et al. 2005), нейроны которого оказывают ингибирующее влияние на нейроны ретикулярной части черного вещества (ЧВр) — выходного ядра БГ и на нейроны субталамического ядра (СТЯ) (рис. 1). Нейроны СТЯ являются сильным источником дисинаптического (через ЯМ) возбуждения как ядер БГ, так и нейронов ГЯМ (Bostan, Strick 2018).

Нейронные цепи К-БГ-Т-К схематически представлены на рисунке 2. Выделяют два пути через БГ. Начало прямому растормаживающему пути дают стрионигральные шипиковые клетки, на которых преимущественно располагаются дофаминовые D1-рецепторы. Начало непрямо ингибирующему пути дают стриопаллидарные клетки, на которых располагаются дофаминовые D2-рецепторы (Parent, Hazrati 1995).

Важным свойством цепей К-БГ-Т-К и мозжечок-Т-К-мозжечок является их топографическая организация и замкнутость (рис. 3). Топографическая организация проявляется в том, что в проекционные сенсорные талами-

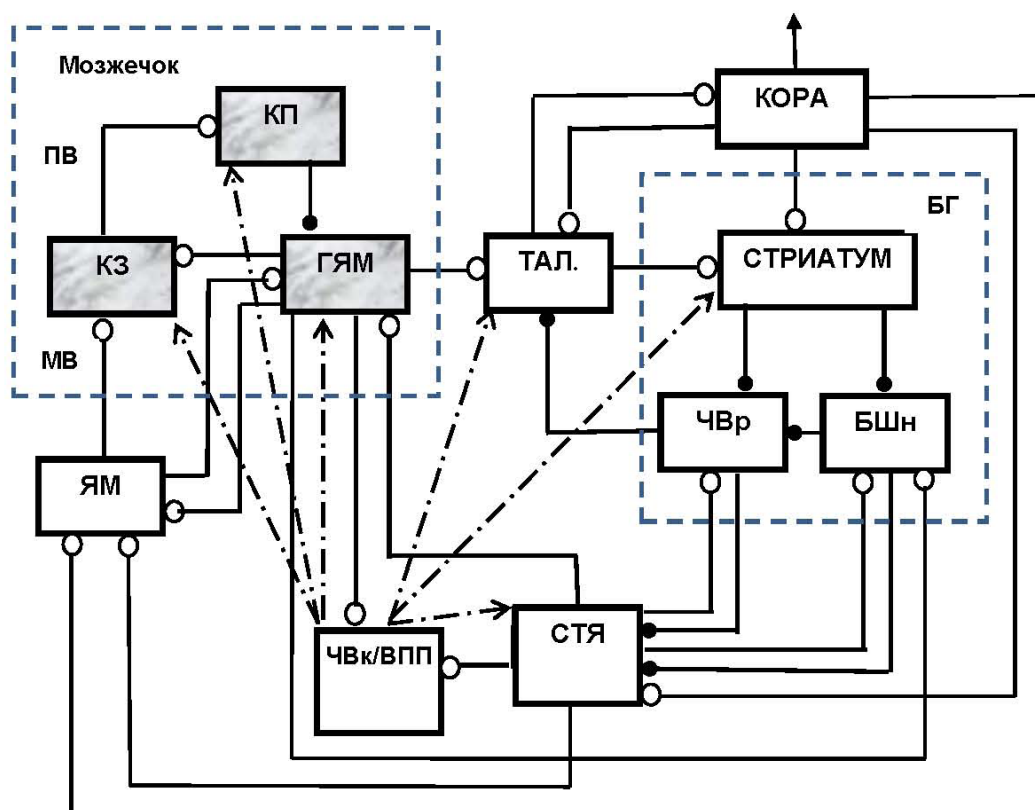


Рис. 1. Упрощенная схема организации межнейронных связей в нейронной сети, включающей новую кору, базальные ганглии, мозжечок и таламус.

Мозжечок: КЗ — клетки-зерна; КП — клетки Пуркинье; ГЯМ — глубокие ядра мозжечка; МВ — мшистые волокна; ПВ — параллельные волокна. БГ — базальные ганглии. БШн — наружная часть бледного шара; ЧВр и ЧВк — ретикулярная и компактная часть черного вещества соответственно; ВПП — вентральное поле покрышки; ЯМ — ядра моста; ТАЛ. — таламус; СТЯ — субталамическое ядро. Линии, оканчивающиеся белыми и черными кружками — возбуждательные и тормозные входы соответственно; штрих-пунктирные линии со стрелками — дофаминергические входы. Штриховыми линиями ограничены мозжечок и БГ. Интернейроны не представлены с целью упрощения

Fig. 1. A simplified scheme of the organization of interneuronal connections in the neural network, including the neocortex, basal ganglia, cerebellum and thalamus.

Cerebellum: GCs (КЗ), granule cells; PCs (КП), Purkinje cells; DCN (ГЯМ), deep cerebellar nuclei; MFs (МВ), mossy fibers; PFs (ПВ), parallel fibers. BG (БГ), basal ganglia. GPe (БШн), external part of the globus pallidus; SNr and SNc (ЧВр and ЧВк), substantia nigra pars reticulata and compacta, respectively; VTA (ВПП), ventral tegmental area; PN (ЯМ), pons nuclei; Thal. (ТАЛ.), thalamus; STN (СТЯ), subthalamic nucleus. Lines ending in white and black circles denote excitatory and inhibitory inputs, respectively; dash-dotted lines with arrows, dopaminergic inputs. The cerebellum and BG are limited by dashed lines. Interneurons are not given to simplify the diagram

ческие ядра (наружное и внутреннее коленчатые тела), в связанное с моторной корой вентролатеральное ядро и в связанное с ПФК медиодорзальное ядро возбуждение поступает из разных ядер ГЯМ (Bohne et al. 2019; Çavdar et al. 2014; Halverson et al. 2010; Nakamura 2018). Афференты из вентролатерального таламического ядра конвергируют на нейронах дорзальной (моторной) части стриатума с афферентами из моторной коры (McFarland, Haber 2000). Нейроны внутреннего коленчатого тела иннервируют слуховые области коры и стриатума

(Smith et al. 2019). Замкнутость цепей проявляется в том, что области неокортекса, проецирующиеся в БГ или мозжечок, получают возбуждение из тех таламических ядер, в которые проецируются участки ЧВр или ГЯМ, активность которых зависит от этих областей неокортекса (Kelly, Strick 2003). Благодаря топографической организации в каждой из цепей имеются взаимосвязанные когнитивные, сенсорные и моторные области (Bostan, Strick 2018) (рис. 3). Так формируются параллельные модули, которые вовлечены в разные задачи.

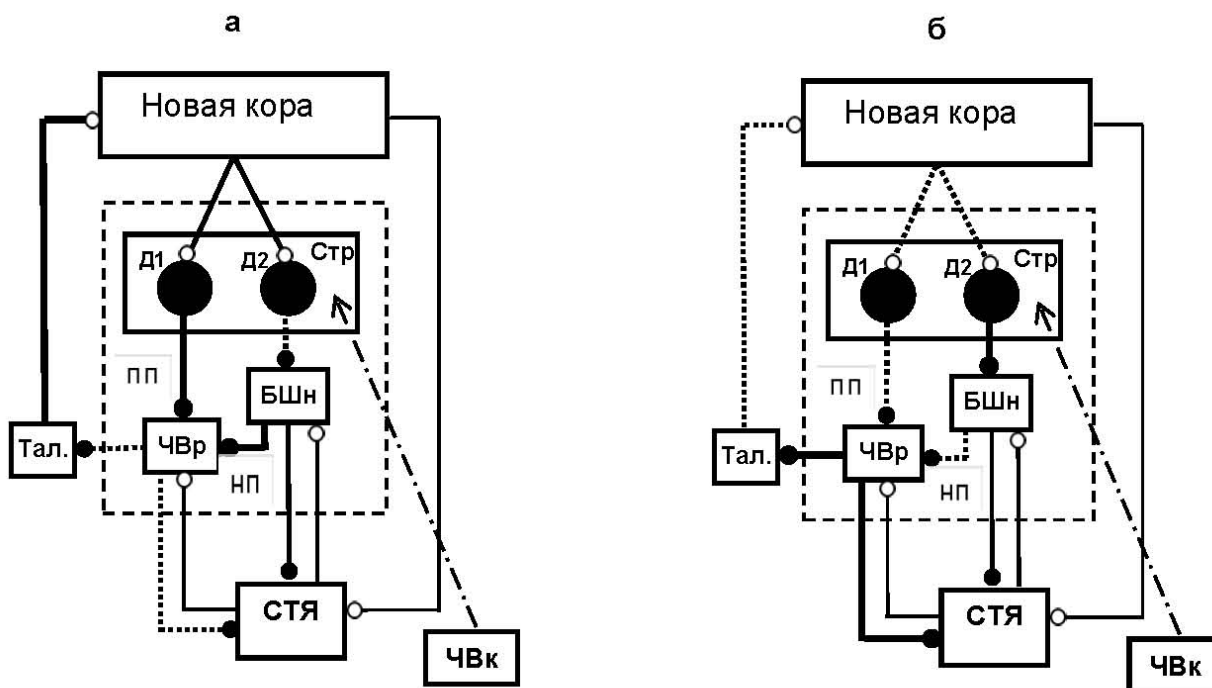


Рис. 2. Разнонаправленная дофамин-зависимая модификация сильных и слабых кортико-стриатных входов, приводящая к разной реорганизации активности в цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора.

Стр. — стриатум. D1 и D2 — дофаминовые рецепторы. ПП и НП — прямой растормаживающий и непрямой ингибирующий пути через БГ соответственно. Утолщенные линии — сильные возбуждательные и тормозные входы. Пунктирные линии — слабые возбуждательные и тормозные входы. Остальные обозначения как на рис. 1

Fig. 2. Bidirectional dopamine-dependent modifications of strong and weak cortico-striatal inputs leading to different activity reorganization in the cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits. Str. (Стр.), striatum. D1 and D2 (Δ1 and Δ2), dopamine receptors. DP and IP (ПП and НП), direct disinhibitory and indirect inhibitory pathways through the BG, respectively. Bold lines denote strong excitatory and inhibitory inputs. Dotted lines denote weak excitatory and inhibitory inputs. For other abbreviations see Fig. 1

Мозжечок может влиять на выделение дофамина, поскольку имеются прямые возбуждающие проекции из ГЯМ в дофаминергические структуры — вентральное поле покрышки и компактную часть черного вещества (Carta et al. 2019) (рис. 1). Стимуляция входа из ГЯМ в вентральное поле покрышки приводила к увеличению активности дофаминергических клеток (Carta et al. 2019) и к увеличению выделения дофамина в медиальной ПФК (Rogers et al. 2011). Нейроны ГЯМ могут влиять на выделение дофамина и опосредованно, за счет передачи возбуждения по цепи ГЯМ-Т-К-СТЯ-дофаминергические клетки, а также за счет влияния на СТЯ через наружную часть бледного шара. Важно отметить, что активность нейронов ГЯМ зависит от торможения со стороны КП (см. рис. 1). По этой причине КП также могут влиять на выделение дофамина, а мозжечок можно рассматривать как часть цепи подкрепления.

Возможный механизм влияния дофамина на синаптическую пластичность в мозжечке и функционирование нейронной сети мозжечка

Согласно известным из литературы экспериментальным данным, знак модификации синаптических входов к нейронам мозжечка (ДП или ДД) зависит от вызванного стимулом увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Показано, что высокочастотная стимуляция МВ приводит к ДПв на синаптическом входе МВ-КЗ (D'Angelo et al. 2005). Эти данные позволяют полагать, что для КЗ правила модификации такие же, какие были сформулированы для нейронов неокортекса и гиппокампа (Silkis 1998). Для КП и нейронов ГЯМ показано, что при относительно низкой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ее увеличение, вызванное стимуляцией, способствует индукции ДПв и длительной депрессии

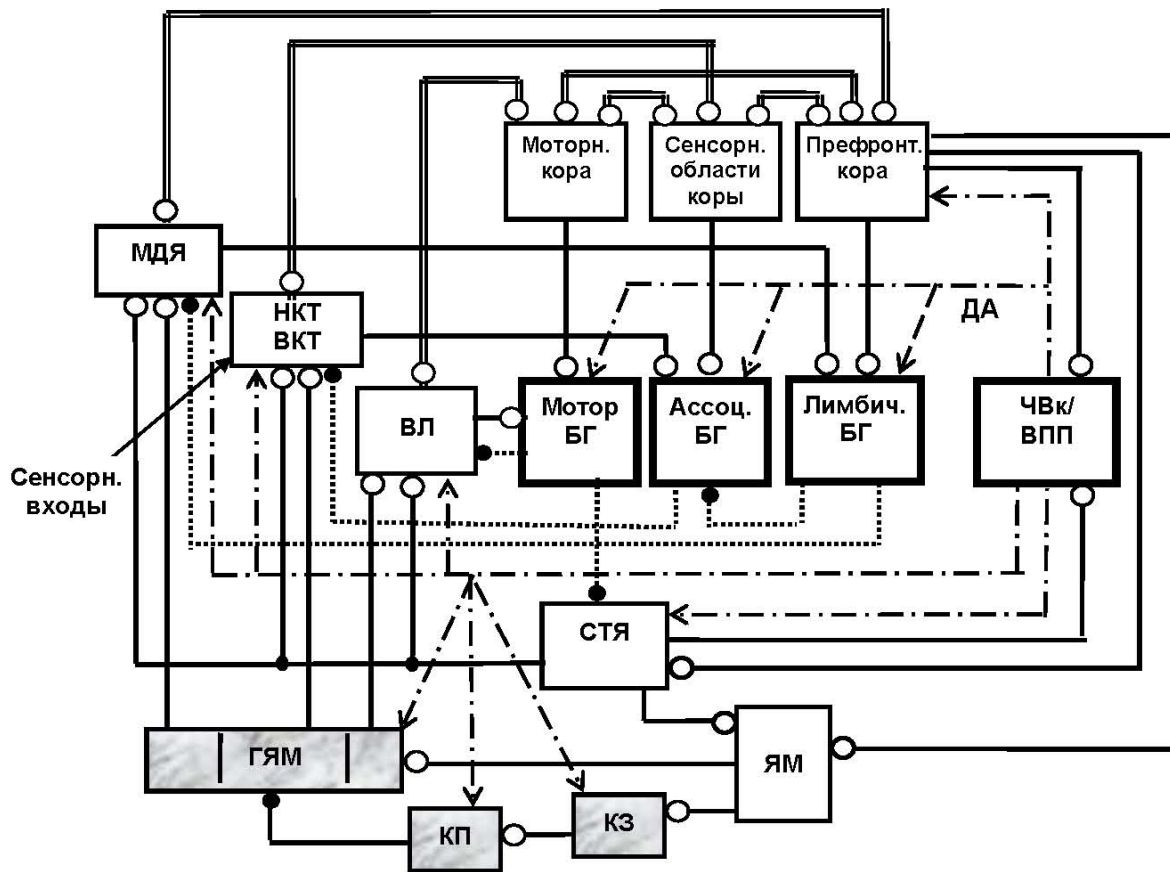


Рис. 3. Топографическая организация связей в замкнутых нейронных цепях, включающих соответствующие участки мозжечка, базальных ганглиев, неокортекса, таламуса и дофаминергических структур.

VL и МДЯ — вентролатеральное и медиодорзальное ядра таламуса соответственно; НКТ и ВКТ — наружное и внутреннее колеччатое тело соответственно. Двойные линии, заканчивающиеся белыми кружками, — реципрокные таламо-кортикальные и корково-корковые связи. Остальные обозначения как на рис. 1 и 2

Fig. 3. Topographic organization of connections in closed neural circuits, including the corresponding parts of the cerebellum, basal ganglia, neocortex, thalamus and dopaminergic structures.

VL and MDN (VL and МДЯ), ventrolateral and mediodorsal thalamic nuclei, respectively; LGB and MGB (НКТ and ВКТ), lateral and medial geniculate body, respectively. Double lines ending with white circles denote reciprocal thalamo-cortical and cortico-cortical connections. For other abbreviations see Fig. 1 and Fig. 2

торможения (ДДт) (Hashimoto, Kano 2001; Pugh, Raman 2008). В этом случае правила модификации эффективности синаптических входов к КП и нейронам ГЯМ такие же, как для нейронов коры и гиппокампа. Для КП и нейронов ГЯМ показано также, что при относительно высокой концентрации Ca^{2+} характер модификации входов к нейронам этих типов противоположен по знаку тому, который имеет место при низкой концентрации Ca^{2+} (Hashimoto, Kano 2001; Pugh, Raman 2008). С учетом этих данных в сформулированных нами правилах модификации входов к КП и нейронам ГЯМ знак изменения эффективности синапсов для высоких и низких

концентраций Ca^{2+} разнонаправленный (Silkis 2000). Из этих правил следует, что в случае индукции ДПв на входе КЗ-КП тормозное действие со стороны КП на нейроны ГЯМ должно возрасти. В результате внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в нейронах ГЯМ будет сравнительно небольшой, так что на входе МВ-ГЯМ должна индуцироваться ДПв, а на входе КП-ГЯМ должна индуцироваться ДДт. Такой вывод кажется парадоксальным, поскольку усиление тормозного влияния на нейроны неокортекса или гиппокампа препятствует индукции ДПв или приводит к уменьшению ее выраженности (Arima-Yoshida et al. 2011). Однако вывод

из предложенных нами правил модификации входов МВ-ГЯМ и КП-ГЯМ согласуется с экспериментальными данными. Так, показано, что в индукции ДПв на нейронах ГЯМ участвует не только возбуждение, но и торможение (Zheng, Raman 2010). Если обычная тетанизация МВ не приводила к индукции ДПв на входе МВ-ГЯМ, то эффективность возбуждения нейронов ГЯМ увеличивалась при совпадении сигналов от МВ с тормозным входом от КП и усилении тормозного воздействия на нейроны ГЯМ со стороны КП (Wu, Raman 2017).

Дофаминергические волокна иннервируют нейроны коры мозжечка (КЗ, КП и интернейроны), а также нейроны ГЯМ (Locke et al. 2018). На КЗ и нейронах ГЯМ располагаются D1-рецепторы (Locke et al. 2018; Yang et al. 2011), которые связаны с Gs-белками. Из правил модуляции (Silk'is 2003) следует, что если постсинаптическая концентрация Ca^{2+} сравнительно невелика, активация D1-рецепторов должна способствовать увеличению выраженности ДПв в синапсах МВ-КЗ и МВ-ГЯМ. Показано, что D1-рецепторы активируются при малых концентрациях дофамина, тогда как D2-рецепторы активируются только при большой концентрации (Korshounov et al. 2010). Поэтому при обучении, даже если выделение дофамина невелико, он может воздействовать на D1-рецепторы и способствовать индукции ДПв на входах МВ-КЗ и МВ-ГЯМ. Это приведет к увеличению активности КЗ и нейронов ГЯМ. В результате повышения под действием дофамина активности нейронов ГЯМ должно увеличиться возбуждение их клеток-мишеней, включая нейроны дофаминергических структур. В пользу предлагаемого механизма влияния дофамина на активность нейронов мозжечка свидетельствуют данные о том, что по мере прогресса обучения ответ, обусловленный подкреплением, наблюдался у двух третей зарегистрированных КЗ (Giovannucci et al. 2017), т. е. усиливалось возбуждение этих клеток. То, что выходной сигнал из мозжечка ассоциируется с сигналом подкрепления из вентрального поля покрышки, продемонстрировано в работе (Heffley, Hull 2019).

Возможный механизм влияния дофамина на функционирование нейронной цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора

Нами впервые было указано на то, что правила модификации эффективности сильных кортико-стриатных входов (которые позволяют открыть и АМПА-, и НМДА-каналы и привести

к значительному увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+}) такие же, как для нейронов неокортекса и гиппокампа. Правила модификации слабых кортико-стриатных входов (которые позволяют открыть только АМПА-каналы) противоположны по знаку (Silkis 2001). В основе этого эффекта лежит участие в фосфорилировании АМПА- и НМДА-рецепторов протеинкиназ, активность которых разнонаправленно зависит от увеличения концентрации Ca^{2+} . При поступлении сигналов от сенсорных стимулов первоначально сильно активируются только определенные группы топографически связанных нейронов в таламусе и неокортексе. Из правил модуляции следует, что, если кортико-стриатные входы сильные, активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках способствует индукции ДПв, тогда как активация D2-рецепторов на стриопаллидарных клетках способствует индукции ДДв (Silkis 2001). Вследствие этого синергично по прямому и непрямоу пути через БГ должно усилиться растормаживание со стороны ЧВр первоначально сильно активированных нейронов таламуса и связанных с ними нейронов неокортекса (Silkis 2001) (рис. 2а). Если кортико-стриатные входы слабые, активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках способствует индукции ДДв, тогда как активация D2-рецепторов на стриопаллидарных клетках способствует индукции ДПв. В этом случае синергично через оба пути в БГ усиливается ингибирование со стороны ЧВр топографически связанных первоначально слабо активированных нейронов таламуса и неокортекса (рис. 2б).

Таким образом, из предложенного механизма функционирования цепи К-БГ-Т-К следует, что вследствие выделения дофамина в стриатуме увеличивается активность первоначально сильно активированных стимулом нейронов таламуса и коры (рис. 2а), тогда как активность остальных клеток одновременно уменьшается (рис. 2б). В результате в коре происходит контрастное выделение определенного паттерна активности, который представляет собой нейронное отображение сенсорного стимула. Мы полагаем, что параллельные нейронные цепи К-БГ-Т-К, включающие фронтальные, сенсорные, моторные области неокортекса и связанные с ними ядра таламуса и БГ (рис. 3), функционируют сходным образом. Цепь, включающая моторные области, участвует в выборе движения, а цепи, включающие зрительные и слуховые области, участвуют в обработке соответственно зрительной и слуховой информации (Silkis 2001; 2007; 2015).

Отличия предлагаемых механизмов функционирования нейронной сети мозжечка и нейронной цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора от общепринятых механизмов их функционирования

Используемые в настоящей работе механизмы функционирования нейронной цепи К-БГ-Т-К и нейронной сети мозжечка, которые являются составными частями сети, включающей все упомянутые структуры, базируются на сформулированных нами правилах модификации синапсов, отличных от правил, применяемых другими авторами. Вследствие этого предлагаемый характер формирования выходных сигналов в каждой из структур принципиально отличается от общепринятого. Так, в общепринятых моделях функционирования цепей К-БГ-Т-К активация D1-рецепторов на стрионигральных клетках способствует выполнению движения, а воздействие на D2-рецепторы на стриопаллидарных клетках препятствует выполнению движения (Gurney et al. 2001). Однако такая гипотеза не согласуется с данными о том, что один и тот же нейрон моторной коры (связанный с определенным движением) возбуждает оба типа шипиковых клеток (Doig et al. 2010; Parent, Hazrati 1995). Кроме того, в общепринятых моделях по умолчанию подразумевается, что кортико-стриатные входы сильные, а слабые не рассматриваются. Из предложенного нами механизма функционирования цепи К-БГ-Т-К (Silkis 2001) следует, что при участии дофамина шипиковые клетки стриатума обоих типов функционируют синергично, обеспечивая выполнение определенного движения и одновременное подавление других движений. В пользу этого предложенного в 2001 году механизма свидетельствуют полученные позднее данные о том, что при выполнении движения активируются и стрионигральные, и стриопаллидарные шипиковые клетки (Cui et al. 2013; Tescauapetla et al. 2016).

В общепринятых моделях функционирования нейронной сети мозжечка предполагается, что поступление сигнала из нижней оливы к КП и увеличение постсинаптической концентрации Ca^{2+} необходимо для индукции ДДв на входе КЗ-КП, снижения активности КП и ослабления торможения нейронов ГЯМ (Grasselli, Hansel 2014). В результате возрастет активность нейронов ГЯМ, увеличится активность нейронов моторной коры и облегчится выполнение движения. Из предложенного нами механизма функционирования нейронной сети мозжечка

(Silkis 2000) следует, что на входе КЗ-КП необходимо индуцировать не ДДв, а ДПв. При этом одновременно будут индуцироваться ДДт на входе КП-ГЯМ и ДПв в синапсах МВ-ГЯМ. Последующее увеличение активности нейронов ГЯМ приведет к усилению возбуждения их клеток-мишеней в таламусе, стриатуме и дофаминергических структурах. Таким образом, для усиления возбуждения нейронов неокортекса (через таламус), а также дофаминергических клеток необходимы тормозное влияние на ГЯМ со стороны КП и достаточно высокая активность КП. В пользу предложенного нами механизма функционирования нейронной сети мозжечка свидетельствует ряд данных. Так, показано, что у мутантных мышей с отсутствием КП уменьшено выделение дофамина в медиальной ПФК (Rogers et al. 2013). Показано также, что для зрительно-вестибулярного обучения на входе КЗ-КП необходима индукция ДПв, а не ДДв (Gao et al. 2012). Более того, двигательное обучение нарушалось после блокады ДПв на входе КЗ-КП (Grasselli, Hansel 2014; Schonewille et al. 2011). Проведенное в работе (Inagaki, Hirata 2017) моделирование также показало, что индукция ДПв в синапсах КЗ-КП или подавление в них ДДв должны усилить сигналы, управляющие движением глаз.

Особенности взаимозависимого функционирования мозжечка, базальных ганглиев и неокортекса при обучении

Необходимость пластических перестроек в нейронных цепях, включающих неокортекс, БГ и мозжечок, для ряда моторных и когнитивных функций обсуждается в работе (Caligiore et al. 2017). Как указано выше, на пластические перестройки влияет дофамин. Согласно предлагаемому механизму, при обучении в результате выделения дофамина должна увеличиться активность нейронов ГЯМ. Это приведет к усилению возбуждения их клеток-мишеней в дофаминергических структурах и таламусе, а затем в неокортексе и стриатуме. Благодаря усилению таламо-стриатных входов нейроны ГЯМ могут влиять на активность нейронных цепей К-БГ-Т-К, включающие моторные, зрительные и слуховые области неокортекса и связанные с ними шипиковые клетки в разных участках стриатума (рис. 3). Действительно показано, что стимуляция дисинаптического пути из мозжечка в стриатум через интраламминарное ядро таламуса меняет коротколатентные ответы примерно у половины нейронов моторной части стриатума и способствует индукции ДПв

на кортико-стриатных входах (Chen et al. 2014). В свою очередь, это должно привести к синергичному растормаживанию через БГ не только нейронов таламуса и связанных с ними нейронов неокортекса, но и СТЯ, которое возбуждает дофаминергические клетки (рис. 1 и рис. 2). Дополнительное выделение дофамина должно способствовать улучшению обучения.

Методом визуализации показано, что при различных стратегиях улучшения выполнения задачи в активность вовлекаются разные участки цепей БГ — мозжечок — неокортекс (Fermin et al. 2016), причем активность нейронов в топографически связанных областях БГ, мозжечка и неокортекса меняется во время обучения. Вначале активируется цепь, включающая вентромедиальную ПФК, вентральный стриатум и заднюю часть мозжечка. По мере прогресса обучения активируется ассоциативная когнитивная цепь, включающая дорзолатеральную ПФК, дорзомедиальный стриатум и латеральную заднюю часть мозжечка. Затем активность смещается в моторную часть цепи, которая включает дополнительную моторную область коры, скорлупу стриатума и переднюю часть мозжечка (Bostan, Strick 2018). Мы полагаем, что в основе этого эффекта может лежать спиральная организация связей БГ с дофаминергическими структурами. Указание на существование спиральной организации дано в работе (Joel, Weiner 2000). Вследствие такой организации лимбическая цепь К-БГ-Т-К может влиять на процессы в ассоциативных и моторной цепях К-БГ-Т-К (см. рис. 3). Мозжечок включается в эти процессы благодаря связям (через таламус) с БГ и неокортексом, а также с дофаминергическими структурами. Согласно предложенному в настоящей работе механизму влияния дофамина на функционирование нейронной сети, включающей мозжечок, БГ, неокортекс и таламус, вызванное повышением активности нейронов ГЯМ увеличение выделения дофамина и активация D1-рецепторов на КЗ и нейронах ГЯМ в дополнение к действию дофамина на моторную цепь К-БГ-Т-К должны облегчить выполнение движения.

Заключение

В настоящей работе предложен механизм функционирования сходным образом организованных параллельных нейронных цепей, каждая из которых включает топографически взаимосвязанные области новой коры, БГ, мозжечка и таламуса. У млекопитающих эти цепи участвуют в формировании двигательной актив-

ности, обработке сенсорной информации, когнитивных процессах. Такие элементы сети, как мозжечок, таламус и БГ, являются филогенетически древними структурами, и формирование связей между ними предшествовало образованию их связей с неокортексом. С учетом данных о том, что сильные таламо-стриатные входы могут возбуждать шипиковые клетки стриатума независимо от наличия входа к ним из неокортекса (Chen et al. 2014), есть основания полагать, что механизм функционирования БГ в отсутствие неокортекса должен быть аналогичен тому, который характерен для сети с неокортексом. В таком случае параллельные замкнутые цепи, связывающие мозжечок, таламус и БГ, могут функционировать как частные случаи предложенного в настоящей работе унифицированного механизма для сети, включающей новую кору. Для понимания механизмов обработки сенсорной информации и выбора двигательной активности у разных классов позвоночных необходимо учитывать их положение в филогенетическом ряду, морфологические особенности мозговых структур и характер организации взаимодействий между ними. Например, у птиц, которые в филогенетическом ряду расположены близко к млекопитающим, есть лишь аналог новой коры, называемый паллиумом. В вокальном обучении певчих птиц участвует анатомически определенная и функционально выделенная цепь, которая гомологична цепи К-БГ-Т-К у млекопитающих (Gale, Perkel 2010). Одна часть этой цепи, называемая областью X, имеет много сходных свойств с характеристиками стриатума и бледного шара у млекопитающих, включая типы клеток и связей между ними (Gale, Perkel 2010). При этом у птиц, как и у млекопитающих, связанные с пением части стриатума и паллиума получают информацию от той области дорзального таламуса, на которую они затем проецируются и в которую поступает возбуждение из мозжечка (Nicholson et al. 2018). Таким образом, у птиц цепи, связывающие мозжечок, таламус, БГ и паллиум, топографически организованы. Не исключено, что благодаря топографической организации связей у птиц, как и млекопитающих, в разные виды поведения вовлечены различные параллельные нейронные цепи.

Известно, что нейроны ГЯМ через вентролатеральное и латеродорзальное ядра таламуса связаны с полем CA1 гиппокампа и с ретроспленниальной корой (Bohne et al. 2019). В дальнейшем в анализируемую нейронную сеть предполагается включить и такую филогенетически древнюю структуру, как гиппокамп. Наличием связей ГЯМ

с миндалиной объясняют участие мозжечка в аверзивном обучении (Farley et al. 2018). Инактивация центрального ядра миндалины, которое связано с мозжечком через ЯМ, ухудшила связываемый с мозжечком мигательный рефлекс (Farley et al. 2018). Авторы указанной работы полагают, что нейроны миндалины влияют на этот вид обучения благодаря усилению сенсорного входа (через ЯМ) в кору мозжечка и в одно из ядер ГЯМ — интерпозитус. Эти данные позволяют полагать, что включение гиппокампа и миндалины в нейронную цепь, связывающую мозжечок, БГ, неокортекс и таламус, будет способствовать пониманию механизмов участия мозжечка в таких когнитивных функциях, как рабочая память, пространственная навигация, целенаправленное поведение.

Анализ особенностей пластических перестроек в указанных нейронных сетях представляет интерес в связи с тем, что нарушения в их функционировании ассоциируют с когнитивной дисфункцией при болезни Альцгеймера (Zheng et al. 2017), с аутизмом и шизофренией (Strata 2015). Изменения активности не только в БГ, но и в цепи мозжечок — таламус — кора наблюдаются у пациентов с болезнью Паркинсона при треморе покоя (Dirkx et al. 2016), а перенос аномальной активности из мозжечка в БГ может привести к дистонии (Chen et al. 2014). Понимание механизмов, лежащих в основе патологического функционирования нейронных сетей при различных неврологических заболеваниях, может быть полезным для поиска подходов к ослаблению симптомов этих заболеваний.

Список сокращений

БГ — базальные ганглии; ГЯМ — глубокие ядра мозжечка; ДДв и ДДт — длительная депрессия эффективности возбудительной и тормозной синаптической передачи соответственно; ДПв и ДПт — длительная потенциация эффективности возбудительной и тормозной синаптической передачи соответственно; К-БГ-Т-К — нейронная сеть кора — базальные ганглии — таламус — кора; КЗ — клетки зерна коры мозжечка; КП — клетка Пуркинье; МВ — мшистые волокна; ПфК — префронтальная кора; СТЯ — субталамическое ядро; ЧВр — ретикулярная часть черного вещества; ЯМ — ядра моста

References

- Arima-Yoshida, F., Watabe, A. M., Manabe, T. (2011) The mechanisms of the strong inhibitory modulation of long-term potentiation in the rat dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 9, pp. 1637–1646. <https://www.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07657.x> (In English)
- Bagnall, M. W., du Lac, S. (2006) A new locus for synaptic plasticity in cerebellar circuits. *Neuron*, vol. 51, no. 1, pp. 5–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.014> (In English)
- Bohne, P., Schwarz, M. K., Herlitze, S., Mark, M. D. (2019) A new projection from the deep cerebellar nuclei to the hippocampus via the ventrolateral and laterodorsal thalamus in mice. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 13, article 51. <https://www.doi.org/10.3389/fncir.2019.00051> (In English)
- Bostan, A. C., Strick, P. L. (2018) The basal ganglia and the cerebellum: Nodes in an integrated network. *Nature Review Neuroscience*, vol. 19, no. 7, pp. 338–350. <https://www.doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7> (In English)
- Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G. et al. (2017) Consensus paper: Towards a systems-level view of cerebellar function: The interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex. *Cerebellum*, vol. 16, no. 1, pp. 203–229. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-016-0763-3> (In English)
- Carta, I., Chen, C. H., Schott, A. L. et al. (2019) Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, vol. 363, no. 6424, article eaav0581. <https://www.doi.org/10.1126/science.aav0581> (In English)
- Çavdar, S., Özgür, M., Uysal, S. P., Amuk, Ö. C. (2014) Motor afferents from the cerebellum, zona incerta and substantia nigra to the mediodorsal thalamic nucleus in the rat. *Journal of Integrative Neuroscience*, vol. 13, no. 4, pp. 565–578. <https://www.doi.org/10.1142/S0219635214500198> (In English)
- Chen, C. H., Fremont, R., Arteaga-Bracho, E. E. et al. (2014) Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, vol. 17, no. 12, pp. 1767–1775. <https://www.doi.org/10.1038/nn.3868> (In English)
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X. et al. (2013) Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, vol. 494, no. 7436, pp. 238–242. <https://www.doi.org/10.1038/nature11846> (In English)
- D'Angelo, E., Mapelli, L., Casellato, C. et al. (2016) Distributed circuit plasticity: New clues for the cerebellar mechanisms of learning. *The Cerebellum*, vol. 15, no. 2, pp. 139–151. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-015-0711-7> (In English)
- D'Angelo, E., Rossi, P., Gall, D. et al. (2005) Long-term potentiation of synaptic transmission at the mossy fiber-granule cell relay of cerebellum. *Progress in Brain Research*, vol. 148, pp. 69–80. [https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123\(04\)48007-8](https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123(04)48007-8) (In English)

- Dirkx, M. F., den Ouden, H., Aarts, E. et al. (2016) The cerebral network of Parkinson's tremor: An effective connectivity fMRI study. *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 19, pp. 5362–5372. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016> (In English).
- Doig, N. M., Moss, J., Bolam, J. P. (2010) Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway medium-sized spiny neurons in mouse striatum. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 44, pp. 14610–1468. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1623-10.2010> (In English)
- Farley, S. J., Albazboz, H., de Corte, B. J. et al. (2018) Amygdala central nucleus modulation of cerebellar learning with a visual conditioned stimulus. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 150, pp. 84–92. <https://www.doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.011> (In English)
- Fermin, A. S. R., Yoshida, T., Yoshimoto, J. et al. (2016) Model-based action planning involves cortico-cerebellar and basal ganglia networks. *Scientific Reports*, vol. 6, article 31378. <https://www.doi.org/10.1038/srep31378> (In English)
- Gale, S. D., Perkel, D. J. (2010) Anatomy of a songbird basal ganglia circuit essential for vocal learning and plasticity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 39, no. 2, pp. 124–131. <https://www.doi.org/10.1016/j.jchemneu.2009.07.003> (In English)
- Gao, Z., van Beugen, B. J., de Zeeuw, C. I. (2012) Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nature Review Neuroscience*, vol. 13, no. 9, pp. 619–635. <https://www.doi.org/10.1038/nrn3312> (In English)
- Giovanucci, A., Badura, A., Deverett, B. et al. (2017) Cerebellar granule cells acquire a widespread predictive feedback signal during motor learning. *Nature Neuroscience*, vol. 20, no. 5, pp. 727–734. <https://www.doi.org/10.1038/nn.4531> (In English)
- Glickstein, M. (1997) Chapter 14. Mossy-fibre sensory input to the cerebellum. *Progress in Brain Research*, vol. 114, pp. 251–259. [https://www.doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)63368-3](https://www.doi.org/10.1016/s0079-6123(08)63368-3) (In English)
- Grasselli, G., Hansel, C. (2014) Chapter three — Cerebellar long-term potentiation: Cellular mechanisms and role in learning. *International Review of Neurobiology*, vol. 117, pp. 39–51. <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-12-420247-4.00003-8> (In English)
- Guell, X., D'Mello, A. M., Hubbard, N. A. et al. (2020) Functional territories of human dentate nucleus. *Cerebral Cortex*, vol. 30, no. 4, pp. 2401–2417. <https://www.doi.org/10.1093/cercor/bhz247> (In English)
- Gurney, K., Prescott, T. J., Redgrave, P. (2001) A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biological Cybernetics*, vol. 84, no. 6, pp. 411–423. <https://www.doi.org/10.1007/PL00007985> (In English)
- Halverson, H. E., Lee, I., Freeman, J. H. (2010) Associative plasticity in the medial auditory thalamus and cerebellar interpositus nucleus during eyeblink conditioning. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 26, pp. 8787–8796. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0208-10.2010> (In English)
- Hashimoto, K., Kano, M. (2001) Calcium dependent forms of synaptic plasticity in cerebellar Purkinje cells. *Clinical Calcium*, vol. 11, no. 11, pp. 1432–1439. PMID: [15775659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15775659/). (In Japanese)
- Heffley, W., Hull, C. (2019) Classical conditioning drives learned reward prediction signals in climbing fibers across the lateral cerebellum. *eLife*, vol. 8, article e46764. <https://www.doi.org/10.7554/eLife.46764> (In English)
- Heskje, J., Heslin, K., de Corte, B. J. et al. (2020) Cerebellar D1DR-expressing neurons modulate the frontal cortex during timing tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 170, article 107067. <https://www.doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107067> (In English)
- Hoshi, E., Tremblay, L., Feger, J. et al. (2005) The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, vol. 8, no. 11, pp. 1491–1493. <https://www.doi.org/10.1038/nn1544> (In English)
- Inagaki, K., Hirata, Y. (2017) Computational theory underlying acute vestibulo-ocular reflex motor learning with cerebellar long-term depression and long-term potentiation. *Cerebellum*, vol. 16, no. 4, pp. 827–839. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-017-0857-6> (In English)
- Joel, D., Weiner, I. (2000) The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: An analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, vol. 96, no. 3, pp. 451–474. [https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00575-8](https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00575-8) (In English)
- Korchounov, A., Meyer, M. F., Krasnianski, M. (2010) Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation. *Journal of Neural Transmission*, vol. 117, no. 12, pp. 1359–1369. <https://www.doi.org/10.1007/s00702-010-0454-z> (In English)
- Kelly, R. M., Strick, P. L. (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 23, pp. 8432–8444. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003> (In English)
- Locke, T. M., Soden, M. E., Miller, S. M. et al. (2018) Dopamine D₁ receptor-positive neurons in the lateral nucleus of the cerebellum contribute to cognitive behavior. *Biological Psychiatry*, vol. 84, no. 6, pp. 401–412. <https://www.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.019> (In English)
- McFarland, N. R., Haber, S. N. (2000) Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 10, pp. 3798–3813. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03798.2000> (In English)

- Middleton, F. A., Strick, P. L. (2000) Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and Cognition*, vol. 42, no. 2, pp. 183–200. <https://www.doi.org/10.1006/brcg.1999.1099> (In English)
- Nakamura, H. (2018) Cerebellar projections to the ventral lateral geniculate nucleus and the thalamic reticular nucleus in the cat. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 96, no. 1, pp. 63–74. <https://www.doi.org/10.1002/jnr.24105> (In English)
- Nicholson, D. A., Roberts, T. F., Sober, S. J. (2018) Thalamostriatal and cerebellothalamic pathways in a songbird, the Bengalese finch. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 526, no. 9, pp. 1550–1570. <https://www.doi.org/10.1002/cne.24428> (In English)
- Parent, A., Hazrati, L.-N. (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Review*, vol. 20, no. 1, pp. 91–127. [https://www.doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-c](https://www.doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-c) (In English)
- Pugh, J. R., Raman, I. M. (2008) Mechanisms of potentiation of mossy fiber EPSCs in the cerebellar nuclei by coincident synaptic excitation and inhibition. *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 42, pp. 10549–10560. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2061-08.2008> (In English)
- Rogers, T. D., Dickson, P. E., Heck, D. H. et al. (2011) Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: Neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex. *Synapse*, vol. 65, no. 11, pp. 1204–1212. <https://www.doi.org/10.1002/syn.20960> (In English)
- Rogers, T. D., Dickson, P. E., McKimm, E. et al. (2013) Reorganization of circuits underlying cerebellar modulation of prefrontal cortical dopamine in mouse models of autism spectrum disorder. *The Cerebellum*, vol. 12, no. 4, pp. 547–556. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-013-0462-2> (In English)
- Schonewille, M., Gao, Z., Boele, H.-J. et al. (2011) Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning. *Neuron*, vol. 70, no. 1, pp. 43–50. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.044> (In English)
- Shinoda, Y., Sugihara, I., Wu, H.-S., Sugiuchi, Y. (2000) The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex. *Progress in Brain Research*, vol. 124, pp. 173–186. [https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)24015-6](https://www.doi.org/10.1016/S0079-6123(00)24015-6) (In English)
- Silkis, I. G. (1998) The unitary modification rules for neural networks with excitatory and inhibitory synaptic plasticity. *Biosystems*, vol. 48, no. 1-3, pp. 205–213. [https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647\(98\)00067-7](https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647(98)00067-7) (In English)
- Silkis, I. (2000) Interrelated modification of excitatory and inhibitory synapses in three-layer olivary-cerebellar neural network. *Biosystems*, vol. 54, no. 3, pp. 141–149. [https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647\(99\)00075-1](https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647(99)00075-1) (In English)
- Silkis, I. (2001) The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*, vol. 59, no. 1, pp. 7–14. [https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://www.doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0) (In English)
- Silkis, I. G. (2003) A possible mechanism for the effect of neuromodulators and modifiable inhibition on long-term potentiation and depression of the excitatory inputs to hippocampal principal cells. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 33, no. 6, pp. 529–541. <https://www.doi.org/10.1023/a:1023960402109> (In English)
- Silkis, I. (2007) A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*, vol. 89, no. 1-3, pp. 227–235. <https://www.doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020> (In English)
- Silkis, I. G. (2015) Mechanisms of the interdependent influences of the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala on the functioning of the basal ganglia and the selection of behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 45, no. 7, pp. 729–742. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-015-0137-1> (In English)
- Smith, P. H., Uhlrich, D. J., Manning, K. A. (2019) Evaluation of medial division of the medial geniculate (MGM) and posterior intralaminar nucleus (PIN) inputs to the rat auditory cortex, amygdala, and striatum. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 527, no. 9, pp. 1478–1494. <https://www.doi.org/10.1002/cne.24644> (In English)
- Strata, P. (2015) The emotional cerebellum. *Cerebellum*, vol. 14, no. 5, pp. 570–577. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-015-0649-9> (In English)
- Tecuapetla, F., Jin, X., Lima, S. Q., Costa, R. M. (2016) Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell*, vol. 166, no. 3, pp. 703–715. <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032> (In English)
- Wu, Y., Raman, I. M. (2017) Facilitation of mossy fibre-driven spiking in the cerebellar nuclei by the synchrony of inhibition. *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 15, pp. 5245–5264. <https://www.doi.org/10.1113/JP274321> (In English)
- Yang, G., Zhou, M. H., Ren, Z. et al. (2011) Amoxapine inhibits delayed outward rectifier K⁺ currents in cerebellar granule cells via dopamine receptor and protein kinase A activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 28, no. 1, pp. 163–174. <https://www.doi.org/10.1159/000331725> (In English)
- Zheng, W., Liu, X., Song, H. et al. (2017) Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, article 143. <https://www.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00143> (In English)
- Zheng, N., Raman, I. M. (2010) Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei. *The Cerebellum*, vol. 9, no. 1, pp. 56–66. <https://www.doi.org/10.1007/s12311-009-0140-6> (In English)



Check for updates

Обзоры

УДК 612.328.8

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-147-156>

Участие ванилоидных рецепторов 1 типа в защитных и патологических механизмах в желудке при действии ulcerогенных стимулов

Н. И. Ярушкина^{✉1}, Т. Т. Подвигина¹, Л. П. Филаретова¹

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

Сведения об авторах

Наталья Ильинична Ярушкина,
SPIN-код: 8246-9615,
Scopus AuthorID: 6602353204,
ResearcherID: R-5339-2016,
e-mail: yarushkinani@infran.ru

Татьяна Трофимовна Подвигина,
SPIN-код: 7645-1461,
Scopus AuthorID: 7004167354,
ResearcherID: R-8033-2016,
e-mail: podviginatt@infran.ru

Людмила Павловна Филаретова,
SPIN-код: 2300-8474,
Scopus AuthorID: 7003445955,
ResearcherID: AAB-3530-2021,
ORCID: 0000-0002-0672-6094,
e-mail: filaretovalp@infran.ru

Для цитирования:

Ярушкина, Н. И., Подвигина, Т. Т.,
Филаретова, Л. П. (2021)

Участие ванилоидных рецепторов
1 типа в защитных
и патологических механизмах
в желудке при действии
ulcerогенных стимулов.

Интегративная физиология,
т. 2, № 2, с. 147–156.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-147-156>

Получена 9 февраля 2021; прошла
рецензирование 27 февраля 2021;
принята 1 марта 2021.

Финансирование: Исследование
поддержано грантом РФФИ
№ 19-015-00514а.

Права: © Авторы (2021).

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

Аннотация. Ванилоидные рецепторы 1 типа (TRPV1— transient receptor potential vanilloid 1) играют ключевую роль в ноцицепции, а также в воспалении, и являются терапевтической «мишенью» для лечения как хронической боли, так и ряда других патологических состояний, среди которых онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, диабет, воспаление кишечника. TRPV1-рецепторы, основным агонистом которых является капсаицин, экспрессируются в нервных волокнах капсаицин-чувствительных афферентных нейронов (КЧН). КЧН вовлекаются в поддержание целостности слизистой оболочки желудка при действии ulcerогенных стимулов. КЧН рассматриваются как «система тревоги», обеспечивающая быстрый запуск гастропротективных механизмов. Активация КЧН осуществляется через TRPV1-рецепторы. В настоящем обзоре проанализированы данные о вовлечении КЧН и TRPV1-рецепторов как в защитные, так и в патологические механизмы в желудке в условиях действия ulcerогенных стимулов. Особое внимание уделено сравнению экспериментальных данных, полученных с помощью различных подходов, включающих активацию и выключение из функционирования TRPV1-рецепторов. Обсуждены данные о взаимодействии КЧН и глюкокортикоидных гормонов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка. Результаты, полученные авторами, свидетельствуют о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия КЧН, а также демонстрируют компенсаторную защитную роль данных гормонов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка в условиях выключения из функционирования КЧН.

Ключевые слова: ванилоидные рецепторы 1 типа, капсаицин-чувствительные афферентные нейроны, сенситизация, десенситизация, индометацин.

The role of type 1 vanilloid receptors in protective and pathological mechanisms in the stomach under the action of ulcerogenic stimuli

N. I. Yarushkina^{✉1}, T. T. Podvigina¹, L. P. Filaretova¹

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

Authors

Natalia I. Yarushkina,
SPIN: 8246-9615,
Scopus AuthorID: 6602353204,
ResearcherID: R-5339-2016,
e-mail: yarushkinani@infran.ru

Tatiana T. Podvigina,
SPIN: 7645-1461,
Scopus AuthorID: 7004167354,
ResearcherID: R-8033-2016,
e-mail: podviginatt@infran.ru

Ludmila P. Filaretova,
SPIN: 2300-8474,
Scopus AuthorID: 7003445955,
ResearcherID: AAB-3530-2021,
ORCID: 0000-0002-0672-6094,
e-mail: filaretovalp@infran.ru

For citation: Yarushkina, N. I., Podvigina, T. T., Filaretova, L. P. (2021) The role of type 1 vanilloid receptors in protective and pathological mechanisms in the stomach under the action of ulcerogenic stimuli. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 147–156. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-147-156>

Received 9 February 2021;
reviewed 27 February 2021;
accepted 1 March 2021.

Funding: This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-015-00514a.

Copyright: © The Authors (2021).
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. Vanilloid receptors of type 1 (TRPV1– transient receptor potential vanilloid 1) play a key role in nociception as well as in inflammation and are a therapeutic target for the treatment of both chronic pain and a number of other pathological conditions, including cancer and cardiovascular diseases, obesity, diabetes, and intestinal inflammation. TRPV1 receptors, with capsaicin as their main agonist, are expressed by the primary afferents of capsaicin-sensitive neurons (CSN). CSN are involved in maintaining the integrity of the gastric mucosa under the action of ulcerogenic stimuli. CSN may be compared to an “alarm system” that immediately activates gastroprotective mechanisms. CSN is activated via TRPV1 receptors. This review analyzes the data on the involvement of CSN and TRPV1 stomach receptors in both protective and pathological mechanisms under the action of ulcerogenic stimuli. Our special focus is on the comparison of experimental data obtained using various approaches, including activation and deactivation of TRPV1 receptors. The paper also discusses the data on the interaction of CSN and glucocorticoids in maintaining the integrity of the gastric mucosa. The results obtained by the authors indicate the involvement of glucocorticoids in the gastroprotective effect of CSN. They also demonstrate compensatory protective role of glucocorticoids in maintaining the integrity of the gastric mucosa under CSN deactivation.

Keywords: vanilloid receptors of type 1, capsaicin-sensitive afferent neurons, sensitization, desensitization, indomethacin.

Введение

Ванилоидный или капсаициновый рецептор 1 типа (TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1) представляет собой неселективный катионный канал с шестью трансмембранными доменами. Естественным агонистом TRPV1 рецепторов является капсаицин (от греч. *capsicum* — кусать) — ингредиент, который содержится в плодах стручкового перца (*Capsicum genus*), известного как перец чили, и придает ему характерный жгучий вкус. Другими агонистами данного рецептора являются вещества

растительного происхождения, такие как пиперин и резинифератоксин, и токсины некоторых ядовитых животных (пауков, скорпионов, змей) (Chu et al. 2020), а также эндогенные ванилоиды (анандамид). TRPV1 активируются при повышении температуры (> 43 °C) (Caterina et al. 1997) и ионами водорода при низких pH < 6 (Tomimaga et al. 1998).

TRPV1-рецепторы играют ключевую роль в ноцицепции и воспалении (Caterina et al. 2000; Fischer et al. 2020; Silverman et al. 2020; Szolcsányi 2008), что позволяет рассматривать их в качестве «мишени» для действия анальгетиков. Послед-

ние экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что механизмы, связанные с TRPV1, могут иметь важное значение не только при лечении хронической боли, но и при лечении других патологических состояний, таких как рак, ожирение, кожные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, гипертония) и диабет (Basharat et al. 2020; Basith et al. 2016; Brito et al. 2014; Panchal et al. 2018; Szabados et al. 2020).

TRPV1 экспрессируются во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Ward et al. 2003) и вовлекаются в механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли (Balemans et al. 2017; Csekő et al. 2019). Использование антагонистов данных рецепторов рассматривается как один из возможных терапевтических подходов при лечении воспалительных заболеваний кишечника (Beckers et al. 2017). В то же время данные об участии TRPV1-рецепторов в поддержании целостности слизистой оболочки желудка (СОЖ) неоднозначны и могут свидетельствовать о вовлечении данных рецепторов как в защитные, так и патологические механизмы (Du et al. 2019; Gazzieri et al. 2007; Peng, Li 2010).

Цель обзора заключалась в обобщении и анализе экспериментальных данных о роли TRPV1 рецепторов в желудке при действии ulcerогенных стимулов, полученных с использованием различных методических подходов.

TRPV1-рецепторы в желудке: локализация и характеристика

TRPV1 экспрессируются сенсорными афферентами (тонкими миелинизированными А-дельта-волокнами и немиелинизированными С-волокнами). Тела нейронов, дающих начало этим афферентам, локализованы в сенсорных ганглиях (в дорсальных корешках спинного мозга, тройничном ганглии, ганглиях блуждающего нерва). Нервные волокна, экспрессирующие TRPV1, располагаются вдоль желез в слизистой оболочке желудка, вокруг кровеносных сосудов в подслизистой оболочке и мышечном слое. TRPV1-экспрессия была показана также в эпителиальных клетках желудка (Kato et al. 2003). Около 80% нейронов узлового ганглия вагуса и 71% нейронов дорсальных корешков спинного мозга экспрессируют TRPV1, причем большинство нейронов иммунореактивны не только к TRPV1, но и к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) (Horie et al. 2005).

Нейроны с немиелинизированными С-волокнами и тонкими миелинизированными

А-дельта-волокнами, отвечающие дозозависимым образом на действие капсаицина, экспрессирующие TRPV1-рецепторы и содержащие гранулы пептидов, получили название капсаициночувствительных нейронов (КЧН). Активация КЧН осуществляется через TRPV1-рецепторы. Взаимодействие ванилоидов с TRPV1-рецепторами приводит к открытию ионных каналов, поступлению в клетку ионов кальция и натрия и, в конечном счете, генерации распространяющегося потенциала действия и активации КЧН. Активация TRPV1-рецепторов стимулирует нейросекреторные процессы в клетке, что приводит к выделению нервными окончаниями КЧН нейропептидов, выполняющих эфферентную функцию, поэтому КЧН рассматриваются как афферентные нейроны с эфферентно-подобной функцией (Holzer 1998; Holzer et al. 1990; Holzer, Maggi 1998). Высвобождающиеся из одних и тех же нервных окончаний нейропептиды, с одной стороны, могут вызывать нейрогенное воспаление за счет продукции вещества P (SP) и CGRP (Szallasi, Blumberg 1999), а с другой стороны, они могут оказывать противовоспалительное и антигипералгезическое действие, в частности за счет продукции соматостатина (Pethő et al. 2017; Szolcsányi et al. 2011).

Действие агонистов TRPV1-рецепторов

Однократное введение капсаицина в небольших дозах (1–5 мг/кг, подкожно) вызывает сенситизацию (активацию) TRPV1-рецепторов и КЧН (Szolcsányi, Barthó 2001). Действие капсаицина сопровождается высвобождением из нервных окончаний вещества P и CGRP, нейрокининов, соматостатина, галанина, кортикотропин-рилизинг-фактора, вазоактивного кишечного пептида, а также цитокинов и простагландинов (Birklein, Schmelz 2008). Нейрогенное воспаление, вызванное активацией TRPV1 капсаицином, характеризуется расширением сосудов, экстравазацией плазмы, миграцией лейкоцитов (Szallasi, Blumberg 1999) и сопровождается развитием гипералгезии (Ilie et al. 2019; Simone et al. 1987).

В то же время увеличение дозы капсаицина (50–125 мг/кг) или его повторное введение вызывает десенситизацию КЧН. В настоящее время выделяют два типа десенситизации, вызванной капсаицином (Ilie et al. 2019): 1) фармакологическая десенситизация, которая характеризуется градуальным уменьшением ответов на капсаицин при его повторном применении; при этом чувствительность КЧН к действию

других стимулов сохраняется, и 2) функциональная десенситизация, возникающая при повышении концентрации капсаицина, которая характеризуется уменьшением чувствительности не только к капсаицину, но и к другим стимулам.

Функциональная десенситизация является основой обезболивающего и противовоспалительного действия капсаицина (Jancsó et al. 1967; Lee et al. 1991). В зависимости от дозы и продолжительности действия капсаицина выделяют четыре стадии ответа капсаицин-чувствительных первичных афферентов: возбуждение, сенсорная блокада или капсаицин-вызванная десенситизация, нейротоксическая блокада, характеризующаяся выключением как афферентных, так и эфферентных функций КЧН, и необратимая клеточная деструкция (при дозах свыше 300 мг/кг) (Mózsik et al. 2001).

Роль КЧН в гастропротекции хорошо известна (Holzer 2011). КЧН являются «системой тревоги», обеспечивающей быстрый запуск гастропротективных механизмов в случае необходимости. Капсаицин в небольших дозах (1–8 мкг/мл) оказывает гастропротективное действие при повреждении СОЖ, вызванном соляной кислотой, аммиаком, этанолом, аспирином или индометацином, которое ослабляется после его повторного введения (Mózsik et al. 2005; 2007; Satyanarayana 2006). Аналогичные данные были получены и для других активирующих TRPV1 и КЧН соединений (резинифератоксин, лафутидин), предварительное введение которых уменьшало поражение СОЖ, вызванное соляной кислотой (рН 4) или этанолом (Horie et al. 2004; Kato et al. 2003).

В то же время десенситизация КЧН уменьшает гастропротективное действие капсаицина (Mózsik et al. 2005; 2007; Szolcsányi, Barthó 2001) и других защитных факторов (Czekaj et al. 2018). В исследованиях нашей лаборатории показано, что десенситизация КЧН усугубляет язвеногенное действие индометацина на СОЖ (Filaretova et al. 2007a). Эти данные свидетельствуют о том, что TRPV1 и КЧН вовлекаются в защитные механизмы, поддерживающие целостность СОЖ.

Действие антагонистов TRPV1-рецепторов

Клонирование TRPV1-рецептора стимулировало синтез антагонистов данных рецепторов, что было важно прежде всего для разработки обезболивающих препаратов. Однако, несмотря на то, что антагонисты рецепторов не получили широкого применения в качестве анальгетиков вследствие побочных эффектов, их применение имело значение для фундаментальных исследо-

ваний. Первым антагонистом TRPV1, созданным на основе структуры капсаицина, был капсазепин, введение которого устраняло вызванную капсаицином активацию данных рецепторов (Brito et al. 2014; Ferrini et al. 2010).

Влияние антагонистов TRPV1 на слизистую оболочку желудка неоднозначно. С одной стороны, имеются данные о том, что антагонист TRPV1, капсазепин, подобно десенситизации TRPV1, уменьшает гастропротективное действие капсаицина (Horie et al. 2004; Kato et al. 2003) и предотвращает защитное действие других факторов (куркумина, донора NO нитропрussa натрия; окиси углерода) (Czekaj et al. 2018; Han et al. 2017; Magierowska et al. 2018). Эти данные свидетельствуют о вовлечении TRPV1-рецепторов в механизмы, поддерживающие целостность слизистой оболочки желудка. С другой стороны, имеются данные о том, что введение капсазепина уменьшает вызванное этанолом повреждение СОЖ, что, наоборот, свидетельствует о возможном вовлечении данных рецепторов в инициацию патологического процесса (Gazzieri et al. 2007).

Различия в результатах, полученных с помощью введения антагонистов и десенситизации TRPV1, возможно, объясняются тем, что действие антагониста, в отличие от десенситизации, блокирует только TRPV1-рецептор, а не выключает полностью из функционирования КЧН, которые могут активироваться не только через TRPV1-рецепторы (Fukushima et al. 2006). Кроме того, капсазепин является неселективным антагонистом TRPV1-рецепторов и может связываться с другими рецепторами (например, с ангириновым рецептором TRPA1) (Yang et al. 2019). Наиболее точное выключение из функционирования TRPV1-рецепторов, но не КЧН, осуществляется в модели генетического устранения данных рецепторов.

Генетическое устранение TRPV1-рецептора

Модель генетического устранения TRPV1-рецепторов получила широкое распространение при изучении анальгетических свойств агонистов и антагонистов данных рецепторов (Bölcskei et al. 2005; Fattori et al. 2016). Это объясняется тем, что мыши-нокауты по TRPV1-рецептору по своим характеристикам похожи на капсаицин-десенситизированных животных: они реагируют на действие механических и термических стимулов при воспалении, но не реагируют на действие капсаицина (Caterina et al. 2000). Данные о влиянии различных язвеногенных стимулов на СОЖ у мышей-нокаутов по

TRPV1-рецептору почти отсутствуют. Известно лишь, что повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное кислотой или этанолом у мышей-нокаутов по TRPV1-рецептору, меньше по сравнению с контрольными животными дикого типа (Akiba et al. 2006). Эти данные свидетельствуют о том, что TRPV1 могут вносить вклад в патологические механизмы при действии язвеногенных стимулов.

Ульцерогенное действие индометацина в условиях активации и выключения из функционирования TRPV1-рецепторов

Для того чтобы разрешить противоречия в результатах исследований, полученных с помощью различных методических подходов, мы изучали чувствительность СОЖ к действию одного и того же язвеногенного стимула в условиях активации и выключения из функционирования TRPV1-рецепторов (рис. 1) (Podvignina et al. 2019; Yarushkina et al. 2018). В качестве язвеногенного стимула использовали индометацин (35 мг/кг, подкожно), который вводили однократно предварительно (24 ч) голодавшим животным. Введение индометацина через 4 ч приводило к образованию геморрагических эрозий.

Активация (сенситизация) TRPV1-рецепторов осуществлялась с помощью однократного введения капсаицина крысам в дозах: 0,1–10 мг/кг, подкожно за 1 ч до введения индометацина (Podvignina et al. 2019). Выключение из функционирования TRPV1-рецепторов осуществлялось двумя способами: 1) С помощью десенситизации как TRPV1-рецепторов, так и КЧН у крыс. Для этого капсаицин вводили в нейротоксической дозе 100 мг/кг под эфирным наркозом в течение 3 последовательных дней (20, 30, 50 мг/кг, подкожно) за 2 недели до введения индометацина (Podvignina et al. 2019). 2) С помощью модели генетического устранения TRPV1-рецепторов (Yarushkina et al. 2018). В экспериментах сравнивали площадь поражения СОЖ, вызванную язвеногенным действием индометацина у мышей-нокаутов по TRPV1-рецептору и контрольных мышей линии C57BL6/J.

Сенситизация TRPV1 вызывала дозозависимый гастропротективный эффект (уменьшала площадь эрозий у крыс), что сопровождалось повышением вызванного уровня кортикостерона по сравнению с контролем. Введение ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона (30 мг/кг) предотвращало повышение уровня кортикостерона в ответ на введение капсаицина и устраняло гастропротек-

тивный эффект капсаицина (1 мг/кг). В то же время десенситизация КЧН вызывала проульцерогенный эффект (увеличивала площадь эрозий в желудке), но не влияла на вызванный индометацином подъем уровня кортикостерона. Эти данные хорошо воспроизводят ранее полученные в нашей лаборатории результаты в отношении усугубления язвеногенного действия индометацина после десенситизации КЧН (Bobryshev et al. 2005). В отличие от десенситизированных крыс, у мышей-нокаутов по TRPV1 наблюдалось уменьшение площади эрозий. Кроме того, следует отметить, что, хотя у контрольных мышей наблюдалось увеличение содержания кортикостерона в ответ на действие ИМ, у мышей-нокаутов по TRPV1 оно отсутствовало.

Как десенситизированные крысы, так и мышьи-нокауты по TRPV1-рецептору продемонстрировали увеличение базального латентного периода болевой реакции (tail flick test), свидетельствующее об уменьшении соматической болевой чувствительности, что является подтверждением выключения из функционирования TRPV1-рецепторов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что TRPV1-рецепторы могут вносить вклад как в активацию гастропротективных механизмов, так и в развитие патологического процесса в желудке, вызванного действием индометацина. О вовлечении TRPV1-рецепторов в гастропротекцию свидетельствует уменьшение патологического действия индометацина в условиях сенситизации и его усугубление в условиях десенситизации КЧН. Об участии TRPV1-рецепторов в патологическом процессе в принципе свидетельствует уменьшение чувствительности к язвеногенному действию индометацина у мышей-нокаутов. Однако при этом важно обратить внимание на то, что уменьшение чувствительности к язвеногенному действию индометацина у мышей-нокаутов, возможно, является и следствием развития компенсаторных механизмов в ответ на выключение TRPV1, затрагивающих в том числе и регуляцию функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы.

Заключение

Анализ данных о роли TRPV1-рецепторов в желудке при действии язвеногенных стимулов свидетельствует об участии TRPV1-рецепторов как в защитных, так и в патологических механизмах.

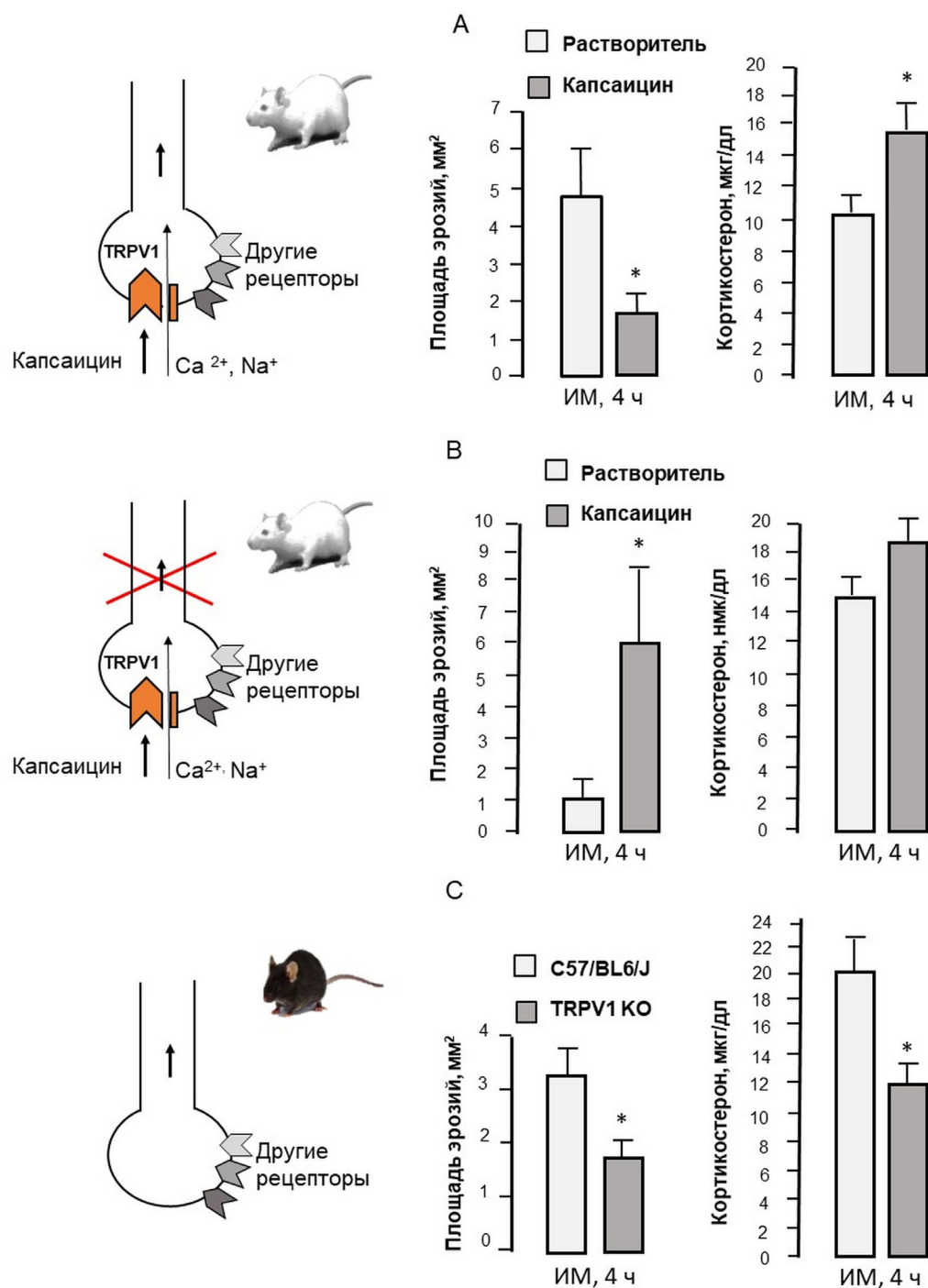


Рис. 1. Влияние сенситизации (А) и десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов у крыс (В) и генетического устранения TRPV1-рецепторов у мышей (С) на чувствительность слизистой оболочки желудка к ulcerогенному действию индометацина (ИМ) и содержание кортикостерона в плазме через 4 ч после введения ИМ. TRPV1 KO — линия мышей с генетическим устранением TRPV1-рецептора (мыши нокауты по TRPV1-рецептору); C57BL6/J — линия мышей с интактным TRPV1-рецептором, которая использовалась в качестве контроля

Fig. 1. The influence of sensitization (A) and desensitization of capsaicin-sensitive neurons in rats (B) and genetic elimination of TRPV1 receptors in mice (C) on the sensitivity of the gastric mucosa to the ulcerogenic action of indomethacin (IM) and plasma corticosterone level 4 h after IM administration.

TRPV1 KO — mice with genetic elimination of TRPV1 receptor (TRPV1 receptor knockout mice); C57BL6/J — mice with an intact TRPV1 receptor, used as a control group

Агонисты TRPV1-рецепторов могут участвовать в защите СОЖ посредством нескольких механизмов (Du et al. 2019): 1) путем высвобождения CGRP, который оказывает, в свою очередь, тормозное действие на секрецию кислоты и увеличивает кровоток в желудке; 2) путем высвобождения тахикининов, которые стимулируют перистальтику желудка и ускоряют его опустошение; 3) путем увеличения секреции слизи; 4) путем увеличения секреции фермента циклооксигеназы-1, индуцирующего выработку простагландина E2.

Один из защитных механизмов может быть опосредован глюкокортикоидными гормонами, роль которых в гастропротекции была показана в нашей лаборатории (Filaretova 2013; Filaretova et al. 1998; 2002; 2007b; 2020). Устранение гастропротективного действия капсаицин-вызванной сенситизации после введения ингибитора синтеза глюкокортикоидов метирапона свидетельствует о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия капсаицина (Podvigina et al. 2019). Ранее в исследованиях лаборатории было показано ярко выраженное компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации КЧН капсаицином (Bobryshev et al. 2005; Filaretova et al. 2007a). Было обнаружено, что наибольшая степень усугубления образования эрозий, индуцированных индометацином, после десенситизации КЧН наблюдается у адреналэктомизированных крыс, и это усугубление предотвращалось заместительной терапией кортикостероном (Bobryshev et al. 2005).

В то же время TRPV1-рецепторы могут вовлекаться и в патологические механизмы. Известно, что активация TRPV1 индуцирует SP, которое активирует рецептор нейрокина 1 типа в клетках эпителия желудка, что

в конечном счете приводит к образованию активных форм кислорода, повышенное количество которых может приводить к снижению антиоксидантной защиты и повреждению СОЖ (Gazzieri et al. 2007).

Меньшая чувствительность СОЖ у мышей-нокаут по TRPV1-рецептору к действию ультракоротких стимулов (Akiba et al. 2006; Yarushkina et al. 2018) свидетельствует о возможном вовлечении данных рецепторов в патологические механизмы в желудке. Этот факт может объясняться тем, что, несмотря на генетическое устранение TRPV1-рецепторов, КЧН могут активироваться через другие рецепторы (Fukushima et al. 2006) и вносить вклад в гастропротекцию. Более того, отсутствие TRPV1 может индуцировать экспрессию других рецепторов для компенсации их функциональной роли в клетке (Szabados et al. 2020).

Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что модель генетического устранения TRPV1 является перспективной для изучения роли данных рецепторов в различных патологиях, она может иметь ограничения. Одним из таких ограничений является развитие во время онтогенеза адаптивных компенсаторных изменений, которые могут вносить вклад в том числе и в гастропротекцию. Компенсаторная активация защитных механизмов у мышей-нокаут по TRPV1 подтверждается увеличением продукции CGRP и циклооксигеназы 2 (Akiba et al. 2006). Кроме того, мыши с отсутствием TRPV1 демонстрируют снижение активности миелопероксидазы и высвобождения SP при патологии в верхних отделах ЖКТ по сравнению с животными дикого типа, что свидетельствует об уменьшении у них интенсивности воспалительного процесса или его более медленном развитии (Fujino et al. 2006).

Список сокращений

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 КЧН — капсаицин-чувствительные нейроны
 СОЖ — слизистая оболочка желудка
 CGRP — кальцитонин-ген родственного пептида
 SP — вещество P
 TRPV1 — ванилоидный рецептор 1 типа

References

- Akiba, Y., Takeuchi, T., Mizumori, M. et al. (2006) TRPV-1 knockout paradoxically protects mouse gastric mucosa from acid/ethanol-induced injury by upregulating compensatory protective mechanisms. *Gastroenterology*, vol. 130, no. 4 (suppl. 2), article A-106. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(06\)60008-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(06)60008-5) (In English)
- Balemans, D., Boeckxstaens, G. E., Talavera, K., Wouters, M. M. (2017) Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity. *American*

- Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 312, no. 6, pp. G635–G648. <https://www.doi.org/10.1152/ajpgi.00401.2016> (In English)
- Basharat, S., Gilani, S. A., Iftikhar, F. et al. (2020) Capsaicin: Plants of the genus capsicum and positive effect of oriental spice on skin health. *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 33, no. 6, pp. 331–341. <https://www.doi.org/10.1159/000512196> (In English)
- Basith, S., Cui, M., Hong, S., Choi, S. (2016) Harnessing the therapeutic potential of capsaicin and its analogues in pain and other diseases. *Molecules*, vol. 21, no. 8, article 966. <https://www.doi.org/10.3390/molecules21080966> (In English)
- Beckers, A. B., Weerts, Z. Z. R. M., Helyes, Z. et al. (2017) Review article: Transient receptor potential channels as possible therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 46, no. 10, pp. 938–952. <https://www.doi.org/10.1111/apt.14294> (In English)
- Birklein, F., Schmelz, M. (2008) Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience Letters*, vol. 437, no. 3, pp. 199–202. <https://www.doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081> (In English)
- Bobryshev, P., Bagaeva, T., Filaretova, L. (2005) Gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. *InflammoPharmacology*, vol. 13, no. 1-3, pp. 217–228. <https://www.doi.org/10.1163/156856005774423782> (In English)
- Bölskei, K., Helyes, Z., Szabó, Á. (2005) Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain*, vol. 117, no. 3, pp. 368–376. <https://www.doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.024> (In English)
- Brito, R., Sheth, S., Mukherjea, D. et al. (2014) TRPV1: A potential drug target for treating various diseases. *Cells*, vol. 3, no. 2, pp. 517–545. <https://www.doi.org/10.3390/cells3020517> (In English)
- Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B. et al. (2000) Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, vol. 288, no. 5464, pp. 306–313. <https://www.doi.org/10.1126/science.288.5464.306> (In English)
- Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M. et al. (1997) The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, vol. 389, no. 6653, pp. 816–824. <https://www.doi.org/10.1038/39807> (In English)
- Chu, Y. Y., Qiu, P. J., Yu, R. L. (2020) Centipede venom peptides acting on ion channels. *Toxins*, vol. 12, no. 4, article 230. <https://www.doi.org/10.3390/toxins12040230> (In English)
- Csekő, K., Beckers, B., Keszthelyi, D., Helyes, Z. (2019) Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in inflammatory bowel diseases: Potential therapeutic targets? *Pharmaceuticals*, vol. 12, no. 2, article 48. <https://www.doi.org/10.3390/ph12020048> (In English)
- Czekaj, R., Majka, J., Magierowska, K. et al. (2018) Mechanisms of curcumin-induced gastroprotection against ethanol-induced gastric mucosal lesions. *Journal of Gastroenterology*, vol. 53, no. 5, pp. 618–630. <https://www.doi.org/10.1007/s00535-017-1385-3> (In English)
- Du, Q., Liao, Q., Chen, C. et al. (2019) The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system. *Frontiers in Physiology*, vol. 10, article 1064. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2019.01064> (In English)
- Fattori, V., Hohmann, M. S. N., Rossaneis, A. C. et al. (2016) Capsaicin: Current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. *Molecules*, vol. 21, no. 7, article 844. <https://www.doi.org/10.3390/molecules21070844> (In English)
- Ferrini, F., Salio, C., Lossi, L. et al. (2010) Modulation of inhibitory neurotransmission by the vanilloid receptor type 1 (TRPV1) in organotypically cultured mouse substantia gelatinosa neurons. *Pain*, vol. 150, no. 1, pp. 128–140. <https://www.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.016> (In English)
- Filaretova, L. (2013) Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 19, no. 1, pp. 29–33. <https://www.doi.org/10.2174/13816128130106> (In English)
- Filaretova, L., Bobryshev, P., Bagaeva, T. et al. (2007a) Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons. *Inflammopharmacology*, vol. 15, no. 4, pp. 146–153. <https://www.doi.org/10.1007/s10787-007-1589-x> (In English)
- Filaretova, L. P., Filaretov, A. A., Makara, G. B. (1998) Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. *The American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 274, no. 6, pp. G1024–G1030. <https://www.doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.6.G1024> (In English)
- Filaretova, L., Podvigina, T., Bagaeva, T. et al. (2007b) Gastroprotective role of glucocorticoid hormones. *Journal of Pharmacological Sciences*, vol. 104, no. 3, pp. 195–201. <https://www.doi.org/10.1254/jphs.cp0070034> (In English)
- Filaretova, L., Podvigina, T., Yarushkina, N. (2020) Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 26, no. 25, pp. 2962–2970. <https://www.doi.org/10.2174/1381612826666200521142746> (In English)

- Filaretova, L., Tanaka, A., Miyazawa, T. et al. (2002) Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 283, no. 5, pp. G1082–G1089. <https://www.doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2002> (In English)
- Fischer, M. J. M., Ciotu, C. I., Szallasi, A. (2020) The mysteries of capsaicin-sensitive afferents. *Frontiers in Physiology*, vol. 11, article 554195. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2020.554195> (In English)
- Fujino, K., de la Fuente, S. G., Takami, Y., Mantyh, C. R. (2006) Attenuation of acid induced oesophagitis in VR-1 deficient mice. *Gut*, vol. 55, no. 1, pp. 34–40. <https://www.doi.org/10.1136/gut.2005.066795> (In English)
- Fukushima, K., Aoi, Y., Kato, S., Takeuchi, K. (2006) Gastro-protective action of lafutidine mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons without interaction with TRPV1 and involvement of endogenous prostaglandins. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 12, no. 19, pp. 3031–3037. <https://www.doi.org/10.3748/wjg.v12.i19.3031> (In English)
- Gazzieri, D., Trevisani, M., Springer, J. et al. (2007) Substance P released by TRPV1-expressing neurons produces reactive oxygen species that mediate ethanol-induced gastric injury. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 43, no. 4, pp. 581–589. <https://www.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.018> (In English)
- Han, T., Tang, Y., Li, J. et al. (2017) Nitric oxide donor protects against acetic acid-induced gastric ulcer in rats via S-nitrosylation of TRPV1 on vagus nerve. *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, article 2063. <https://www.doi.org/10.1038/s41598-017-02275-1> (In English)
- Holzer, P. (1998) Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology*, vol. 114, no. 4, pp. 823–839. [https://www.doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70597-9](https://www.doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70597-9) (In English)
- Holzer, P. (2011) Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 131, no. 1, pp. 142–170. <https://www.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006> (In English)
- Holzer, P., Maggi, C. A. (1998) Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience*, vol. 86, no. 2, pp. 389–398. [https://www.doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00047-5](https://www.doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00047-5) (In English)
- Holzer, P., Pabst, M. A., Lippe, I. T. et al. (1990) Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach. *Gastroenterology*, vol. 98, no. 4, pp. 838–848. [https://www.doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90005-L](https://www.doi.org/10.1016/0016-5085(90)90005-L) (In English)
- Horie, S., Michael, G. J., Priestley, J. V. (2005) Co-localization of TRPV1-expressing nerve fibers with calcitonin-gene-related peptide and substance P in fundus of rat stomach. *Inflammopharmacology*, vol. 13, no. 1-3, pp. 127–137. <https://www.doi.org/10.1163/156856005774423854> (In English)
- Horie, S., Yamamoto, H., Michael, G. J. et al. (2004) Protective role of vanilloid receptor type 1 in HCL-induced gastric mucosal lesions in rats. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 39, no. 4, pp. 303–312. <https://www.doi.org/10.1080/00365520310008647> (In English)
- Ilie, M. A., Caruntu, C., Tampa, M. et al. (2019) Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions. *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 916–925. <https://www.doi.org/10.3892/etm.2019.7513> (In English)
- Jancsó, N., Jancsó-Gábor, A., Szolcsányi, J. (1967) Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, vol. 31, no. 1, pp. 138–151. <https://www.doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb01984.x> (In English)
- Kato, S., Aihara, E., Nakamura, A. et al. (2003) Expression of vanilloid receptors in rat gastric epithelial cells: Role in cellular protection. *Biochemical Pharmacology*, vol. 66, no. 6, pp. 1115–1121. [https://www.doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00461-1](https://www.doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00461-1) (In English)
- Lee, S. S., Sohn, Y. W., Yoo, E. S., Kim, K. H. (1991) Neurotoxicity and long lasting analgesia induced by capsaicinoids. *The Journal of Toxicological Sciences*, vol. 16, suppl. I, pp. 3–20. https://www.doi.org/10.2131/jts.16.supplementi_3 (In English)
- Magierowska, K., Wojcik, D., Chmura, A. et al. (2018) Alterations in gastric mucosal expression of calcitonin gene-related peptides, vanilloid receptors, and heme oxygenase-1 mediate gastroprotective action of carbon monoxide against ethanol-induced gastric mucosal lesions. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 10, article 2960. <https://www.doi.org/10.3390/ijms19102960> (In English)
- Mózsik, G., Szolcsányi, J., Dömötör, A. (2007) Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology. *Inflammopharmacology*, vol. 15, no. 6, pp. 232–245. <https://www.doi.org/10.1007/s10787-007-1584-2> (In English)
- Mózsik, G., Szolcsányi, J., Rácz, I. (2005) Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 11, no. 33, pp. 5180–5184. PMID: 16127749. (In English)
- Mózsik, G., Vincze, Á., Szolcsányi, J. (2001) Four response stages of capsaicin-sensitive primary afferent neurons to capsaicin and its analog: Gastric acid secretion, gastric mucosal damage and protection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 10, pp. 1093–1097. <https://www.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02598.x> (In English)
- Panchal, S. K., Bliss, E., Brown, L. (2018) Capsaicin in metabolic syndrome. *Nutrients*, vol. 10, no. 5, article 630. <https://www.doi.org/10.3390/nu10050630> (In English)

- Peng, J., Li, Y.-J. (2010) The vanilloid receptor TRPV1: Role in cardiovascular and gastrointestinal protection. *European Journal of Pharmacology*, vol. 627, no. 1-3, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.053> (In English)
- Pethő, G., Bölcskei, K., Füredi, R. et al. (2017) Evidence for a novel, neurohumoral antinociceptive mechanism mediated by peripheral capsaicin-sensitive nociceptors in conscious rats. *Neuropeptides*, vol. 62, pp. 1–10. <https://www.doi.org/10.1016/j.npep.2017.02.079> (In English)
- Podvigina, T. T., Morozova, O. Yu., Solnushkin, S. D. et al. (2019) Vliyanie sensitizatsii i desensitizatsii kapsaitsin-chuvstvitel'nykh neyronov na obrazovanie erozij v slizistoj obolochke zheludka, indutsirovannykh indometatsinom, u krysv: rol' glyukokortikoidnykh gormonov [Effect of sensitization and desensitization of capsaicin-sensitive neurons on the formation of gastric erosions induced by indomethacin in rats: The role of glucocorticoids]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 105, no. 2, pp. 225–237. <https://doi.org/10.1134/S0869813919020080> (In Russian)
- Satyanarayana, M. N. (2006) Capsaicin and gastric ulcers. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol. 46, no. 4, pp. 275–328. <https://www.doi.org/10.1080/1040-830491379236> (In English)
- Silverman, H. A., Chen, A., Kravatz, N. L. et al. (2020) Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation. *Frontiers in Immunology*, vol. 11, article 590261. <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2020.590261> (In English)
- Simone, D. A., Ngeow, J. Y. F., Putterman, G. J., LaMotte, R. H. (1987) Hyperalgesia to heat after intradermal injection of capsaicin. *Brain Research*, vol. 418, no. 1, pp. 201–203. [https://www.doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)90982-6](https://www.doi.org/10.1016/0006-8993(87)90982-6) (In English)
- Szabados, T., Gömöri, K., Pálvolgyi, L. et al. (2020) Capsaicin-sensitive sensory nerves and the TRPV1 ion channel in cardiac physiology and pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 12, article 4472. <https://www.doi.org/10.3390/ijms21124472> (In English)
- Szallasi, A., Blumberg, P. M. (1999) Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacological Reviews*, vol. 51, no. 2, pp. 159–212. PMID: 10353985. (In English)
- Szolcsányi, J. (2008) Hot target on nociceptors: Perspectives, caveats and unique features. *British Journal of Pharmacology*, vol. 155, no. 8, pp. 1142–1144. <https://www.doi.org/10.1038/bjp.2008.374> (In English)
- Szolcsányi, J., Barthó, L. (2001) Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: An update. *Journal of Physiology-Paris*, vol. 95, no. 1-6, pp. 181–188. [https://www.doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00023-7](https://www.doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00023-7) (In English)
- Szolcsányi, J., Pintér, E., Helyes, Z., Pethő, G. (2011) Inhibition of the function of TRPV1-expressing nociceptive sensory neurons by somatostatin 4 receptor agonism: Mechanism and therapeutical implications. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 11, no. 17, pp. 2253–2263. <https://www.doi.org/10.2174/156802611796904852> (In English)
- Tominaga, M., Caterina, M. J., Malmberg, A. B. et al. (1998) The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron*, vol. 21, no. 3, pp. 531–543. [https://www.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80564-4](https://www.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80564-4) (In English)
- Ward, S. M., Bayguinov, J., Won, K.-J. et al. (2003) Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 465, no. 1, pp. 121–135. <https://www.doi.org/10.1002/cne.10801> (In English)
- Yang, M. H., Jung, S. H., Sethi, G., Ahn, K. S. (2019) Pleiotropic pharmacological actions of capsazepine, a synthetic analogue of capsaicin, against various cancers and inflammatory diseases. *Molecules*, vol. 24, no. 5, article 995. <https://www.doi.org/10.3390/molecules24050995> (In English)
- Yarushkina, N. I., Sudalina, M. N., Punin, Y. M., Filaretova, L. P. (2018) Vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in C57/BL6/J mice and transient receptor potential channel vanilloid type 1 knockout mice. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 69, no. 6, pp. 951–961. <https://www.doi.org/10.26402/jpp.2018.6.09> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.258.1+612.014.464+57.084.1

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-157-164>

Роль нейрональной NO-синтазы в реализации респираторных эффектов провоспалительного цитокина ФНО-α

А. А. Клиникова¹, Н. П. Александрова^{✉1}

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

Сведения об авторах

Анна Андреевна Клиникова,
SPIN-код: 8341-1551,
ORCID: 0000-0002-2728-423X,
e-mail: klinnikova.an@gmail.com

Нина Павловна Александрова,
SPIN-код: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

Для цитирования:

Клиникова, А. А.,
Александрова, Н. П. (2021)
Роль нейрональной NO-синтазы
в реализации респираторных
эффектов провоспалительного
цитокина ФНО-α.
Интегративная физиология, т. 2,
№ 2, с. 157–164.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-157-164>

Получена 2 февраля 2021; прошла
рецензирование 9 апреля 2021;
принята 9 апреля 2021.

Права: © Авторы (2021).

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

Аннотация. В наших предыдущих работах было показано, что повышение системного или церебрального уровня провоспалительных цитокинов оказывает модулирующее влияние на рефлекторные механизмы регуляции дыхания. Целью настоящей работы явилось исследование возможного участия нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в механизмах реализации влияний повышенного системного уровня провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли — альфа (ФНО-α) на гипоксический вентиляционный ответ. Для достижения этой цели на наркотизированных уретаном крысах были проведены эксперименты с внутривенным введением ФНО-α на фоне действия селективного ингибитора nNOS 7-нитроиндазола. Гипоксический вентиляционный ответ оценивался методом возвратного дыхания гипоксической газовой смесью до и после внутривенного введения ФНО-α. Установлено, что при экзогенном повышении системного уровня ФНО-α наблюдается достоверное снижение вентиляционной чувствительности к гипоксии. На фоне предварительного внутрибрюшинного введения 7-нитроиндазола респираторные эффекты ФНО-α не проявляются. Сделан вывод о возможности участия ФНО-α в модуляции периферического хеморефлекса не только в патологических, но и в нормальных физиологических условиях, посредством активации конститутивных изоформ NOS в гломусных клетках каротидных тел, что позволяет обеспечить срочную реакцию системы дыхания на повышение уровня провоспалительных цитокинов в циркуляторной системе. Полученные данные способствуют конкретизации путей влияния системного воспаления на респираторную функцию.

Ключевые слова: цитокины, ФНО-α, гипоксия, хеморефлекс, дыхание, вентиляция, нейрональная синтаза оксида азота.

The role of neuronal NO synthase in the respiratory effects of the proinflammatory cytokine TNF- α

A. A. Klinnikova¹, N. P. Aleksandrova^{✉1}

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

Authors

Anna A. Klinnikova,
SPIN: 8341-1551,
ORCID: 0000-0002-2728-423X,
e-mail: klinnikova.an@gmail.com

Nina P. Aleksandrova,
SPIN: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

For citation:

Klinnikova, A. A.,
Aleksandrova, N. P. (2021)
The role of neuronal NO synthase
in the respiratory effects of the
proinflammatory cytokine TNF- α .
Integrative Physiology, vol. 2, no. 2,
pp. 157–164.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-157-164>

Received 2 February 2021;
reviewed 9 April 2021;
accepted 9 April 2021.

Copyright: © The Authors (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

Abstract. In our previous studies we showed that an increase in the systemic or cerebral level of proinflammatory cytokines has a modulating effect on the reflex control of respiration. The aim of this study was to investigate the possible involvement of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in the hypoxic ventilatory response induced by an increased systemic level of the proinflammatory cytokine Tumor necrosis factor — α (TNF- α). To achieve this goal, we conducted experiments on urethane anesthetized rats with intravenous administration of TNF- α before and after pretreatment with 7-nitroindazole specific inhibitor of nNOS. The hypoxic ventilation response was assessed by rebreathing with a hypoxic gas mixture before and after administration of TNF- α . We found that TNF- α increased the lung ventilation in normoxia but decreased the ventilatory response to hypoxia. Pretreatment with nNOS inhibitor reduced respiratory effects of TNF- α . We believe that TNF- α can participate in the modulation of peripheral hypoxic chemoreflex not only in pathological, but also in normal physiological conditions through the activation of constitutive nNOS in the glomus cells of the carotid bodies. This makes the respiratory system urgently respond to an increase in the level of pro-inflammatory cytokines in the circulatory system. The obtained data made it possible to improve the understanding of how systemic inflammation affects the respiratory function.

Keywords: cytokines, TNF- α , hypoxia, chemoreflex, respiration, ventilation, neuronal nitric oxide synthase.

Введение

Известно, что влияние цитокинов на физиологические функции может быть опосредовано множественными путями, через высвобождение простаноидов, норэпинефрина, кортикотропин-рилизинг фактора, оксида азота (NO) (Graff, Gozal 1999; Herlenius 2011; Nakamori et al. 1993; Watanabe et al. 1996). Результаты уже проведенных нами исследований указывают на важную роль NO-ергических механизмов в путях проведения влияния воспаления на рефлекторный контроль дыхания (Aleksandrov et al. 2015; Aleksandrova et al. 2020; Klinnikova 2018). В организме NO синтезируется в результате окислительной реакции, катализируемой ферментом NO-синтазой (NOS) из L-аргинина. В настоящее время известны три изоформы NOS: две конститутивные, нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS), и одна макрофагальная, индуцибельная (iNOS). Небольшая молекула NO, обладая высокой проникающей способностью, может влиять на внутриклеточные процессы, не взаимодействуя с мембранными рецептора-

ми, поскольку она способна легко диффундировать через клеточную мембрану (Sitdikova et al. 2014; Brenman, Bredt 1996). Диффундируя в соседние клетки, оксид азота активизирует в них образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять электрогенез нейронов.

В наших предыдущих работах было показано, что повышение системного или церебрального уровня ключевых провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 β) и ФНО- α оказывает влияние на рефлекторные механизмы регуляции дыхания, модулируя рефлексы с механорецепторов легких, центральный и периферический хеморефлексы (Aleksandrova et al. 2015; 2017; 2020). При этом было установлено, что действие ингибитора NO-синтаз L-нитроаргинин-метил-эфира (L-NAME) нивелирует модулирующее влияние провоспалительных цитокинов на рефлекторную регуляцию дыхания. Как известно, L-NAME является неспецифическим блокатором NO-синтаз, предотвращающим проникновение в клетки L-аргинина и ингиби-

рующим его взаимодействие с любыми изоформами NO-синтазы.

Провоспалительные цитокины способствуют прежде всего макрофагальному синтезу iNOS, вызывающему резкое усиление синтеза оксида азота, в сотни раз превышающее синтез, осуществляемый конститутивными изоформами фермента. Действие фермента iNOS не является физиологическим, так как высокие дозы NO токсичны для клеток. При этом от воздействия на клетки до начала процесса образования iNO-синтазы проходит значительный период времени (от 4 до 8 часов). Это время необходимо для активации генов и начала синтеза ферментов. Однако в наших исследованиях респираторные эффекты цитокинов проявлялись уже через 20 минут, достигая своего максимума через 40 минут после повышения системного или церебрального уровня цитокинов. Исходя из этого, мы предположили, что в реализации респираторных эффектов провоспалительных цитокинов участвуют не только индуцибельная, но и конститутивные формы NO-синтазы, которые постоянно экспрессируются в клетках. NO, образующийся под влиянием конститутивных NOS, синтезируется в небольшом количестве, на короткий период времени и действует как посредник в реализации различных физиологических ответов.

Целью настоящей работы явилась проверка этого предположения и исследование возможного участия нейрональной NO-синтазы в механизмах реализации влияний повышенного системного уровня ФНО- α на гипоксический вентиляционный ответ. Для достижения этой цели были проведены эксперименты на крысах с внутривенным введением ФНО- α на фоне действия селективного ингибитора nNOS 7-нитроиндазола.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на 32 наркотизированных трахеостомированных спонтанно дышащих крысах самцах линии Wistar весом 270 ± 20 г (ЦКП Биокolleкция ИФ РАН). Все животные находились под общей анестезией (уретан, 1400 мг/кг интраперитонеально). Эксперименты выполнены с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/EEC).

Для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания использовали пневмотахографическую методику. К трахеостомической канюле подключали пневмометрическую трубку MLT-1L (AD Instruments, Австралия).

По кривой пневмотахограммы измеряли скорость воздушного потока ($V_{\text{инсп}}$) и частоту дыхательных движений (ЧД). При интеграции пневмотахографической кривой автоматически получали кривую дыхательных объемов — спирограмму и вычисляли дыхательный объем (ДО). Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали как произведение дыхательного объема на частоту дыхания (ЧД). Парциальное давление кислорода и углекислого газа ($P_{\text{ET}} O_2$ и $P_{\text{ET}} CO_2$) в конечной порции выдыхаемого воздуха измеряли с помощью респираторного газоанализатора (Gemini, США).

Животные были разделены на 4 группы. Животным первой группы ($n = 8$) вводили ФНО- α (40 мг/кг, Sigma) в хвостовую вену. Животным второй группы ($n = 8$) для выяснения роли нитрических механизмов, участвующих в реализации респираторных эффектов цитокина, за 20 минут до введения ФНО- α производилось внутрибрюшинное введение селективного ингибитора нейрональной NO-синтазы (nNOS) 7-нитроиндазола (50 мг/кг, Sigma). Третья ($n = 8$) группа была использована для выявления возможного собственного влияния 7-нитроиндазола на вентиляцию легких и гипоксическую хеморецепцию; этой группе вводили только ингибитор, внутрибрюшинно. Четвертая группа животных ($n = 8$) была контрольной, этим животным вводили внутривенно 0,25 мл физиологического раствора.

Чувствительность к гипоксическому стимулу исследовали классическим методом возвратного дыхания, адаптированным нами для использования на мелких лабораторных животных. Дыхание производилось в замкнутом контуре, заполненном азотно-гипоксической газовой смесью (15% O_2 и 5% CO_2 в азоте). Изакапния поддерживалась за счет добавленного в дыхательную смесь CO_2 и удаления с помощью адсорбента из выдыхаемого воздуха, поступающего в мешок (объем 50 мл) для возвратного дыхания, углекислого газа, образующегося в организме. По мере потребления кислорода при дыхании из мешка происходило постепенное убывание содержания O_2 в дыхательной смеси, нарастала стимуляция периферических хеморецепторов и происходило соответствующее увеличение легочной вентиляции. Содержание CO_2 в дыхательной смеси не изменялось. Продолжительность проведения пробы с возвратным дыханием составляла 4 минуты. Вентиляционный ответ на гипоксию тестировали в диапазоне снижения парциального давления кислорода в выдыхаемом воздухе от 80 до 40 мм рт. ст., т. к. в этом диапазоне зависимость

величины вентиляции от интенсивности гипоксического стимула практически линейна. Для количественной оценки вентиляционного ответа на гипоксию производили вычисление приростов ΔO_2 , МОД и $V_{инсп}$ при снижении парциального давления кислорода в конечной порции выдыхаемого воздуха на 1 мм рт. ст. Кроме того, производили графическое построение зависимости роста вентиляции и ее составляющих от содержания O_2 в выдыхаемом воздухе. Гипоксический вентиляционный ответ тестировали до введения препаратов, а затем на 20, 40, 60 и 90 минутах после их введения.

Для статистической обработки экспериментальных данных использовали программный пакет STATISTICA 7.0. Все значения представлены как среднее \pm стандартная ошибка. Для проверки нормальности распределения данных применяли критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Значения до и после введения препаратов оценивали с помощью парного теста Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Эксперименты показали, что экзогенное повышение системного уровня ФНО- α оказывает активирующее влияние на систему внешнего дыхания, вызывая увеличение средней скорости инспираторного потока, дыхательного объема и минутного объема дыхания (табл. 1). Достоверные изменения минутного объема дыхания отмечали уже на 20-й минуте после введения ФНО- α , а средней скорости инспираторного потока и дыхательного объема с 40-й минуты. Статистически значимое увеличение частоты

дыхательных движений наблюдали лишь через 90 минут после введения данного цитокина, однако тенденция к увеличению частоты дыхания прослеживалась начиная с 20-й минуты после введения препарата. При проведении серии контрольных экспериментов с внутривенным введением физиологического раствора, а также внутривентральным введением раствора 7-нитроиндазола не было выявлено достоверных изменений дыхательных параметров.

Анализ вентиляционного ответа на гипоксию выявил значительное изменение чувствительности дыхательной системы к гипоксической стимуляции при повышении системного уровня ФНО- α . Было показано, что после введения цитокина уменьшается угол наклона линии тренда, усредняющей вентиляционные кривые, зарегистрированные в нескольких экспериментах (рис. 1А, В, С). Как и следовало ожидать, при возвратном дыхании гипоксической газовой смесью по мере уменьшения парциального давления O_2 в крови наблюдали увеличение $V_{инсп}$, ΔO_2 и МОД как до введения ФНО- α , так и после его введения. Однако после введения препарата линии тренда становились более пологими, что свидетельствует о снижении вентиляционной чувствительности к гипоксической стимуляции.

Повышение системного уровня ФНО- α на фоне действия ингибитора нейрональной nNOS 7-нитроиндазола не вызывало ослабления вентиляционного ответа на гиперкапнию: угол наклона линий тренда, характеризующий зависимость дыхательных параметров (МОД, ΔO_2 , $V_{инсп}$) от величины гипоксической стимуляции, не изменялся после введения ФНО- α (рис. 1D, E, F).

Табл. 1. Влияние ФНО- α на паттерн дыхания в условиях нормоксии
Table 1. Influence of TNF- α on respiration patterns under normoxia

	ФНО- α				
	Фон	20 мин	40 мин	60 мин	90 мин
МОД (мл/мин ⁻¹)	119 \pm 15,6	141 \pm 17,9*	172 \pm 13,8*	179 \pm 11,5*	195 \pm 14,7*
ΔO_2 (мл)	1,1 \pm 0,07	1,1 \pm 0,07	1,3 \pm 0,06*	1,4 \pm 0,05*	1,6 \pm 0,06*
ЧД (цикл \cdot мин ⁻¹)	111 \pm 5,1	117 \pm 5,8	114 \pm 5,3	119 \pm 6,1	122 \pm 5,2*
$V_{инсп}$ (мл/с ⁻¹)	4,2 \pm 0,37	4,4 \pm 0,41	5,4 \pm 0,46*	5,8 \pm 0,31*	6,6 \pm 0,51*
$P_{ET}O_2$ (мм рт. ст.)	112 \pm 2,5	111 \pm 2,2	115 \pm 2,8	113 \pm 2,6	115 \pm 3,0

Примечание: * ($p < 0,05$) — достоверные отличия по сравнению с фоном

Note: * ($p < 0.05$) — significant differences from the background value

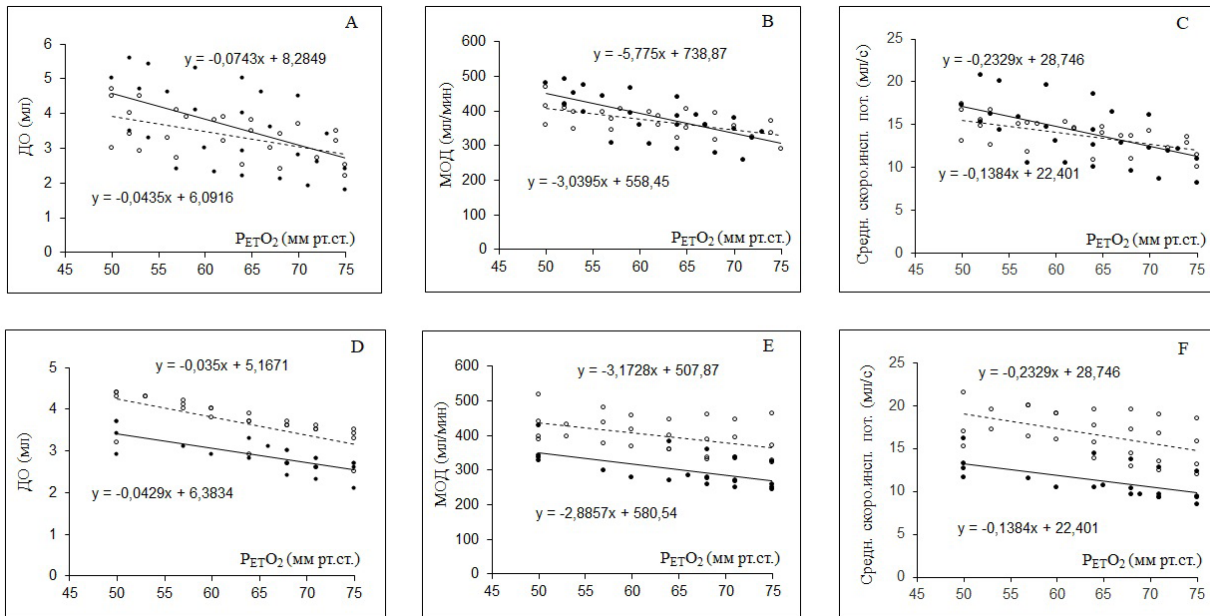


Рис. 1. Вентиляционный ответ на гипоксию до (сплошная линия) и через 40 мин после (пунктирная линия) внутривенного введения ФНО-α (А, В, С) и TNF-α на фоне действия 7-нитроиндазола (D, E, F)

Fig. 1. Ventilation response to hypoxia before (solid line) and 40 minutes after (dashed line) intravenous administration of TNF-α (A, B, C) and TNF-α in association with 7-nitroindazole (D, E, F)

Проведение количественных расчетов показало достоверное снижение величины прироста МОД, ΔO и $V_{инсп}$ в ответ на гипоксическую стимуляцию на фоне действия ФНО-α (рис. 2). Снижение вентиляционной чувствительности к гипоксии отчетливо проявлялось через 20 минут действия ФНО-α, а через 40 минут было выражено максимально. При этом прирост МОД при уменьшении $P_{ET}O_2$ на 1 мм рт. ст. снижался на 40%, прирост ΔO и $V_{инсп}$ — на 27% по сравнению с фоновыми величинами. Через 90 минут после введения препарата его влияние на гипоксический ответ резко уменьшалось или исчезало. Количественная оценка реакции на гипоксию после введения ФНО-α на фоне 7-нитроиндазола показала, что в течение всего эксперимента достоверного снижения приростов МОД, ΔO и $V_{инсп}$ относительно фоновых значений не наблюдалось.

Таким образом, было показано, что ингибирование синтеза nNOS устраняет влияние провоспалительного цитокина ФНО-α на гипоксический вентиляционный ответ. Мы считаем, что ослабление вентиляционного ответа на гипоксию, вызванное действием ФНО-α, осуществлялось через усиление синтеза nNOS в каротидных телах, выполняющих роль периферических, артериальных хеморецепторов, основной функцией которых является усиление вентиляции легких в ответ на снижение парциального

давления кислорода в артериальной крови. Эта точка зрения основана на результатах гистохимических и иммунохимических исследований, которые показали, что оксид азота активно участвует в артериальной хеморецепции. Наличие NOS было обнаружено в нервных волокнах, окружающих глобусные клетки каротидных тел, а также в самих глобусных клетках (Höhler et al. 1994; Tanaka et al. 1994). С другой стороны, глобусные клетки, которые являются первичными сенсорами кислорода, конститутивно экспрессируют рецепторы провоспалительных цитокинов, включая рецепторы ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 (Gauda et al. 2013; Lam et al. 2008; Wang et al. 2002; 2006). При взаимодействии цитокинов с соответствующими мембранными рецепторами в этих клетках может усиливаться синтез конститутивных форм NOS и образование молекул NO, которые оказывают как аутокринное, так и паракринное действие. Внутриклеточный механизм действия NO заключается в активации образования (цГМФ), способного влиять на проводимость ионных каналов и, таким образом, изменять функциональное состояние клеточной мембраны.

Установлено, что оксид азота в физиологических концентрациях является тормозным модулятором хемосенсорных разрядов каротидных тел. Уменьшение эндогенной продукции NO вносит вклад в усиление хемосенсорных

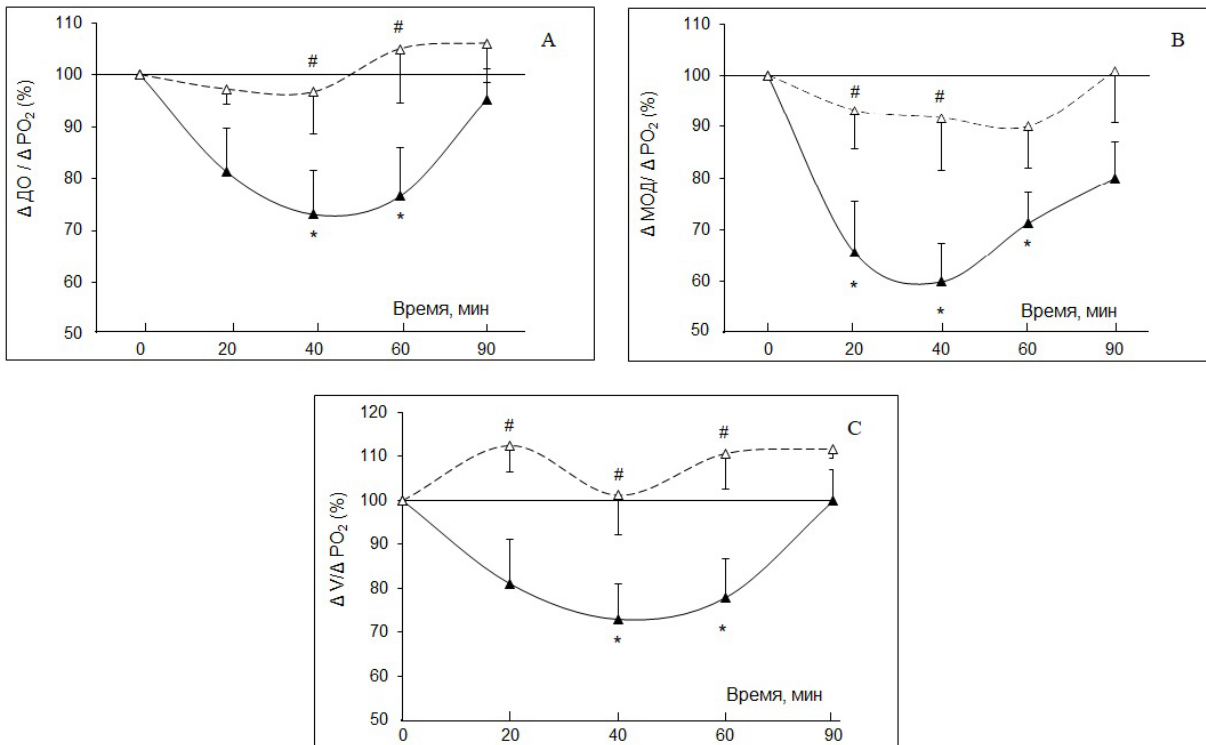


Рис. 2. Изменение приростов минутной вентиляции (А), дыхательного объема (В) и средней скорости инспираторного потока (С) на гипоксическую стимуляцию после внутривенного введения ФНО- α (сплошная линия, черные треугольники) и сочетанного введения TNF- α с 7-нитроиндазолом (пунктирная линия, белые треугольники).

* ($p < 0,05$) — достоверные отличия от фоновых значений, принятых за 100%. # ($p < 0,05$) — достоверные отличия в изменении приростов на гипоксическую стимуляцию после введения ФНО- α от сочетанного введения ФНО- α с 7-нитроиндазолом. Представлены средние значения \pm стандартная ошибка

Fig. 2. Changes in the increments of minute ventilation (A), tidal volume (B), and average inspiratory flow (C) to hypoxic stimulation after intravenous administration of TNF- α (solid line, black triangles) and combined administration of TNF- α with 7-nitroindazole (dotted line, white triangles).

* ($p < 0.05$) — significant differences from the background values taken as 100%. # ($p < 0.05$) — significant differences in the increments under hypoxic stimulation after administration of TNF- α from the combined administration of TNF- α with 7-nitroindazole. Mean values \pm SEM

разрядов каротидных тел (Iturriaga 2001; Moysa et al. 2012). Известно, что NO модулирует хеморецепторные процессы посредством различных механизмов, опосредованно через изменения тонуса сосудов в каротидных телах и доставки кислорода и напрямую через модуляцию возбудимости гломусных клеток и сенсорных нейронов. При этом эффект NO имеет двойственное дозозависимое влияние на хеморецепцию каротидных тел. В гипоксических условиях NO является преимущественно тормозным модулятором каротидной хеморецепции, тогда как при нормоксии NO усиливает хемосенсорные разряды (Iturriaga 2001; Moysa et al. 2012). Этот факт объясняет обнаруженный нами двойственный респираторный эффект ФНО- α : увеличение

базовой вентиляции при нормоксии, но уменьшение гипоксической респираторной реакции.

Полученные нами данные, указывающие на восстановление вентиляционного гипоксического ответа после ингибирования nNOS, находят объяснения и в других исследованиях, которые показывают, что уменьшенная эндогенная продукция nNOS усиливает хеморецепторную активность каротидных тел. Так, например, было установлено, что у кроликов с сердечной недостаточностью наблюдается снижение продукции NO, которое усиливает активность хеморецепторов каротидного тела. При этом было показано, что внедрение этим животным аденовируса, экспрессирующего nNOS, уменьшает базовые разряды хеморецеп-

торов каротидных тел и ослабляет ответ на гипоксию (Li et al. 2005). В экспериментах *in vitro* на перфузированных каротидных телах кошек при регистрации активности синусного нерва было показано, что обе конститутивные изоформы NOS, pNOS и eNOS вносят вклад в действие NO на хеморецепторную активность (Valdés et al. 2003).

Таким образом, результаты проведенного исследования и анализ данных литературы указывают на возможность участия ФНО- α в модуляции паттерна дыхания

и периферического хеморефлекса не только в патологических, но и в нормальных физиологических условиях, посредством активации pNOS в гломусных клетках каротидных тел. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о том, что активация конститутивной формы NOS, которая постоянно экспрессируется в клетках организма, обеспечивает быструю, срочную реакцию системы дыхания на повышение уровня провоспалительных цитокинов в циркуляторной системе.

References

- Aleksandrov, V. G., Aleksandrova, N. P., Tumanova, T. S. et al. (2015) Uchastie NO-ergicheskikh mekhanizmov v realizatsii respiratornykh effektov provospalitel'nogo tsitokina interlejkina-1-beta [Participation of NO-ergic mechanisms in realization of respiratory effects of pro-inflammatory cytokine interleukin-1-beta]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 12, pp. 1372–1384. (In Russian)
- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Aleksandrov, V. G. (2015) Cyclooxygenase pathway in modulation of the ventilatory response to hypercapnia by interleukin-1 β in rats. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 209, pp. 85–90. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2014.12.006> (In English)
- Aleksandrova, N. P., Danilova, G. A., Aleksandrov, V. G. (2017) Interleukin-1beta suppresses the ventilatory hypoxic response in rats via prostaglandin-dependent pathways. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 95, no. 6, pp. 681–685. <https://www.doi.org/10.1139/cjpp-2016-0419> (In English)
- Aleksandrova, N. P., Klinnikova, A. A., Danilova, G. A. (2020) Cyclooxygenase and nitric oxide synthase pathways mediate the respiratory effects of TNF- α in rats. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 284, article 103567. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2020.103567> (In English)
- Brenman, J. E., Bredt, D. S. (1996) Nitric oxide signaling in the nervous system. *Methods in Enzymology*, vol. 269, pp. 119–129. (In English)
- Gauda, E. B., Shirahata, M., Masona, A. et al. (2013) Inflammation in the carotid body during development and its contribution to apnea of prematurity. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 185, no. 1, pp. 120–131. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2012.08.005> (In English)
- Graff, G. R., Gozal, D. (1999) Cardiorespiratory responses to interleukin-1beta in adult rats: Role of nitric oxide, eicosanoids and glucocorticoids. *Archive of Physiology and Biochemistry*, vol. 107, no. 2, pp. 97–112. <https://www.doi.org/10.1076/apab.107.2.97.4344> (In English)
- Herlenius, E. (2011) An inflammatory pathway to apnea and autonomic dysregulation. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 178, no. 3, pp. 449–457. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2011.06.026> (In English)
- Höhler, B., Mayer, B., Kummer, W. (1994) Nitric oxide synthase in the rat carotid body and carotid sinus. *Cell Tissue Research*, vol. 276, no. 3, pp. 559–564. <https://www.doi.org/10.1007/BF00343953> (In English)
- Iturriaga, R. (2001) Nitric oxide and carotid body chemoreception. *Biological Research*, vol. 34, no. 2, pp. 135–139. <https://www.doi.org/10.4067/s0716-97602001000200019> (In English)
- Klinnikova, A. (2018) The effect of pro-inflammatory cytokine TNF- α on lung ventilation and hypoxic chemoreception. *Pathophysiology*, vol. 25, no. 3, p. 228. <https://www.doi.org/10.1016/j.pathophys.2018.07.146> (In English)
- Lam, S.-Y., Tipoe, G. L., Liong, E. C., Fung, M.-L. (2008) Chronic hypoxia upregulates the expression and function of proinflammatory cytokines in the rat carotid body. *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 130, no. 3, pp. 549–559. <https://www.doi.org/10.1007/s00418-008-0437-4> (In English)
- Li, Y.-L., Li, Y.-F., Liu, D. et al. (2005) Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to carotid body reverses enhanced chemoreceptor function in heart failure rabbits. *Circulation Research*, vol. 97, no. 3, pp. 260–267. <https://www.doi.org/10.1161/01.res.0000175722.21555.55> (In English)
- Moya, E. A., Alcayaga, J., Iturriaga, R. (2012) NO modulation of carotid body chemoreception in health and disease. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, vol. 184, no. 2, pp. 158–164. <https://www.doi.org/10.1016/j.resp.2012.03.019> (In English)
- Nakamori, T., Morimoto, A., Murakami, N. (1993) Effect of a central CRF antagonist on cardiovascular and thermoregulatory responses induced by stress or IL-1 β . *American Journal of Physiology — Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 265, no. 4, pp. R834–R839. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.4.R834> (In English)
- Sitdikova, G. F., Yakovlev, A. V., Zefirov, A. L. (2014) Gazomediator: ot toksicheskikh effektov k regulyatsii kletochnikh funktsii i ispol'zovaniyu v klinike [Gas mediators: From toxic effects to the regulation of cellular

- functions and clinical application]. *Byulleten' sibirskoj meditsiny — Bulletin of Siberian Medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 185–200. (In Russian)
- Tanaka, K., Chiba, T. (1994) Nitric oxide synthase containing neurons in the carotid body and sinus of the guinea pig. *Microscopy Research and Technique Journal*, vol. 29, no. 2, pp. 90–93. <https://www.doi.org/10.1002/jemt.1070290205> (In English)
- Valdés, V., Mosqueira, M., Rey, S. et al. (2003) Inhibitory effects of NO on carotid body: Contribution of neural and endothelial nitric oxide synthase isoforms. *American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 284, no. 1, pp. L57–L68. <https://www.doi.org/10.1152/ajplung.00494> (In English)
- Wang, X., Wang, B.-R., Duan, X.-L. et al. (2002) Strong expression of interleukin-1 receptor type I in the rat carotid body. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, vol. 50, no. 12, pp. 1677–1684. <https://www.doi.org/10.1177/002215540205001213> (In English)
- Wang, X., Zhang, X.-J., Xu, Z. et al. (2006) Morphological evidence for existence of IL-6 receptor alpha in the glomus cells of rat carotid body. *Anatomical Record, The Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, vol. 288A, no. 3, pp. 292–296. <https://www.doi.org/10.1002/ar.a.20310> (In English)
- Watanabe, T., Tan, N., Saiki, Y. et al. (1996) Possible involvement of glucocorticoids in the modulation of interleukin-1-induced cardiovascular responses in rats. *The Journal of Physiology*, vol. 491, no. 1, pp. 231–239. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021211> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.217

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-165-172>

Влияние силовых и аэробных тренировок на функцию внешнего дыхания и силу респираторных мышц спортсменов

М. О. Сегизбаева^{✉1}

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

Сведения об авторе

Марина Оразовна Сегизбаева,
SPIN-код: 6801-1219,
Scopus AuthorID: 6603138129,
e-mail: segizbaevamo@infran.ru

Для цитирования:

Сегизбаева, М. О. (2021)
Влияние силовых и аэробных тренировок на функцию внешнего дыхания и силу респираторных мышц спортсменов.
Интегративная физиология, т. 2, № 2, с. 165–172.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-165-172>

Получена 31 января 2021; прошла рецензирование 14 февраля 2021; принята 22 февраля 2021.

Права: © Автор (2021).

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

Аннотация. Проведено комплексное исследование динамических показателей функции внешнего дыхания и максимальной силы дыхательных мышц у спортсменов, тренирующих силу ($n = 22$) и выносливость ($n = 24$), а также 20 контрольных участников, не имеющих специальной физической подготовки. Наиболее высокие значения максимального инспираторного (MIP) и экспираторного давления (MEP), отражающие суммарную силу сокращений инспираторной и экспираторной мускулатуры, а также величины динамических показателей функции внешнего дыхания наблюдались у атлетов, тренирующих выносливость, — их показатели значительно превосходили результаты контрольной группы. Между MIP/MEP и максимальной произвольной вентиляцией легких показана тесная корреляционная зависимость как в контрольной группе ($r = 0,64$ и $r = 0,6$ для MIP и MEP соответственно ($p < 0,01$)), так и в группе спортсменов-силовиков ($r = 0,57$ и $r = 0,58$ ($p < 0,001$)). В группе спортсменов, тренирующих выносливость, зависимость между указанными параметрами была незначительной и недостоверной. Полученные результаты позволяют заключить, что адаптация системы внешнего дыхания к физическим нагрузкам зависит от специфики спортивной тренировки. Наиболее высокие значения динамических показателей функции внешнего дыхания и повышение функциональных резервов дыхательных мышц наблюдаются у спортсменов, в тренировке которых преобладают интенсивные аэробные нагрузки.

Ключевые слова: спирометрия, максимальное инспираторное давление, максимальное экспираторное давление, максимальная произвольная вентиляция легких, аэробные тренировки, силовые тренировки.

The effect of endurance and power training on ventilatory function and respiratory muscle strength

М. О. Segizbaeva^{✉1}

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

Author

Marina O. Segizbaeva,
SPIN: 6801-1219,
Scopus AuthorID: 6603138129,
e-mail: segizbaevamo@infran.ru

For citation: Segizbaeva, M. O. (2021) The effect of endurance and

Abstract. The aim of the study was to compare the respiratory muscle strength and ventilatory function variables in power and endurance athletes and their age-matched and sex-matched control group. The study showed that maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) as well as the dynamic ventilatory variables in endurance athletes were superior to those in power athletes and controls. MIP was shown to have greater positive correlations with maximal voluntary ventilation (MVV) for both control and power athletes ($r = 0.64$ & $r = 0.57$ respectively, $p < 0.01$ for both). Similarly, MEP was positively and significantly correlated with MVV in both control and power athletes ($r = 0.6$ & $r = 0.58$ respectively, $p < 0.01$). However,

power training on ventilatory function and respiratory muscle strength. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 165–172. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-165-172>

Received 31 January 2021;
reviewed 14 February 2021;
accepted 22 February 2021.

Copyright: © The Author (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

MIP and MEP showed weak and statistically insignificant correlation with MVV in endurance athletes ($p > 0.05$). It is possible that intense endurance training leads to the maximal improvement of respiratory muscle strength and may contribute to the improvement of certain functional reserves of respiratory muscles. We conclude that the adaptation of the respiratory system to the exercise depends on the training routine. The biggest changes in the ventilatory function variables and an increase in the functional reserves of the respiratory muscles are observed in athletes whose training routine is dominated by intense aerobic exercise.

Keywords: ventilatory function, maximal inspiratory pressure, maximal expiratory pressure, maximal voluntary ventilation, endurance athletes, power athletes.

Введение

Адаптация организма человека к регулярным физическим нагрузкам — предмет многолетних исследований и важнейший вопрос физиологии спорта. В процесс спортивной тренировки в первую очередь вовлекаются скелетно-мышечная и сердечно-сосудистая системы, структурно-функциональные адаптивные изменения со стороны этих систем достаточно подробно изучены (McKenzie 2012). На протяжении многих лет считалось, что максимальная физическая работоспособность спортсмена ограничивается исключительно функциональными возможностями сердечно-сосудистой системы, а система внешнего дыхания обладает настолько мощным потенциальным резервом, что не может являться фактором, лимитирующим предельную работоспособность. В последние годы с появлением новых экспериментальных методик такой подход был пересмотрен. Исследованиями последних лет установлено, что система дыхания, а именно ее моторная часть, может быть одним из лимитирующих звеньев, которые определяют выносливость спортсмена (Amann 2012; Romer, Dempsey 2006; Romer, Polskey 2008; Segizbaeva et al. 2013; Wells, Norris 2009). Согласно современным данным, важным механизмом, обуславливающим ограничение физической нагрузки, является метаболический рефлекс дыхательных мышц. Метаболический рефлекс инициируется аккумуляцией метаболитов в дыхательных мышцах и развитием их утомления и через активацию метаболических рецепторов приводит к симпатически опосредованной вазоконстрикции локомоторных мышц (Janssens et al. 2013; Romer, Dempsey 2006). Вследствие этого происходит перераспределение кровотока от работающих мышц конечностей к мышцам дыхательным, увеличивая их оксигенацию. Снижение кровоснабжения локомоторных мышц способствует ускорению их утомления и ограничению работоспособности при выполнении

мышечных нагрузок тяжелой интенсивности (Janssens et al. 2013; Romer, Dempsey 2006; Wüthrich et al. 2013). Поэтому сила и выносливость дыхательной мускулатуры спортсменов является важным показателем функции системы дыхания, а ее оценка имеет значение при разработке программ тренировки спортсменов. Вместе с тем степень влияния регулярных мышечных нагрузок на функцию внешнего дыхания и силу дыхательных мышц у спортсменов, занимающихся различными видами спорта, исследована пока недостаточно. Практически нет данных о взаимосвязи между силой дыхательной мускулатуры и показателями функции внешнего дыхания. Основной задачей данного исследования явился сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания в комплексе с оценкой силы дыхательной мускулатуры у спортсменов, занимающихся аэробными и силовыми видами спорта.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 66 молодых мужчин-спортсменов, представителей аэробных (24) и силовых (22) видов спорта. В группу спортсменов, тренирующих выносливость, входили пловцы (10), легкоатлеты (бег на средние и длинные дистанции) (3), лыжники (6), футболисты (3), велогонщики (2). Группу спортсменов, тренирующих силу, составили представители разных видов борьбы (самбо (4), дзюдо (4), вольная борьба (5), армейский рукопашный бой (3), каратэ (1), армреслинг (3), кикбоксинг (2)). Все спортсмены имели квалификационные категории от первого спортивного разряда до мастера спорта. Контрольную группу составили 20 физически активных молодых мужчин — студентов вуза, не вовлеченных в занятия определенным видом спорта и не имеющих специальной спортивной подготовки. Критериями исключения из программы исследований являлись табачная зависимость, прием

фармацевтических препаратов, острые респираторные вирусные инфекции в течение предшествующих двух месяцев, наличие бронхолегочных, сердечно-сосудистых и нейромышечных заболеваний в анамнезе. Для стандартизации полученных результатов все приглашенные к участию в исследовании были одной возрастной категорией, имели сходные антропометрические данные, вели однотипный образ жизни. Обследуемые были подробно проинформированы о применяемых методиках, последовательности проведения исследований и дали письменное согласие на участие в них. Исследования проведены в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации об исследованиях с участием человека.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась с помощью спирометра MicroLoop (FusionCare, UK) с использованием индивидуальных антибактериальных одноразовых фильтров (FusionCare, UK). Все измерения выполнялись в соответствии с рекомендациями ATS/ERS (Miller et al. 2005). Определяли функциональную жизненную емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха в первую секунду (FEV_1), пиковую скорость выдоха (PEF), пиковую скорость вдоха (PIF), а также измеряли максимальную произвольную вентиляцию легких (MVV). Эти параметры зависят от функциональных возможностей респираторной мускулатуры, что позволяет косвенно оценить ее функциональный резерв.

Сила сокращений дыхательных мышц оценивалась по величине ротового давления, генерируемого во время максимальных произвольных инспираторных (MIP) или экспираторных усилий (MEP) при перекрытых воздухоносных путях. Поскольку при выполнении таких маневров не происходит изменения легочного объема, величина измеряемого давления не зависит от свойств легких и отражает исключительно суммарную силу сокращений всех мышц, участвующих в инспираторном или экспираторном усилии. Маневр выполнялся от уровня остаточного объема легких для измерения максимального инспираторного давления (MIP) и от уровня общей емкости легких для измерения максимального экспираторного давления (MEP) (Segizbaeva, Aleksandrova 2019; Trooster 2005). Измерения MIP и MEP проводили с помощью портативного прибора RPM (FusionCare, Великобритания) в соответствии с рекомендациями по тестированию дыхательных мышц, разработанными совместно Американским торакальным и Европейским респираторным обществами (American Thoracic Society / European Respiratory

Society 2002). Использовались мягкие латексные загубники, соединенные с одноразовыми антибактериальными фильтрами от производителя оборудования (FusionCare, UK). Именно такие загубники плотно облегают ротовую полость и предотвращают даже минимальную утечку воздуха при выполнении форсированных инспираторных и экспираторных маневров (Troosters 2005). Измерения производили не менее пяти раз с перерывами в одну минуту, в расчет принимали максимальное из достигнутых величин MIP и MEP.

Статистический анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel. Данные представлены как среднее \pm ошибка среднего $m \pm SE$ с указанием диапазона минимально-максимальных значений. При сравнении межгрупповых различий показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Степень корреляционной связи между силой дыхательных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких оценивали по значениям коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

В таблице 1 представлены антропометрические данные испытуемых. Среди групп испытуемых не было статистически значимых различий в возрасте, весе, росте и индексе массы тела.

Рисунок 1 демонстрирует значения максимального инспираторного и экспираторного давления у спортсменов аэробных и силовых видов спорта и контрольной группы. Максимальная сила инспираторных и экспираторных мышц была значимо выше контроля во всех группах спортсменов, причем наибольшие значения MIP и MEP были отмечены в группе спортсменов, тренирующих выносливость, и достигали 163 и 172 см H_2O соответственно, что на 41% и 40% выше контроля ($p < 0,001$). В группе спортсменов-силовиков значения MIP и MEP также были выше контроля на 20% и 18%, но меньше, чем у спортсменов, тренирующих выносливость.

В таблице 2 приведены средние фоновые данные показателей функции внешнего дыхания спортсменов и контрольной группы. Значения всех исследованных динамических показателей внешнего дыхания у спортсменов, в тренировке которых преобладают аэробные нагрузки, также превосходили как должные величины, так и результаты контрольной группы. Средняя величина FVC в этой группе спортсменов пре-

Табл. 1. Антропометрические характеристики спортсменов и контрольной группы участников

Table 1. Anthropometric characteristics of experimental groups

Показатели	Спортсмены		Контрольная группа
	тренирующие выносливость	тренирующие силу	
Возраст, лет	19,4 ± 0,4 (18–20)	19,6 ± 0,5 (18–20)	19,7 ± 0,4 (18–20)
Масса тела, кг	73,8 ± 6,2 (58–91)	76,4 ± 7,1 (64–105)	74,25 ± 8,1 (56–104)
Рост, см	179,8 ± 5,8 (163–193)	176,1 ± 5,9 (163–185)	178,8 ± 6,7 (167–188)
ИМТ, кг/м ²	22,6 ± 1,4 (20,2–26,1)	24,8 ± 2,7 (20,5–32,2)	22,6 ± 2,6 (19,1–29,2)

Данные представлены в виде «среднее ± SE», в скобках указан разброс данных в группе обследуемых. ИМТ — индекс массы тела

The data is given as “an average ± SE”. The variation of data in the experimental group is indicated in brackets. ИМТ (BMI) — body mass index

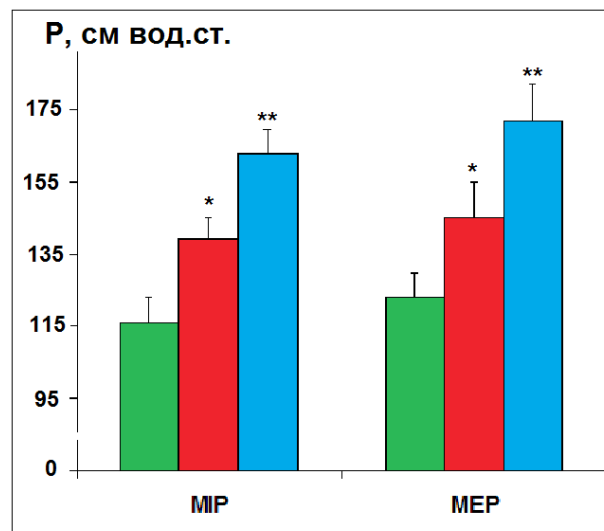


Рис. 1. Максимальное инспираторное (MIP) и экспираторное (MEP) давление у спортсменов, тренирующих силу (красные столбики) и выносливость (синие столбики), а также контрольной группы испытуемых (зеленые столбики). * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с контролем

Fig. 1. Maximal inspiratory (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) in power athletes (red bars) and endurance athletes (blue bars) as well as in the control group (green bars). * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ compared with the control group

вышла контроль на 15%, FEV₁ на 16%, MVV достигала 178 л/мин, что было выше на 13% и 22% по сравнению с результатами силовой группы и контролем соответственно.

Менее выраженный прирост показателей функции внешнего дыхания отмечен в группе спортсменов, тренировка которых направлена на развитие силы.

На рисунках 2 и 3 представлены корреляционные зависимости между величиной максимального инспираторного и экспираторного

ротового давления и значениями максимальной произвольной вентиляции легких.

Результаты показали тесную корреляционную зависимость этих показателей как в контрольной группе ($r = 0,64$ и $r = 0,6$) для MIP и MEP соответственно ($p < 0,01$), так и в группе спортсменов-силовиков ($r = 0,57$ и $r = 0,58$ ($p < 0,01$)), однако в группе представителей аэробных видов спорта эта зависимость была незначительной и недостоверной.

Табл. 2. Максимальное инспираторное и экспираторное давление и динамические показатели функции внешнего дыхания спортсменов и контрольной группы испытуемых

Table 2. Lung function variables in power and endurance athletes and the control group

Показатели	Контроль (n = 20)	Спортсмены	
		тренирующие выносливость (n = 22)	тренирующие силу (n = 24)
FVC, л	4,8 ± 0,17 (3,73–5,7)	5,53 ± 0,15* (4,76–7,4)	5,3 ± 0,19 (3,65–6,69)
FEV ₁ , л	4,25 ± 0,17 (2,6–4,88)	4,95 ± 0,16* (4,23–6,31)	4,51 ± 0,15 (3,67–5,55)
PIF, л/с	6,63 ± 0,37 (3,74–9,03)	7,2 ± 0,37* (5,97–10,14)	6,77 ± 0,27 (4,25–8,67)
PEF, л/с	8,2 ± 0,40 (6,09–11,3)	9,2 ± 0,29* (7,85–11,29)	8,42 ± 0,26 (6,84–11,44)
MVV, л/мин	145,76 ± 5,95 (97–171)	178,4 ± 4,65** (145–225)	157,86 ± 6,22* (119–187)

Данные представлены в виде «среднее ± SE», в скобках указан разброс данных в группе обследуемых. FVC — форсированная жизненная емкость легких; FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; PIF — пиковая скорость выдоха; PEF — пиковая скорость вдоха; MVV — максимальная произвольная вентиляция легких. * p < 0,05; ** p < 0,01 относительно контроля.

The data is given as “an average ± SE”. The variation of data in the experimental group is indicated in brackets. FVC — forced vital capacity; FEV₁ — forced expiratory volume per second; PIF — peak inspiratory flow; PEF — peak expiratory flow; MVV — maximal voluntary ventilation. * p < 0.05; ** p < 0.01 against the control group.

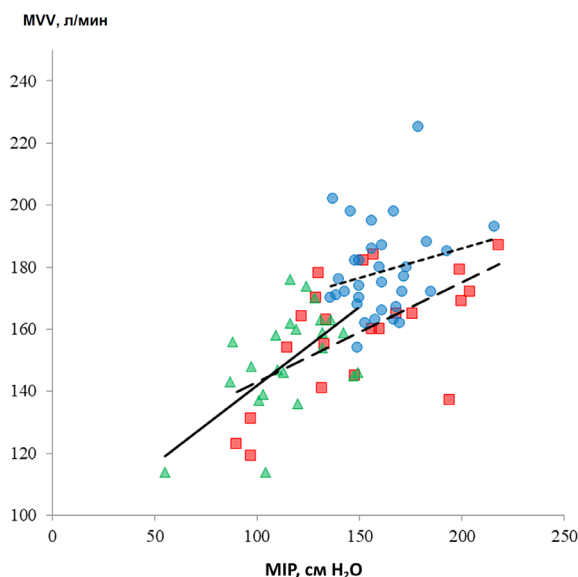


Рис. 2. Корреляционная зависимость между максимальным инспираторным давлением (MIP) и максимальной произвольной вентиляцией легких (MVV) у спортсменов, занимающихся силовыми и аэробными видами спорта, и контрольной группы. Условные обозначения: зеленые треугольники и сплошная линия тренда — контроль; красные квадраты и пунктирная линия тренда — спортсмены, тренирующие силу; синие кружки и штриховая линия тренда — спортсмены, тренирующие выносливость

Fig. 2. Correlation between the maximum inspiratory pressure (MIP) and the maximum voluntary ventilation (MVV) in power athletes, endurance athletes and the control group. Symbols: green triangles and a solid trend line — control group; red squares and a dotted trend line — power athletes; blue circles and a dashed trend line — endurance athletes

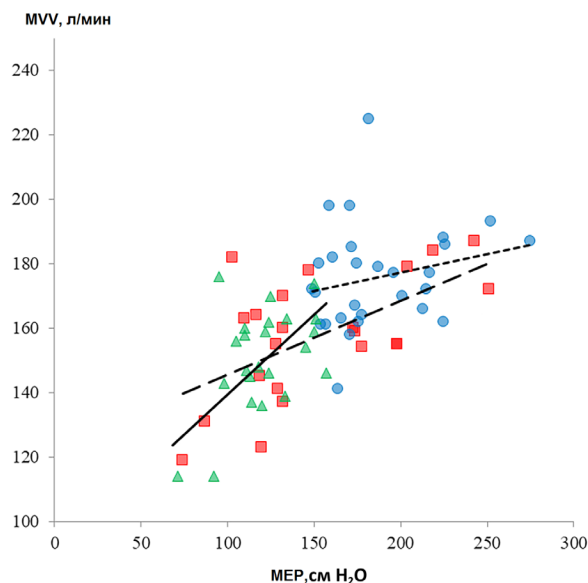


Рис. 3. Корреляционная зависимость между максимальным экспираторным давлением (MEP) и максимальной произвольной вентиляцией легких (MVV) у спортсменов, занимающихся силовыми и аэробными видами спорта, и контрольной группы. Условные обозначения: зеленые треугольники и сплошная линия тренда — контроль; красные квадраты и пунктирная линия тренда — спортсмены, тренирующие силу; синие кружки и штриховая линия тренда — спортсмены, тренирующие выносливость

Fig. 3. Correlation between the maximum expiratory pressure (MEP) and the maximum voluntary ventilation (MVV) in power athletes, endurance athletes and the control group. Symbols: green triangles and a solid trend line — control group; red squares and a dotted trend line — power athletes; blue circles and a dashed trend line — endurance athletes

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее высокие значения показателей функции внешнего дыхания наблюдаются у спортсменов, в тренировке которых преобладают интенсивные аэробные нагрузки. Сходные данные были получены при обследовании спортсменов, занимающихся плаванием (Lazovic-Popovic et al. 2016; Sable et al. 2012), конькобежным спортом и лыжными гонками (Chernyak et al. 2019), футболом (Ozmen et al. 2017), греблей (Klusiewicz et al. 2008). Было показано, что значения FEV_1 на 20% выше у спортсменов высокого уровня по сравнению с данными общей популяции (Cheng et al. 2003). В нашем исследовании эта разница составила 15%. Разница в достигнутых значениях МВЛ составила 23% между спортсменами, тренирующими выносливость, и контрольной группой. Такие адаптивные изменения могут быть связаны с повышением эластичности легких, увеличением объема наполнения альвеол воздухом, снижением сопротивления воздухоносных путей вследствие регулярных и продолжительных аэробных нагрузок (Durmic et al. 2017). Более того, аэробные физические нагрузки также

повышают силу сокращений дыхательных мышц, которая хорошо поддается тренировке «рабочим гиперпноэ» (HajGhanbari et al. 2013), а это определенно способствует улучшению динамических показателей функции внешнего дыхания, особенно максимальной произвольной вентиляции легких. Значительное превышение величин MVV в группе спортсменов аэробных видов спорта по сравнению с группой силовых и контролем может быть обусловлено как большими легочными объемами, так и высоким уровнем тренированности и выносливости дыхательной мускулатуры. Вероятно, что высокоинтенсивные аэробные нагрузки приводят к значительному повышению силы дыхательных мышц и могут вносить вклад в достижение определенных функциональных пределов. Слабая корреляция между значениями максимальной силы респираторной мускулатуры и максимальной вентиляции легких позволяет предположить, что функциональные ресурсы спортсменов аэробных видов спорта высокой квалификации близки к их потенциальным предельным возможностям. Поэтому дополнительная специальная тренировка дыхательной мускулатуры не будет способствовать значимому повышению их силы.

В то же время у спортсменов, тренирующих силу, динамические показатели функции внешнего дыхания были незначительно выше по сравнению с данными общей популяции мужчин соответствующего возраста ($p > 0,05$). Аналогичные результаты были получены в работе Т. Дармич (Durmic et al. 2017). Кроме того, в недавно опубликованной работе Д. А. Хэкетта также обнаружено, что значения показателей функции внешнего дыхания ниже у спортсменов, тренирующих силу, чем у тренирующих выносливость (Hackett 2020). Среднее значение максимальной силы дыхательных мышц в группе спортсменов-силовиков в нашем исследовании достоверно превышало значения контрольной группы, но было ниже, чем у представителей аэробных видов спорта. Специфика тренировки спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта, направлена на развитие мышечной силы и не оказывает столь выраженного эффекта на адаптивные изменения в системе внешнего дыхания.

При анализе корреляционной зависимости между силой дыхательных мышц и MVV нами была продемонстрирована тесная достоверная связь именно в контрольной группе испытуемых и группе спортсменов силовых видов (рис. 1, 2). Эти данные позволяют предположить, что у спортсменов-силовиков, как и у контрольной группы испытуемых, сохраняются потенциальные резервные возможности для повышения как силы дыхательной мускулатуры, так и для улучшения динамических показателей функции внешнего дыхания. Дополнительная специальная тренировка дыхательной мускулатуры будет наиболее эффективна и полезна для спортсме-

нов — представителей силовых видов для повышения ее силы и выносливости. А улучшение функции дыхательных мышц, в свою очередь, будет способствовать повышению общей выносливости и максимальной работоспособности спортсмена, обеспечивая замедление развития их утомления и проявления метаболического рефлекса при выполнении интенсивных и длительных мышечных нагрузок.

Заключение

На основании результатов исследования и литературных данных можно заключить, что аэробные и силовые тренировки вызывают различные адаптивные изменения в системе внешнего дыхания. Адаптация системы дыхания к физическим нагрузкам зависит от специфики спортивной тренировки. Спортсмены, тренирующие выносливость, имеют более высокие значения силы дыхательных мышц и динамических показателей функции внешнего дыхания по сравнению с представителями силовых видов спорта и общей популяцией. В этой группе спортсменов не выявлена корреляционная зависимость между силой дыхательных мышц и максимальной произвольной вентиляцией легких, в отличие от спортсменов, тренирующих силу, и нетренированных представителей общей популяции. В связи с этим эффективность специфической тренировки дыхательных мышц будет выше у спортсменов, тренирующих силу, спортсменов с низкими значениями MIP и MEP, а также у здоровых физически активных людей по сравнению с атлетами, в тренировке которых преобладают интенсивные аэробные нагрузки.

References

- Amann, M. (2012) Pulmonary system limitations to endurance exercise performance in humans. *Experimental Physiology*, vol. 97, no. 3, pp. 311–318. <https://www.doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058800> (In English)
- American Thoracic Society / European Respiratory Society. (2002) ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, vol. 166, no. 4, pp. 518–624. <https://www.doi.org/10.1164/rccm.166.4.518> (In English)
- Cheng, Y. J., Macera, C. A., Addy, C. L. et al. (2003) Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *British Journal Sports Medicine*, vol. 37, no. 6, pp. 521–528. <https://www.doi.org/10.1136/bjism.37.6.521> (In English)
- Chernyak, A. V., Neklyudova, G. V., Naumenko, Zh. K., Pashkova, T. L. (2019) Funktsiya vneshnego dykhaniya u sportmenov, zanimayushikhsya lyzhnymi gonkami i kon'kobezhnym sportom [Lung function in athletes involved in skiing and speed skating]. *Pul'monologiya — Russian Pulmonology*, vol. 29, no. 1, pp. 62–69. <https://www.doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-62-69> (In Russian)
- Durmic, T., Lazovic Popovic, B., Zlatkovic Svenda, M. et al. (2017) The training type influence on male elite athletes' ventilatory function. *British Medical Journal Open Sport & Exercise Medicine*, vol. 3, no. 1, article e000240. <https://www.doi.org/10.1136/bmjsem-2017-000240> (In English)
- Hackett, D. A. (2020) Lung function and respiratory muscle adaptations of endurance- and strength-trained males. *Sports*, vol. 8, no. 12, article 160. (In English)

- HajGhanbari, B., Yamabayashi, C., Buna, T. R. et al. (2013) Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: A systematic review with meta-analyses. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, vol. 27, no. 6, pp. 1643–1663. <https://www.doi.org/10.1519/JSC.0b013e318269f73f> (In English)
- Janssens, L., Brumagne, S., McConnell, A. K. et al. (2013) The assessment of inspiratory muscle fatigue in healthy individuals: A systematic review. *Respiratory Medicine*, vol. 107, no. 3, pp. 331–346. <https://www.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.019> (In English)
- Klusiewicz, K. (2008) Characteristics of the inspiratory muscle strength in the well-trained male and female athletes. *Biology of Sport*, vol. 25, no. 1, pp. 13–22. (In English)
- Lazovic-Popovic, B., Zlatkovic-Svenda, M., Durmic, T. et al. (2016) Superior lung capacity in swimmers: Some questions, more answers! *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol. 22, no. 3, pp. 151–156. <https://www.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.11.003> (In English)
- McKenzie, D. C. (2012) Respiratory physiology: Adaptations to high-level exercise. *British Journal of Sports Medicine*, vol. 46, no. 6, pp. 381–384. <https://www.doi.org/10.1136/bjsports-2011-090824> (In English)
- Miller, M. R., Crapo, R., Hankinson, J. et al. (2005) General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal*, vol. 26, no. 1, pp. 153–161. <https://www.doi.org/10.1183/09031936.05.00034505> (In English)
- Ozmen, T., Gunes, G. Y., Ucar, I. et al. (2017) Effect of respiratory muscle training on pulmonary function and aerobic endurance in soccer players. *Journal of Sport Medicine and Physical Fitness*, vol. 57, no. 5, pp. 507–513. <https://www.doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06283-6> (In English)
- Romer, L. M., Dempsey, J. A. (2006) Legs play out for the cost of breathing! *Physiology News Magazine*, vol. 65, pp. 25–29. <https://www.doi.org/10.36866/pn.65.25> (In English)
- Romer, L. M., Polkey, M. I. (2008) Exercise-induced respiratory muscle fatigue: Implications for performance. *Journal of Applied Physiology*, vol. 104, no. 3, pp. 879–888. <https://www.doi.org/10.1152/jappphysiol.01157.2007> (In English)
- Sable, M., Vaidya, S. M., Sable, S. S. (2012) Comparative study of lung functions in swimmers and runners. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 56, no. 1, pp. 100–104. PMID: 23029972. (In English)
- Segizbaeva, M. O., Aleksandrova, N. P. (2019) Assessment of the functional state of respiratory muscles: Methodological aspects and data interpretation. *Human Physiology*, vol. 45, no. 2, pp. 213–224. <https://doi.org/10.1134/S0362119719010110> (In English)
- Segizbaeva, M. O., Donina, Zh. A., Timofeev, N. N. et al. (2013) EMG Analysis of human inspiratory muscle resistance to fatigue during exercise. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 788, pp. 197–205. https://www.doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_29 (In English)
- Troosters, T., Gosselink, R., Decramer, M. (2005) Respiratory muscle assessment. In: R. Gosselink, H. Stam (eds.). *Lung function testing. Vol. 31*. Sheffield: European Respiratory Society Journals Ltd, pp. 57–71. (In English)
- Wells, G. D., Norris, S. R. (2009) Assessment of physiological capacities of elite athletes & respiratory limitations to exercise performance. *Pediatric Respiratory Reviews*, vol. 10, no. 3, pp. 91–98. <https://www.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.04.002> (In English)
- Wüthrich, T. U., Notter, D. A., Spengler, C. M. (2013) Effect of inspiratory muscle fatigue on exercise performance taking into account the fatigue-induced excess respiratory drive. *Experimental Physiology*, vol. 98, no. 12, pp. 1705–1717. <https://www.doi.org/10.1113/expphysiol.2013.073635> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.7:519.6

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-173-180>

Количественные параметры variability сердечного ритма во время дыхательных проб

В. О. Самойлов¹, Е. М. Лесова^{✉1}, В. П. Катунцев², С. В. Божокин³

¹ Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова, Министерство обороны Российской Федерации, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Россия, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

Сведения об авторах

Владимир Олегович Самойлов,
SPIN-код: 9326-0532,
ORCID: 0000-0003-4140-2957,
e-mail: bigday50@mail.ru

Елена Михайловна Лесова,
SPIN-код: 5804-5246,
e-mail: lena_lesova@mail.ru

Владимир Петрович Катунцев,
SPIN-код: 8594-2080,
ORCID: 0000-0003-3844-7492,
e-mail: vpkat@yandex.ru

Сергей Валентинович Божокин,
SPIN-код: 8501-7906,
ORCID: 0000-0001-5653-6574,
e-mail: bsvjob@mail.ru

Для цитирования:

Самойлов, В. О., Лесова, Е. М., Катунцев, В. П., Божокин, С. В. (2021) Количественные параметры variability сердечного ритма во время дыхательных проб.

Интегративная физиология, т. 2, № 2, с. 173–180.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-173-180>

Получена 14 февраля 2021; прошла рецензирование 22 апреля 2021; принята 22 апреля 2021.

Финансирование: Исследование осуществлено в рамках Государственного задания фундаментальных исследований (код темы FSEG-2020-0024) Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

Права: © Авторы (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Предложен метод изучения нестационарной ритмограммы сердца, основанный на вейвлет-анализе частотно-модулированного сигнала. Пики кардиограммы в точности совпадают с моментами истинных сокращений сердца. В качестве примера рассмотрена проба с управляемым дыханием, которая состояла из трех этапов: этапа покоя (А), этапа ритмизированного дыхания с заданной частотой (В) и этапа релаксации (С). Продолжительности этапов А, В и С равнялись 15, 5 и 20 минут. Этап ритмизированного дыхания В представлял собой последовательность вдохов и выдохов, каждый из которых имел длительность 5 секунд. Дыхательные пробы были выполнены для 27 практически здоровых испытуемых в возрасте 18–22 лет. Количественные параметры, разрабатываемые в статье, представляют собой отношения спектральных интегралов частотно-модулированного сигнала ритмограммы сердца. Спектральные интегралы вычислены для диапазонов сверхнизких, низких и высоких частот на этапах А, В, С. Произведена классификация испытуемых по степени воздействия дыхательной пробы на организм. Предлагаемый метод может найти применение при анализе переходных этапов ритмограммы для всех функциональных проб.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, проба с управляемым дыханием, ритмограмма, нестационарный процесс, вейвлет-анализ.

Quantitative parameters of heart rate variability during respiratory tests

V. O. Samoilov¹, E. M. Lesova^{✉1}, V. P. Katuntsev², S. V. Bozhokin³

¹ Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence, 6 Academician Lebedev Str., Saint Petersburg 194044, Russia

² Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshal Novikov Str., Moscow 123098, Russia

³ Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29 Polytechnicheskaya Str., Saint Petersburg 195251, Russia

Authors

Vladimir O. Samoilov,
SPIN: 9326-0532,
ORCID: 0000-0003-4140-2957,
e-mail: bigday50@mail.ru

Elena M. Lesova,
SPIN: 5804-5246,
e-mail: lena_lesova@mail.ru

Vladimir P. Katuntsev,
SPIN: 8594-2080,
ORCID: 0000-0003-3844-7492,
e-mail: ypkat@yandex.ru

Sergey V. Bozhokin,
SPIN: 8501-7906,
ORCID: 0000-0001-5653-6574,
e-mail: bsvjob@mail.ru

For citation:

Samoilov, V. O., Lesova, E. M., Katuntsev, V. P., Bozhokin, S. V. (2021) Quantitative parameters of heart rate variability during respiratory tests. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 173–180. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-173-180>

Received 14 February 2021;
reviewed 22 April 2021;
accepted 22 April 2021.

Funding: The study is part of the State-Commissioned Assignment for Basic Research (topic No. FSEG-2020-0024) of Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University.

Copyright: © The Authors (2021).
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 authors proposes a method to study the non-stationary heart rhythmogram based on the wavelet analysis of a frequency-modulated signal. The peaks of the cardiogram coincide with heart contractions. The study included a test with controlled breathing, which consisted of three stages: a resting stage (A), a rhythmic breathing stage with a given frequency (B), and a relaxation stage (C). The duration of stages A, B and C were 15, 5 and 20 minutes, respectively. The rhythmic breathing stage B consisted of an inhalation/exhalation sequence, each lasting 5 seconds. Breathing tests were performed on 27 apparently healthy subjects aged 18–22. The quantitative parameters discussed in the article are the ratios of the spectral integrals of the frequency modulated signal of the heart rhythm. Spectral integrals were calculated for the ultra-low, low and high frequency ranges at stages A, B, and C. The subjects were classified according to their response to the breathing test. The proposed method can be used in the analysis of transient responses of the rhythmogram in all functional tests.

Keywords: heart rate variability, test with controlled breathing, rhythmogram, non-stationary process, wavelet analysis.

Введение

Любые изменения, происходящие во внешней или внутренней среде организма, вызывают функциональные сдвиги в работе систем дыхания и кровообращения. Скорость и характер реагирования этих систем на различные факторы внешней среды свидетельствуют о степени резистентности организма к ним. Для исследования адаптивных возможностей организма все большее значение приобретает

методика variability сердечного ритма (BCP).

BCP, основанная на анализе ритмограммы — последовательности интервалов RR_n между соседними сокращениями сердца n , позволяет оценить работу сердечно-сосудистой системы, а по степени BCP можно судить о воздействии различных экстремальных факторов среды на организм. Однако статистические параметры, описывающие BCP (RRNN, SDNN, RMSSD), а также спектральные и гистограммные методы

изучения кардиоинтервалов могут использоваться только в стационарных ситуациях (Аронов, Лупанов 2003; Баевский и др. 2002). Стационарные случайные процессы обладают тем свойством, что их статистические и спектральные характеристики, определенные для достаточно большого интервала времени T , не изменяются. Стационарность процесса можно оценить, если взять любой другой интервал времени T , смещенный относительно первого на произвольный отрезок времени, и сравнить все параметры такого процесса.

Кроме того, сердечный ритм, представляющий собой результат активности атипичных кардиомиоцитов синоаурикулярного узла, определяется влиянием вегетативной нервной системы, которая состоит из двух отделов: симпатическая нервная система учащает и усиливает деятельность сердца, парасимпатическая нервная система (ПНС) действует в противоположном направлении (Рунова и др. 2013; Флейшман и др. 2014). При дыхательной аритмии сердечные сокращения во время вдоха становятся более частыми, а при выдохе — урежаются. Это объясняется тем, что на вдохе активность блуждающего нерва, принадлежащего ПНС, уменьшается, а при выдохе активность блуждающего нерва, наоборот, повышается (Гайтон 2008).

Для оценки реактивности ПНС применяется функциональная проба с глубоким, управляемым дыханием (УД), во время которой непрерывно записывается кардиограмма. Испытуемый, находящийся в горизонтальном положении, по команде оператора начинает дышать глубоко и регулярно с некоторой постоянной частотой в течение нескольких минут (Покровский 2010). Поскольку комплекс ядер блуждающего нерва непосредственно связан с дорсальной и вентральной группами респираторных нейронов дыхательного центра, метрономизация частоты дыхания изменяет активность блуждающего нерва так, что сердечный ритм будет меняться в соответствии с частотой дыхания. Степень зависимости сердечного ритма от ритма дыхания может свидетельствовать об устойчивости организма к экстремальным факторам внешней среды (Покровский 2010; Трубочев и др. 2015).

Таким образом, оценка сердечно-дыхательного синхронизма может служить безопасным неинвазивным способом оценки адаптивных реакций организма человека.

Целью данной статьи является разработка новых параметров нестационарной variability ритма сердца (НВСП). В настоящей работе использована новая модель нестационарной НВСП-ритмограммы как частотно-модулирован-

ного сигнала, которая исследована с помощью повторного непрерывного вейвлет-преобразования DCWT (Double Continuous Wavelet Transform).

Методы исследования

Обязательным условием использования спектральных методов Фурье является стационарность временного ряда RR_n интервалов. Это требует исключения из анализа ритмограммы как нестационарных участков, так и экстрасистол. Спектральные методы измерения ВСР, использующие преобразование Фурье в спектральных диапазонах $\mu = (VLF, LF, HF)$, требуют, чтобы неравномерное распределение кардиоинтервалов RR_n переводилось в ряд равноотстоящих по времени t точек $RR_n(t_n)$. Использование метода Фурье требует, чтобы время дискретизации сигнала равнялось $\Delta t = t_{n+1} - t_n = RRNN$, где $RRNN$ — среднее значение RR_n за весь интервал наблюдений T (рис. 1).

Это обстоятельство вносит погрешности в измерения частотных свойств ритмограмм во время многих функциональных проб и требует разработки новых методов анализа нестационарных сигналов. Это становится особенно заметным во время нестационарных функциональных проб, когда статистические и спектральные свойства сигналов ритмограммы изменяются во времени значительным образом. Следует отметить, что в переходных участках ритмограмм, возникающих во время различных функциональных проб (велоэргометрия, бегущая дорожка, дыхательные, фармакологические и психоэмоциональные пробы) содержится наиболее важная информация. Эта информация связана с откликом сердечно-сосудистой системы на внешнее воздействие.

При традиционном использовании метода Фурье последовательность сердечных сокращений $RR_n = (1200, 1400, 800, 600 \text{ мс})$, происходящих в различные моменты времени t_n , где $t_0 = RR_0$, $t_n = t_{n-1} + RR_n$, $n = 1, 2, \dots$ (рис. 1А, 1В), преобразуется в сигнал с изменяющейся амплитудой в равноотстоящих точках. В нашем случае время дискретизации сигнала $\Delta t = RRNN = 1000 \text{ мс}$. Рисунок 1 показывает, что сердечные сокращения, происходящие в неравноотстоящие моменты времени t_n (красные точки на рис. 1С), искусственно заменяются амплитудно-модулированным сигналом (АМС) с равноотстоящими токами, разделенными интервалом $RRNN$.

В качестве примера сигналов нестационарной ритмограммы использовали данные ритмограмм сердца во время дыхательных проб (ДП).

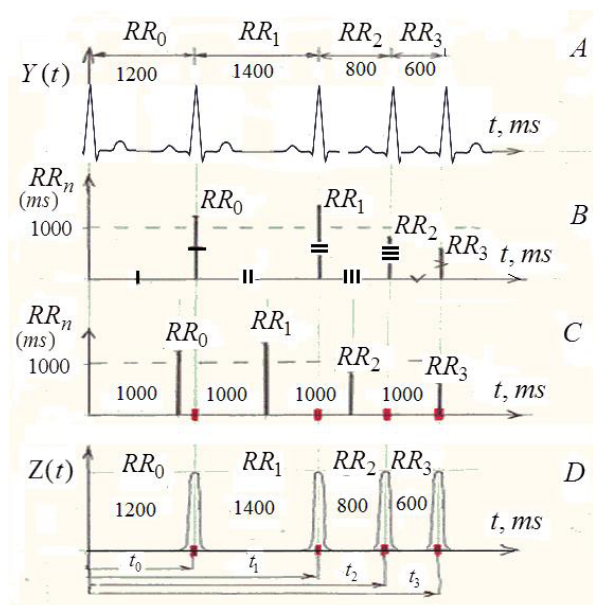


Рис. 1. Преобразование частотно-модулированного сигнала кардиограммы (А) в амплитудно-модулированный сигнал с равноотстоящими точками (С). Модель частотно-модулированного сигнала ритмограммы, разрабатываемая в данной статье (D)

Fig. 1. Conversion of the frequency-modulated signal of the ECG (A) into an amplitude-modulated signal with equally spaced points (C). The model of the frequency-modulated signal of the rhythmogram developed in the study (D)

Выполнена ДП для $K = 27$ практически здоровых молодых мужчин в возрасте 18–22 лет. ДП состоит из трех этапов регистрации НВСП: этап покоя А в горизонтальном положении покоя (длительность примерно 15 мин), этап ритмизированного дыхания В с заданной частотой $f = 0,1$ Hz (длительность примерно 5 мин) и этап релаксации С (длительность примерно 20 мин). Частота команд оператора $f = 0,1$ Hz предполагает ДП, в которой вдох имеет длительность 5 с и выдох также имеет длительность 5 с.

Результаты и обсуждение

Сигнал ритмограммы $Z(t)$, зависящий от непрерывного времени t , в данном исследовании моделируется суперпозицией гауссовских пиков одинаковой амплитуды (рис. 1D). Каждый гауссовский пик соответствует сердечному сокращению и имеет ширину, примерно равную 80 мс. Центры сердечных сокращений разделены промежутками времени RR_n и расположены на существенно неравномерной сетке, характеризующейся моментами времени t_n , где $t_0 = RR_0$, $t_n = t_{n-1} + RR_n$,

$n = 1, 2, 3, \dots, N - 1$. Предлагаемая модель ритмограммы имеет частотную модуляцию, что адекватно описывает изменения частоты сердечного ритма и допускает получение аналитического выражения для непрерывного вейвлетного преобразования $V(v;t)$, где v — частота, t — время (Bozhokin, Suslova 2013; 2014a; 2014b; 2020).

Максимальное значение CWT $V(v;t)$ позволяет рассчитать зависимость локальной частоты $F_{\max}(t)$ в любой момент времени t . Частота $F_{\max}(t)$ лежит в диапазоне $[0,5 \text{ Hz}; 2,5 \text{ Hz}]$. Повторное непрерывное вейвлет-преобразование $V_{\text{DCWT}}(v;t)$ (DCWT) выполняется для сигнала $F_{\max}(t)$. Функция двух переменных $V_{\text{DCWT}}(v;t)$ анализирует как аperiodические, так и колебательные движения локальной частоты $F_{\max}(t)$ относительно тренда. Необходимость применения DCWT диктуется нестационарностью поведения $F_{\max}(t)$. Подобная процедура является модификацией обычного алгоритма вейвлет-преобразования и дает возможность получить дополнительную важную информацию об изменениях частотно-временных характеристик variability сердечного ритма (ВСП) во время переходных процессов для многих функциональных проб.

На стадии покоя А (время окончания этапа $t_A = 870$ с) ритмограмму составляет частотно-модулированный сигнал, который является суперпозицией многих колебаний с различными частотами. Этап В, соответствующий глубокому дыханию $t_A < t < t_B$, где $t_B = 1270$ с, характеризуется доминирующей частотой $f = 0,1$ Hz (6 циклов дыхания в минуту), связанной с колебаниями величины $F_{\max}(t)$ со временем. Такие колебания $F_{\max}(t)$ обусловлены заданным ритмом дыхания, сформированным командами оператора с частотой f . Этап релаксации С начинается прекращением команд оператора в момент времени $t_B = 1270$ с и завершается в момент времени $t_C = 2250$ с.

Анализ ритмограммы испытуемого с сильным воздействием дыхательной пробы (рис. 2) показывает существенную перестройку ритма во время этапа В. Преимущественной частотой колебания ритма сердца на этапе В является вынужденная частота $f = 0,1$ Hz.

Величина $V_{\text{DCWT}}(v, t)$ демонстрирует резкое увеличение своей амплитуды на этапе В $t = [870; 1270 \text{ с}]$, когда наблюдается глубокое дыхание. На рисунке 3 изображена псевдографика $|V_{\text{DCWT}}(v;t)|$, причем палитра $|V_{\text{DCWT}}(v;t)|$ изменяется от своего минимального значения, равного нулю, до своего максимального значения $|V_{\text{DCWT}}(\text{max})| \approx 0,11$. Такая палитра состоит из 10 цветов от черного до белого. Резкий максимум

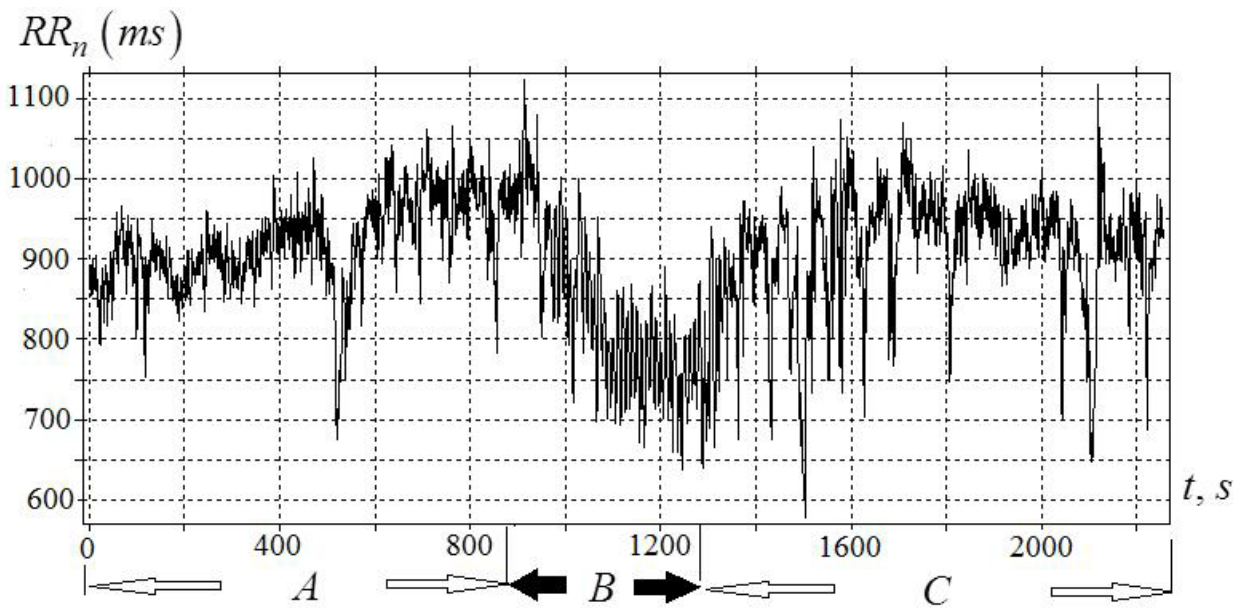


Рис. 2. Ритмограмма испытуемого $RR_n(t)$ с сильным воздействием дыхательной пробы на сердечный ритм. Этап дыхательной пробы В отмечен черными стрелками

Fig. 2. Rhythmogram of the subject $RR_n(t)$ with a strong effect of the respiratory test on the heart rate. The breath test phase B is denoted by black arrows

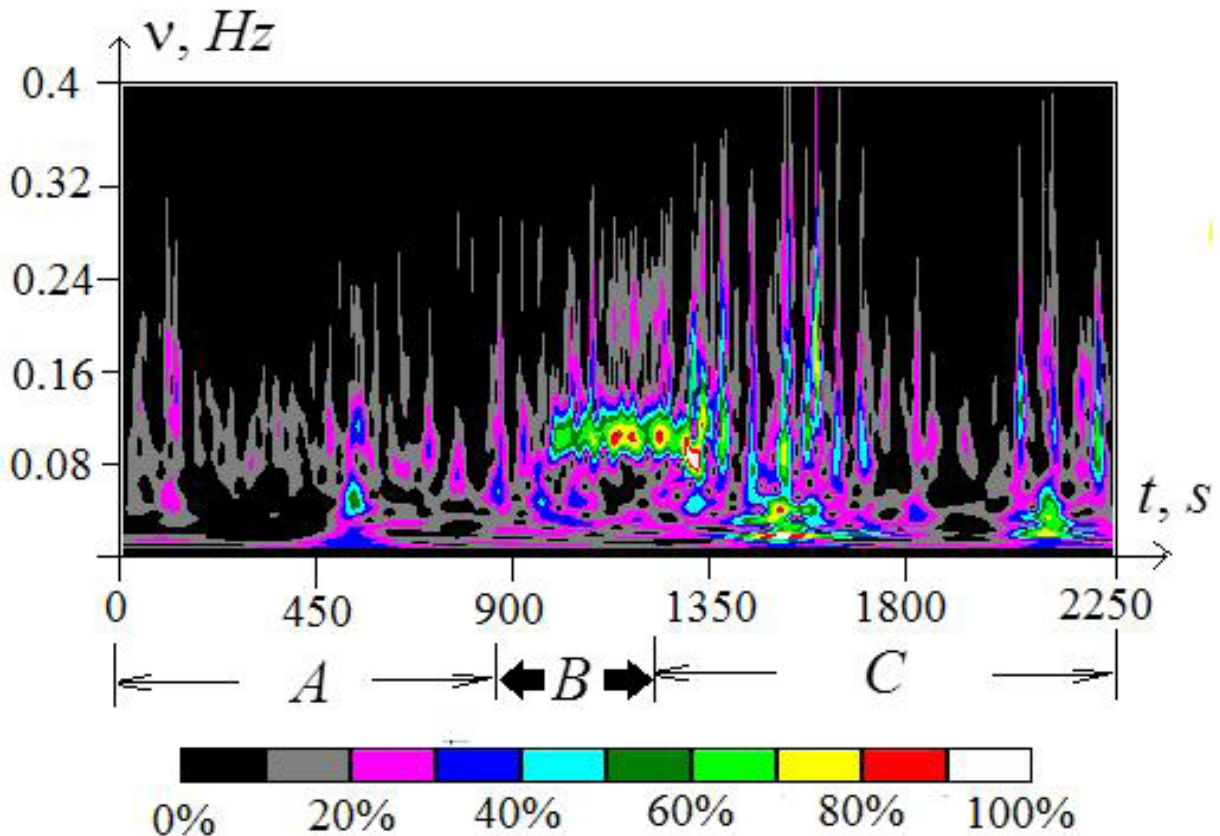


Рис. 3. Псевдографика $|V_{DCWT}(v;t)|$ в зависимости от времени t (горизонтальная ось) и частоты v (вертикальная ось)

Fig. 3. Pseudographics $|V_{DCWT}(v;t)|$ versus time t (horizontal axis) and frequency v (vertical axis)

величины $|V_{\text{DCWT}}(v;t)|$ в диапазоне частот $v = [0,04; 0,15 \text{ Hz}]$ наблюдается на этапе В: $t_A < t < t_B$, где $t_A = 870 \text{ c}$, $t_B = 1270 \text{ c}$ в диапазоне низких частот $LF = [0,04; 0,15 \text{ Hz}]$. Этот эффект связан с синхронизацией колебаний ритма сердца и ритма навязываемого дыхания с частотой $f = 0,1 \text{ Hz}$.

На рисунке 4 продемонстрирована зависимость спектрального интеграла $E_{LF}(t)$ от времени t . Спектральный интеграл представляет собой интеграл от локальной плотности спектра, зависящей от времени и частоты, проинтегрированный для конкретного диапазона частот $LF = [0,04; 0,15 \text{ Hz}]$. Спектральный интеграл $E_{LF}(t)$ в диапазоне частот также резко увеличивается на этапе В. Детали вычисления $V(v;t)$, $F_{\text{max}}(t)$, $V_{\text{DCWT}}(v;t)$ и $E_{LF}(t)$ подробно изложены в работах (Божокин, Суворов 2008; Bozhokin, Suslova 2013; 2014a; 2014b; 2020).

Последний этап работы представляет собой классификацию всех $K = 27$ испытуемых по степени воздействия навязываемого дыхания на сердечный ритм. Классификация производилась по двум параметрам. Первый параметр представлял собой отношение средних спектральных интегралов на этапе В и на этапе А: $D_{LF}(B/A) = \langle E_{LF}(B) \rangle / \langle E_{LF}(A) \rangle$. Второй параметр, по которому производилась классификация, — это отношения средних спектральных интегралов в двух диапазонах $LF = [0,04; 0,15 \text{ Hz}]$ и $HF = [0,15; 0,4 \text{ Hz}]$ для двух этапов В и А. Вторым параметром классификации равен $D_{LF/HF}(B/A) = \langle E_{LF}(B) \rangle \langle E_{HF}(A) \rangle / (\langle E_{HF}(B) \rangle \langle E_{LF}(A) \rangle)$. Первым

этапом классификации является вычисление средних $\langle\langle D_{LF}(B/A) \rangle\rangle$ и $\langle\langle D_{LF/HF}(B/A) \rangle\rangle$, причем усреднение, обозначаемое двумя косыми чертами, производится по всем испытуемым $i = 1, 2, \dots, K$, где $K = 27$. Вторым этапом $D_{LF}(B/A)$ классификации является вычисление величины X_i , которое представляет собой отношение $D_{LF}^i(B/A)$ для i испытуемого к среднему значению по всем испытуемым $\langle\langle D_{LF}(B/A) \rangle\rangle$. Аналогично определяется величина $Y_i = D_{LF/HF}^i(B/A) / \langle\langle D_{LF/HF}(B/A) \rangle\rangle$. Для решения задачи классификации строится диаграмма рассеяния точек на плоскости $(X_i; Y_i)$.

Заключение

Рассмотрен частотно модулированный сигнал (ЧМС) ритмограммы, который представляет собой совокупность одинаковых гауссовских пиков. Центры гауссовских пиков локализованы в истинные моменты времени сокращений сердца t_n , где $t_0 = RR_0$, $t_n = t_{n-1} + RR_n$, $n = 1, 2, \dots$. С использованием двойного вейвлетного преобразования (DCWT) найдена зависимость максимальной частоты от времени $F_{\text{max}}(t)$. Преимуществом метода, предлагаемого в статье, является возможность изучения динамики нарастания и спадания спектральных компонент $m = \{ULF, VLF, LF, HF\}$. Это позволяет исследователям вычислить продолжительность переходных периодов, изучая поведение спектральных интегралов $E_m(t)$ во время многих функциональных проб. Проведена классификация

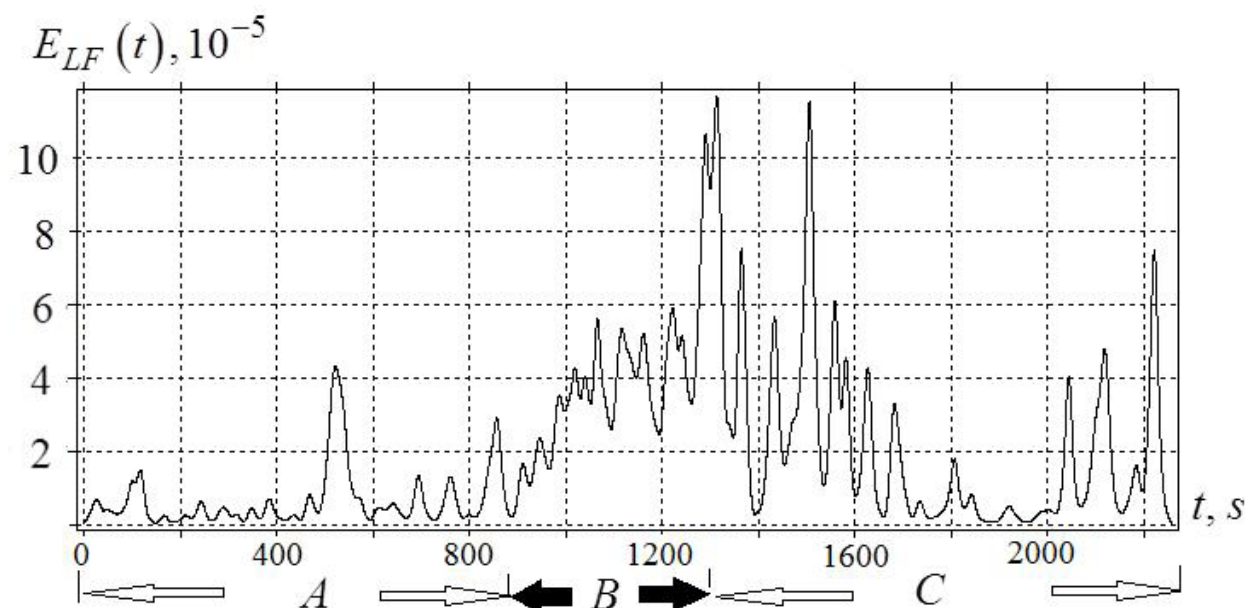


Рис. 4. Зависимость спектрального интеграла $E_{LF}(t)$ от времени t

Fig. 4. Dependence of the spectral integral $E_{LF}(t)$ on time t

$K = 27$ практически здоровых молодых людей и предложены количественные параметры X_i и Y_i , которые характеризуют степень воздействия дыхательной пробы на организм человека. Если для i испытуемого выполняется условие $X_i^2 + Y_i^2 < 1$, то это означает, что дыхательная проба оказывает слабое воздействие. Такому критерию удовлетворили 13 испытуемых. Критерий $X_i^2 + Y_i^2 \geq 1$ означает сильное воздействие дыхательной пробы. Относительно средних значений $X = 1$ и $Y = 1$ максимальные значения параметров равны $X_{max} \approx 4,7$ и $Y_{max} \approx 3$.

Представленный алгоритм обработки нестационарной ритмограммы (DCWT) позволяет получать набор количественных параметров, связанных с различными нарушениями ритма сердца во время функциональных проб, в том числе длительности переходных процессов перестройки ритма сердца. Вычисление данных

характеристик ритма во время функциональных проб дает возможность: на ранних стадиях выявлять заболевания, проявляющиеся в нарушениях ритма; тестировать адаптивные возможности человека, что является важной задачей профессиональной подготовки во многих сферах деятельности; изучать динамику взаимодействия между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (ANS); анализировать ритмограмму во время сеанса биологической обратной связи.

Разработанные новые количественные параметры ЧМС НВСП могут быть применены для анализа переходных эффектов во многих функциональных пробах, при анализе различных аритмий сердца, а также при изучении биологической обратной связи, позволяющей изменять ритм работы сердца.

Литература

- Аронов, Д. М., Лупанов, В. П. (2003) *Функциональные пробы в кардиологии*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 296 с.
- Баевский, Р. М., Иванов, Г. Г., Чирейкин, А. В. и др. (2002) Анализ variability сердечного ритма при использовании различных кардиологических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*, № 24, с. 65–87.
- Божокин, С. В., Суворов, Н. Б. (2008) Вейвлет-анализ переходных процессов электроэнцефалограммы при фотостимуляции. *Биомедицинская радиоэлектроника*, № 3, с. 21–26.
- Гайтон, А. К. (2008) *Минутный объем сердца и его регуляция*. М.: Логосфера, 1256 с.
- Покровский, В. М. (2010) *Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма*. Краснодар: Кубань-Книга, 244 с.
- Рунова, Е. В., Григорьева, В. Н., Бахчина, А. В. и др. (2013) Вегетативные корреляты произвольных отображений эмоционального стресса. *Современные технологии в медицине*, т. 5, № 4, с. 69–77.
- Рябыкина, Г. В., Соболев, А. В. (2009) *Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца*. М.: Медпрактика-М., 222 с.
- Трубачев, В. В., Горбунов, А. В., Трубачева, В. С. и др. (2015) Анализ респираторно-сердечного взаимодействия у спортсменов и неспортсменов при навязанной частоте дыхания. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 101, № 2, с. 238–248.
- Флейшман, А. Н., Кораблина, Т. В., Петровский, С. А., Мартынов, И. Д. (2014) Сложная структура и нелинейное поведение VLF variability ритма сердца: модели анализа и практического приложения. *Известия высших учебных заведений. Прикладная и нелинейная динамика*, т. 22, № 1, с. 55–70. <https://www.doi.org/10.18500/0869-6632-2014-22-1-55-70>
- Bozhokin, S. V., Lesova, E. M., Samoilov, V. O., Barantsev, K. A. (2020) Nonstationary heart rate variability during the head-down tilt test. *Biophysics*, vol. 65, no. 1, pp. 153–160. <https://www.doi.org/10.1134/S0006350920010029>
- Bozhokin, S. V., Suslova, I. M. (2013) Double wavelet transform of frequency-modulated nonstationary signal. *Technical Physics*, vol. 58, no. 12, pp. 1730–1736. <https://www.doi.org/10.1134/S1063784213120074>
- Bozhokin, S. V., Suslova, I. B. (2014a) Analysis of non-stationary HRV as a frequency modulated signal by double continuous wavelet transformation method. *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 10, pp. 34–40. <https://www.doi.org/10.1016/j.bspc.2013.12.006>
- Bozhokin, S. V., Suslova, I. B. (2014b) Wavelet analysis of non-stationary signals in medical cyber-physical systems (MCPS). In: *Internet of things, smart spaces, and next generation networks and systems. 14th International Conference, NEW2AN 2014 and 7th Conference, ruSMART 2014, St. Petersburg, Russia, August 27–29, 2014. Proceedings*. Cham: Springer Publ., pp. 467–480. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10353-2_42
- Pokrovskii, V. M., Polischuk, L. V. (2012) On the conscious control of the human heart. *Journal of Integrative Neuroscience*, vol. 11, no. 2, pp. 213–223. <https://www.doi.org/10.1142/S0219635212500161>
- Prinsloo, G. E., Derman, W. E., Lambert, M. I., Rauch, H. L. R. (2013) The effect of a single session of short duration biofeedback-induced deep breathing on measures of heart rate variability during laboratory-induced cognitive stress: A pilot study. *Applied Psychophysiological Biofeedback*, vol. 38, no. 2, pp. 81–90. <https://www.doi.org/10.1007/s10484-013-9210-0>

References

- Aronov, D. M., Lupanov, V. P. (2003) *Funktsional'nye proby v kardiologii [Functional tests in cardiology]*. Moscow: MEDpress-Inform Publ., 296 p. (In Russian)
- Baevskii, R. M., Ivanov, G. G., Chireikin, L. V. et al. (2002) Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh kardiologicheskikh system (metodicheskie rekomendatsii) [Analysis of heart rate variability using different cardiologicheskikh systems: Methodological recommendations]. *Vestnik aritmologii — Journal of Arrhythmology*, no. 24, pp. 65–87. (In Russian)
- Bozhokin, S. V., Lesova, E. M., Samoilo, V. O., Barantsev, K. A. (2020) Nonstationary heart rate variability during the head-down tilt test. *Biophysics*, vol. 65, no. 1, pp. 153–160. <https://www.doi.org/10.1134/S0006350920010029> (In English)
- Bozhokin, S. V., Suslova, I. M. (2013) Double wavelet transform of frequency-modulated nonstationary signal. *Technical Physics*, vol. 58, no. 12, pp. 1730–1736. <https://www.doi.org/10.1134/S1063784213120074> (In English)
- Bozhokin, S. V., Suslova, I. B. (2014a) Analysis of non-stationary HRV as a frequency modulated signal by double continuous wavelet transformation method. *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 10, pp. 34–40. <https://www.doi.org/10.1016/j.bspc.2013.12.006> (In English)
- Bozhokin, S. V., Suslova, I. B. (2014b) Wavelet analysis of non-stationary signals in medical cyber-physical systems (MCPS). In: *Internet of things, smart spaces, and next generation networks and systems. 14th International Conference, NEW2AN 2014 and 7th Conference, ruSMART 2014, St. Petersburg, Russia, August 27–29, 2014. Proceedings*. Cham: Springer Publ., pp. 467–480. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10353-2_42 (In English)
- Bozhokin, S. V., Suvorov, N. B. (2008) Veyvlet-analiz perekhodnykh protsessov elektroentsefalogrammy pri fotostimulyatsii [Wavelet analysis of transients of an electroencephalogram at photostimulation]. *Biomeditsinskaya radioelektronika — Biomedical Radioelektronika*, no. 3, pp. 21–26. (In Russian)
- Fleishman, A. N., Korablina, T. V., Petrovskij, S. A., Martynov, I. D. (2014) Slozhnaya struktura i nelinejnoe povedenie VLF variabel'nosti ritma serdtsa: modeli analiza i prakticheskogo prilozheniya [Complex structure and nonlinear behavior of very low frequency of heart rate variability: Model of analysis, and practical applications]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Prikladnaya i nelineinaya dinamika — Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, vol. 22, no. 1, pp. 55–70. <https://www.doi.org/10.18500/0869-6632-2014-22-1-55-70> (In Russian)
- Gajton, A. K. (2008) *Minutnyj ob'em serdtsa i ego regulyatsiya [Minute volume of the heart and its regulation]*. Moscow: Logosfera Publ., 1256 p. (In Russian)
- Pokrovskii, V. M. (2010) *Serdechno-dykhatelnyj sinkhronizm v otsenke regulyatorno-adaptivnykh vozmozhnostei organizma [Cardiorespiratory synchronism used for estimation of regulatory adaptive possibilities of organism]*. Krasnodar: Kuban-Kniga Publ., 244 p. (In Russian)
- Pokrovskii, V. M., Polischuk, L. V. (2012) On the conscious control of the human heart. *Journal of Integrative Neuroscience*, vol. 11, no. 2, pp. 213–223. <https://www.doi.org/10.1142/S0219635212500161> (In English)
- Prinsloo, G. E., Derman, W. E., Lambert, M. I., Rauch, H. L. R. (2013) The effect of a single session of short duration biofeedback-induced deep breathing on measures of heart rate variability during laboratory-induced cognitive stress: A pilot study. *Applied Psychophysiological Biofeedback*, vol. 38, no. 2, pp. 81–90. <https://www.doi.org/10.1007/s10484-013-9210-0> (In English)
- Runova, E. V., Grigoreva, V. N., Bakhchina, A. V. et al. (2013) Vegetativnye korrelyaty proizvolnykh otobrazhenij emotsional'nogo stressa [Vegetative correlates of conscious representation of emotional stress]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine — Modern Technologies in Medicine*, vol. 5, no. 4, pp. 69–77. (In Russian)
- Ryabykina, G. V., Sobolev, A. V. (2009) *Monitorirovanie EKG s analizom variabel'nosti ritma serdtsa [ECG monitoring with analysis of heart rate variability]*. Moscow: Medpraktika-M. Publ., 222 p. (In Russian)
- Trubachev, V. V., Gorbunov, A. V., Trubacheva, V. S. et al. (2015) Analiz respiratorno-serdechnogo vsaimodeystviya u sportsmenov i nesportsmenov pri navyazannoj chastote dykhaniya [Analysis of cardiorespiratory coupling in athletes and nonathletes at paced rate of breathing]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 2, pp. 238–248. (In Russian)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.052+612.13

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-181-188>

Возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации пиальных артериальных сосудов у крыс SHR

О. П. Горшкова^{✉1}

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

Сведения об авторе

Оксана Петровна Горшкова,
SPIN-код: 6372-0076,
Scopus Author ID: 24491430500,
ResearcherID: J-4850-2018,
ORCID: 0000-0002-8026-6161,
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Для цитирования:

Горшкова, О. П. (2021) Возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации пиальных артериальных сосудов у крыс SHR. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 181–188. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-181-188>

Получена 29 января 2021; прошла рецензирование 15 февраля 2021; принята 15 февраля 2021.

Права: © Автор (2021).

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

Аннотация. В работе исследовались возрастные изменения механизмов эндотелий-зависимой дилатации мозговых сосудов в условиях длительно текущей артериальной гипертензии. Изучалась роль NO и IK_{Ca} -каналов в дилатации пиальных артериальных сосудов у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в возрасте 4 и 18 месяцев. С использованием метода прижизненной микрофотосъемки ($\times 470$) исследовали реакции сосудов на ацетилхолин хлорид (АХ, 10^{-7} М, 5 мин) в отсутствие и на фоне блокады IK_{Ca} -каналов (клотримазол, 10^{-5} М) и NO (L-NAME, 10^{-3} М). Оценивали изменение числа и степени дилатации артерий, измеряя ширину потока эритроцитов в трех отдельных группах артерий: мелких (диаметр менее 20 мкм), средних (20–40 мкм) и крупных (более 40 мкм). Установлено, что у молодых SHR NO играет значительную роль в АХ-опосредованной дилатации сосудов мелких и крупных диаметров. Роль IK_{Ca} -каналов в эндотелий-зависимой дилатации преимущественно выражена в группе мелких сосудов и снижается с увеличением диаметра артерий. Старение у крыс SHR сопровождается усилением вклада NO-зависимого механизма и снижением роли IK_{Ca} -каналов в осуществление ацетилхолин-опосредованной дилатации пиальных артериальных сосудов всех диаметров.

Ключевые слова: NO, кальций-чувствительные калиевые каналы промежуточной проводимости, артериальная гипертония, старение, пиальные сосуды.

Age-dependent changes in the mechanisms of endothelial-dependent dilatation of pial arterial vessels in SHR rats

О. П. Gorshkova^{✉1}

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

Author

Oksana P. Gorshkova,
SPIN: 6372-0076,
Scopus Author ID: 24491430500,
ResearcherID: J-4850-2018,
ORCID: 0000-0002-8026-6161,
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

For citation: Gorshkova, O. P. (2021) Age-dependent changes in the mechanisms of endothelial-dependent dilatation of pial arterial vessels in SHR rats.

Abstract. The study investigated the role of age-related changes in the contribution of NO and IK_{Ca} -channels to acetylcholine-induced dilation of pial arteries in spontaneously hypertensive rats (SHR). We used intravital microphotography ($\times 470$) to evaluate the responses of pial arteries to acetylcholine chloride (ACh, 10^{-7} M, 5 min) with and without blockade of NO (L-NAME, 10^{-3} M) and IK_{Ca} -channels (klotrimazole, 10^{-5} M) in SHR rats aged 4 and 18 months. The number and degree of vascular dilatation was measured from the erythrocyte flow width in three individual groups of arteries: small (less than 20 μ m in diameter), medium (20–40 μ m) and large (more than 40 μ m). It was found that in young SHR rats, NO plays a significant role in the ACh-mediated dilation of small and large-diameter vessels.

Integrative Physiology, vol. 2, no. 2,
pp. 181–188.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-181-188>

Received 29 January 2021;
reviewed 15 February 2021;
accepted 15 February 2021.

Copyright: © The Author (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

The role of IK_{Ca} -channels in endothelium-dependent dilatation mainly manifests itself in the group of small vessels and decreases with an increase in artery diameter. Aging, accompanied by hypertension, reduces the role of IK_{Ca} -channels and increases the contribution of NO to the dilatation of pial arterial vessels of all sizes.

Keywords: NO, calcium-activated high-conductance potassium channels, hypertension, aging, pial vessels.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) — это хроническое заболевание, которое может являться причиной развития различного вида цереброваскулярной патологии, имеющей неблагоприятные последствия для мозговой перфузии, нейрональных и когнитивных функций (Pires et al. 2013; Wilson et al. 2019). Механизмы возникновения осложнений АГ в настоящее время остаются плохо изученными. В экспериментальных работах и клинических исследованиях показано, что развитие АГ сопровождается разрежением микрососудистой сети и ремоделированием сосудистого русла (Diaz-Otero et al. 2018; Pires et al. 2013). В процессе ремоделирования принимает участие комплекс нейрогуморальных факторов, среди которых большое значение отводится веществам, продуцируемым сосудистым эндотелием. Клинические исследования свидетельствуют о том, что длительное течение АГ и пожилой возраст пациентов усугубляют ее цереброваскулярные осложнения (Taddei et al. 1995; Wilson et al. 2019). Несмотря на это, вопрос возрастных изменений механизмов эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса в условиях длительно текущей АГ остается мало изученным.

При прогрессировании гипертонии формируется дисфункция эндотелия, приводящая к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации (Pires et al. 2013; Taddei et al. 1995). Ее возникновение во многом связывают с нарушением синтеза и снижением биодоступности NO в эндотелии сосудов, обусловленным развитием окислительного стресса и нарушением Ca^{2+} -зависимой продукции NO (Ahn et al. 2017; Bernatova 2014; Goto et al. 2018). Известно, что ингибирование или недостаточность NO-зависимого пути регуляции сосудистого тонуса активирует механизм эндотелий-опосредованной гиперполяризации (EDH) (Goto et al. 2018). Важным начальным этапом в развитии EDH является активация ионных каналов. Значительная роль в этом процессе

отводится кальций-чувствительным калиевым каналам промежуточной проводимости (IK_{Ca}) (Goto et al. 2018), вклад которых в эндотелий-зависимую регуляцию сосудистого тонуса с возрастом может меняться (Gorshkova, Shuvaeva 2020). Поэтому целью данной работы было изучение изменения роли NO и IK_{Ca} -каналов в эндотелий-зависимой регуляции тонуса мозговых сосудов при старении, сопровождающемся АГ. В задачи исследования входило исследование роли NO и IK_{Ca} -каналов в опосредованной ацетилхолином (АХ) дилатации пимальных артериальных сосудов у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в возрасте 4 и 18 месяцев.

Методика

В экспериментах использовали крыс SHR в возрасте: 4 месяца ($n = 13$, масса 250 ± 20 г) и 18 месяцев ($n = 14$, масса 320 ± 40 г) из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН». Исследование выполнено в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятых Европейской конвенцией от 19.07.2014, и требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Перед началом эксперимента у ненаркотизированных животных неинвазивным методом («Систола», Neurobotics, Россия) на хвосте измеряли среднее АД, которое у 4-месячных крыс составило $140,3 \pm 3,4$ мм рт. ст., а у 18-месячных — $157,3 \pm 5,4$ мм рт. ст.

При проведении исследования крыс наркотизировали хлоралгидратом (43 мг / 100 г массы тела, внутривенно). На протяжении всего времени эксперимента у наркотизированных крыс среднее АД измеряли инвазивным методом через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlus™ (Argon Critical Care Systems, Сингапур), подключенным через USB-устройство ввода сигнала в компьютер, работающий с программой визуализации значений АД. Среднее АД у наркотизированных

животных в возрасте 4 месяцев составило $127,3 \pm 2,2$ мм рт. ст., в возрасте 18 месяцев — $127,3 \pm 3,8$ мм рт. ст.

Для исследования пиальных артериальных сосудов в теменной области черепа животного высверливали отверстие площадью 2 см^2 , твердую мозговую оболочку в пределах которого удаляли. Визуализацию сосудов ($\times 470$) проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру — видеоокуляр для микроскопа DCM-510 (Scopetek, Китай) и персональный компьютер. У каждого животного фиксировали фоновое изображение сосудов в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса ($t = 37^\circ \text{C}$) и реакцию на воздействие. Крысы были разделены на 4 отдельные группы. Первые 2 группы составили крысы в возрасте 4 ($n = 6$) и 18 месяцев ($n = 7$). У них исследовали реакции сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором АХ (Sigma, 10^{-7} М, 5 мин) в отсутствие и на фоне блокады IK_{Ca} -каналов (клотримазол, Акрихин, Польша, 10^{-5} М, предварительное орошение поверхности мозга в течение 5 минут с последующим добавлением АХ в раствор блокатора). В двух других группах (крысы в возрасте 4 ($n = 7$) и 18 месяцев ($n = 7$)) исследовали реакции сосудов на воздействие АХ в отсутствие и на фоне блокады eNOS раствором метилового эфира нитро-L-аргинина (L-NAME, ICN Biomed. Inc, 10^{-3} М). Для этого поверхность мозга в течение 10 мин предварительно орошали раствором L-NAME, после чего в раствор блокатора добавляли АХ. После регистрации реакции сосудов на воздействие АХ на фоне блокады eNOS в реакционную среду вводили клотримазол, дополнительно блокируя IK_{Ca} -каналы. Это позволило исследовать реакцию сосудов на воздействие АХ как на фоне блокады eNOS, так и на фоне совместного действия обоих блокаторов. Фоновую реакцию на воздействие АХ анализировали по всему массиву сосудов у 4-месячных ($n = 13$) и по всему массиву сосудов у 18-месячных ($n = 14$) крыс. Проверка по критерию Краскела — Уоллеса показала отсутствие значимых различий между отдельными животными в фоновых реакциях на АХ у крыс одного возраста. Общая продолжительность эксперимента составляла 60–90 мин, после чего животных усыпляли передозировкой раствора хлоралгидрата.

У каждой крысы было измерено от 25 до 30 участков сосудов диаметром от 12 до 65 мкм. Для последующего анализа сосуда в соответ-

ствии с их диаметрами были разделены на 3 группы: I группа — мелкие сосуды (от 12 до 20 мкм), II группа — сосуды среднего диаметра (от 20 до 40 мкм) и III группа — крупные сосуды (более 40 мкм).

Диаметр измеряли на статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии Photo M (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda_chat.ru), измеряя ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда. Об изменении роли NO и IK_{Ca} -каналов в дилатации судили по изменению числа дилатированных сосудов (процент относительно общего числа исследованных сосудов в группе) и степени их дилатации в ответ на воздействие АХ до и после применения блокаторов.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2019 и программы InStat 3.02 (GraphPad Software Inc., США). Данные представляли в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Применяли U-критерий Манна — Уитни (при сравнении двух групп) и критерий Краскела — Уоллеса (при сравнении более двух групп). Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что орошение поверхности головного мозга раствором АХ у молодых крыс SHR вызывает дилатацию $34,41 \pm 2,12\%$ исследованных артерий (рис. 1). Наибольшее число дилатаций отмечено в группе мелких сосудов ($45,98 \pm 2,61\%$). С увеличением диаметра сосудов число дилатаций достоверно снижалось ($p < 0,0001$, критерий Краскела — Уоллеса; рис. 2А). Степень дилатации в направлении от мелких к крупным сосудам также снижалась ($p = 0,0008$, критерий Краскела — Уоллеса). Увеличение диаметра мелких сосудов составило $31,52 \pm 3,19\%$, а крупных — $8,91 \pm 1,23\%$ (рис. 2В).

Блокада IK_{Ca} -каналов у молодых SHR уменьшала число дилатаций мелких и средних артерий в среднем на 71,39 и 57,74% соответственно. Снижение степени дилатации на фоне блокады, отмеченное только в группе мелких сосудов, составило 57,32% (рис. 3; 4А). Число расширившихся на АХ крупных артерий и степень их дилатации после применения блокатора IK_{Ca} -каналов достоверно не изменялись (рис. 3; 4А). Полученные данные указывают на то, что у молодых SHR с увеличением диаметра пиальных сосудов роль IK_{Ca} -каналов в эндотелий-зависимой дилатации снижается.

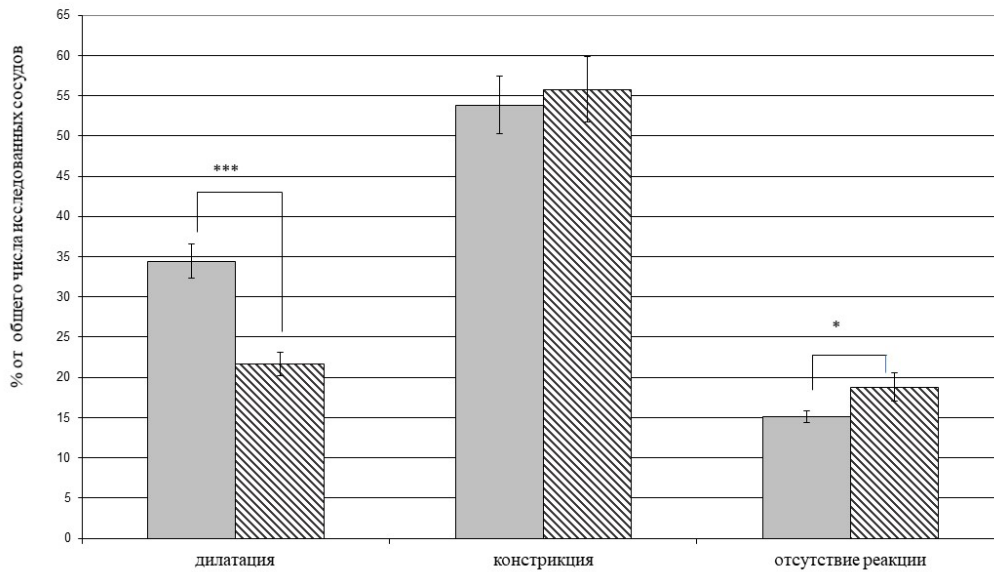


Рис. 1. Реакция пиальных артериальных сосудов на воздействие АХ. Серая заливка — крысы в возрасте 4 месяца; косая штриховка — крысы в возрасте 18 месяцев. * — различия достоверны по отношению к соответствующим значениям у молодых крыс; * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$ (U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 1. Response of pial arterial vessels to acetylcholine. Grey columns — 4 months old rats; diagonal hatching — 18 months old rats. * Compared with the corresponding response in young rats. * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$ (Mann — Whitney U-test)

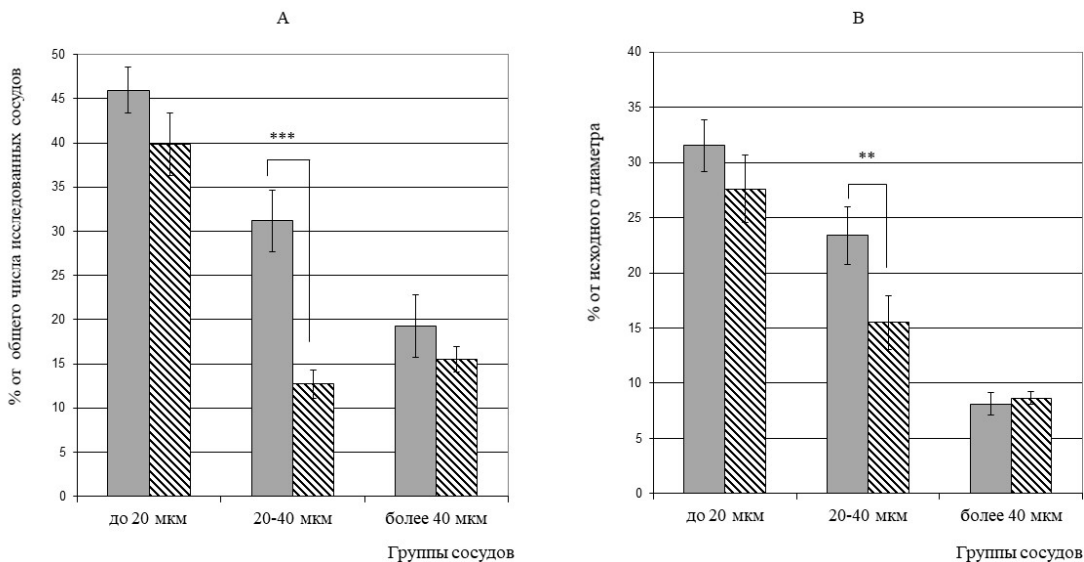


Рис. 2. Дилататорная реакция пиальных артериальных сосудов различных диаметров на воздействие АХ: А — число дилатаций (% от общего числа исследованных сосудов); В — диаметр артерий после воздействия АХ (% относительно их диаметра до воздействия АХ). Серая заливка — крысы в возрасте 4 месяца; косая штриховка — крысы в возрасте 18 месяцев. * — различия достоверны по отношению к соответствующим значениям у молодых крыс; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 2. Dilation in response to acetylcholine of pial arterial vessels of different diameters: A — number of dilations, % of the total number of the vessels studied; B — diameter, % of the basis diameter. Grey columns — 4 months old rats; diagonal hatching — 18 months old rats. * Compared with the corresponding response in young rats. ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (Mann — Whitney U-test)

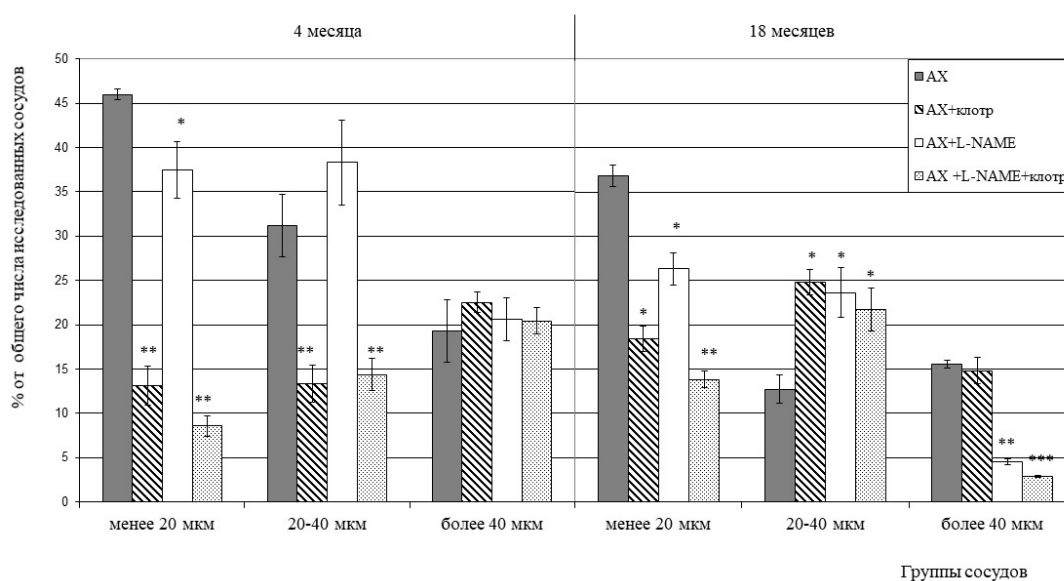


Рис. 3. Изменение числа дилатированных пиальных артериальных сосудов различных диаметров на воздействие АХ в отсутствие и на фоне применения блокаторов у крыс разного возраста. Изменения значимы по сравнению с соответствующими данными при воздействии АХ без применения блокаторов (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 3. Changes in the number of dilated pial arterial vessel of different diameters in response to ACh with and without blockade in rats of different ages. Compared with the corresponding data when exposed to ACh without blockers (* — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$, *** — $p < 0.001$, Mann — Whitney U-test)

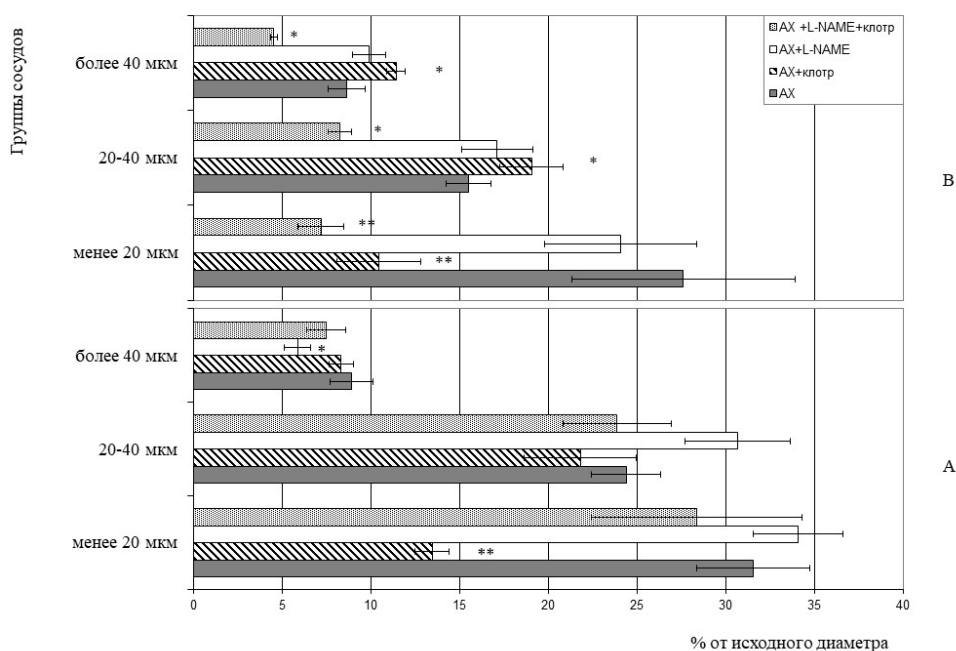


Рис. 4. Изменение диаметра пиальных артериальных сосудов различных диаметров на воздействие АХ в отсутствие и на фоне применения блокаторов у крыс разного возраста: А — крысы в возрасте 4 месяцев, В — крысы в возрасте 18 месяцев. Изменения значимы по сравнению с соответствующими данными при воздействии АХ без применения блокаторов (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, U-критерий Манна — Уитни)

Fig. 4. Changes in the diameter of pial arteries of different sizes in response to ACh with and without blockade in rats of different ages: А — 4 months old rats, В — 18 months old rats. Compared with the corresponding data when exposed to ACh without blockers (* — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$, Mann — Whitney U-test)

Блокада eNOS раствором L-NAME у молодых SHR в наших экспериментах уменьшала число АХ-опосредованных дилатаций только в группе мелких сосудов (на 18,53%), без достоверного снижения степени реакции (рис. 3; 4А). В группах средних и крупных сосудов число дилатаций на фоне блокады eNOS не изменялось (рис. 3). У крупных сосудов отмечалось снижение степени дилатации с $9,91 \pm 1,22$ до $6,12 \pm 0,75\%$ (рис. 4А). Следовательно, у молодых спонтанно гипертензивных крыс NO играет значительную роль в АХ-опосредованной дилатации только сосудов мелких и крупных диаметров.

При совместной блокаде eNOS и IK_{Ca} -каналов у SHR в возрасте 4 месяцев число и степень дилатации крупных сосудов на воздействие АХ достоверно не изменялись (рис. 3; 4А). Число расширившихся сосудов средних диаметров уменьшилось в два раза. А снижение числа дилатаций мелких артерий достигало 81,47%. Эти показатели достоверно не отличались от значений, отмеченных при применении только одного блокатора IK_{Ca} -каналов (рис. 3), что может служить подтверждением ведущей роли процессов, связанных с активацией IK_{Ca} -каналов в АХ-опосредованной дилатации пиальных артериальных сосудов мелких и средних диаметров у молодых SHR.

С возрастом общее число дилататорных реакций на АХ уменьшилось до $21,62 \pm 1,44\%$ (рис. 1). По сравнению с молодыми животными у SHR в возрасте 18 месяцев не отмечалось достоверного изменения числа и степени дилатации мелких и крупных сосудов (рис. 2). Уменьшилось только число дилатаций сосудов средних диаметров (на 59,19%; рис. 2А). В этой же группе с возрастом снижалась степень дилатации (с $23,37 \pm 2,65$ у молодых SHR до $15,51 \pm 2,41\%$ у 18-месячных SHR; рис. 2В).

Предварительная блокада IK_{Ca} -каналов у 18-месячных крыс так же, как и у 4-месячных животных, уменьшала число дилатаций мелких сосудов. Но это уменьшение было менее значительным: в среднем на 52,1% по сравнению с 73,23% у 4-месячных SHR (рис. 3). Снижение степени дилатации мелких сосудов на фоне блокатора у SHR в возрасте 18 месяцев, по сравнению с более молодыми животными, также было менее выражено (рис. 4).

Число и степень дилатаций артерий средних диаметров на фоне блокады IK_{Ca} -каналов у 18-месячных крыс увеличивались (рис. 3; 4В). В группе крупных артерий достоверно усиливалась степень дилататорной реакции (рис. 4В). В качестве блокатора IK_{Ca} -каналов в эксперименте использовался клотримазол. Известно, что это вещество, как производное имидазола,

в процессе метаболизма может отщеплять нитрогруппу в виде нитрит-аниона, который впоследствии трансформируется в NO (De Silva et al. 2018; Levina et al. 2004). Поэтому усиление АХ-опосредованной дилатации артерий средних и крупных диаметров при предварительном воздействии клотримазола, вероятно, является реакцией на введение дополнительного источника оксида азота. Обнаруженный эффект может указывать на возрастное повышение чувствительности стенки пиальных артериальных сосудов средних и крупных диаметров к воздействию экзогенного NO, наблюдаемое на фоне практически полного подавления механизма эндотелий-зависимой вазодилатации, обусловленного активацией IK_{Ca} -каналов.

Блокада eNOS у 18-месячных SHR уменьшала число АХ-опосредованных дилатаций в группах артерий мелких и крупных диаметров на 28,56 и 70,78% соответственно, что достоверно превышало аналогичные показатели, полученные на более молодых животных (рис. 3). Число дилатаций сосудов средних диаметров достоверно не изменялось (рис. 3). Одновременное применение блокаторов eNOS и IK_{Ca} -каналов у 18-месячных SHR также уменьшало число расширившихся сосудов только в группах мелких и крупных артерий (на 61,49 и 86,6%, соответственно). Снижение числа дилатаций сосудов этих групп при одновременной блокаде было больше, чем при применении каждого из блокаторов в отдельности (рис. 3). Полученные данные указывают на возрастание при старении роли NO-зависимых механизмов в АХ-опосредованной дилатации мелких и крупных пиальных артериальных сосудов у SHR, вероятно, связанном с возрастным повышением уровня NO в результате увеличения экспрессии/активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (Bernatova 2014). Экспрессия iNOS происходит как в эндотелии, так и в миоцитах. Поэтому ее действие более выражено в крупных артериях с развитой мышечной оболочкой (Черток, Коцюба 2011).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у крыс SHR старение сопровождается снижением вклада IK_{Ca} -каналов и усилением роли NO-зависимого механизма в осуществлении АХ-опосредованной дилатации пиальных артериальных сосудов всех диаметров. Выявленные возрастные изменения регуляции тонуса пиальных сосудов могут служить проявлением адаптационных механизмов, направленных на улучшение микроциркуляции и поддержание нормальной церебральной перфузии в условиях длительно текущей АГ.

Литература

- Черток, В. М., Коцюба, А. Е. (2011) Изменение индуцибельной NO-синтазы в пияльных артериях разного диаметра у гипертензивных крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 152, № 8, с. 220–223.
- Ahn, S. J., Fancher, I. S., Bian, J.-T. et al. (2017) Inwardly rectifying K⁺ channels are major contributors to flow-induced vasodilatation in resistance arteries. *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 7, pp. 2339–2364. <https://www.doi.org/10.1113/JP273255>
- Bernatova, I. (2014) Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: Cause or consequence? *BioMed Research International*, vol. 2014, article 598271. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/598271>
- De Silva, T. M., Modrick, M. L., Dabertrand, F., Faraci, F. M. (2018) Changes in cerebral arteries and parenchymal arterioles with aging: Role of Rho kinase 2 and impact of genetic background. *Hypertension*, vol. 71, no. 5, pp. 921–927. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10865>
- Diaz-Otero, J. M., Yen, T.-C., Fisher, C. et al. (2018) Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 315, no. 5, pp. H1304–H1315. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2018>
- Gorshkova, O. P., Shuvaeva, V. N. (2020) Age-related changes in the role of calcium-activated potassium channels in acetylcholine mediated dilatation of pial arterial vessels in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 56, no. 2, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1134/S0022093020020064>
- Goto, K., Ohtsubo, T., Kitazono, T. (2018) Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: The role of endothelial ion channels. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 1, article 315. <https://www.doi.org/10.3390/ijms19010315>
- Levina, V. I., Trukhacheva, L. A., Pyatakova, N. V. et al. (2004) Investigation of the NO-donor activity of the antimicrobial drug tinidazole. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 38, no. 1, pp. 15–18. <https://www.doi.org/10.1023/B:PHAC.0000027637.23022.e9>
- Pires, P. W., Dams Ramos, C. M., Matin, N., Dorrance, A. M. (2013) The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, no. 12, pp. H1598–H1614. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00490.2012>
- Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P. et al. (1995) Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, vol. 91, pp. 1981–1987. <https://www.doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1981>
- Wilson, C., Zhang, X., Buckley, C. et al. (2019) Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. *Hypertension*, vol. 74, no. 5, pp. 1200–1214. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13791>

References

- Ahn, S. J., Fancher, I. S., Bian, J.-T. et al. (2017) Inwardly rectifying K⁺ channels are major contributors to flow-induced vasodilatation in resistance arteries. *The Journal of Physiology*, vol. 595, no. 7, pp. 2339–2364. <https://www.doi.org/10.1113/JP273255> (In English)
- Bernatova, I. (2014) Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: Cause or consequence? *BioMed Research International*, vol. 2014, article 598271. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/598271> (In English)
- Chertok, V. M., Kotsyuba, A. E. (2011) Izmenenie indutsibel'noj NO-sintazy v pial'nykh arteriyakh raznogo diametra u gipertezivnykh kryis [Changes in inducible NO-synthase in pial arteries of different diameters in hypertensive rats]. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 152, no. 8, pp. 220–223. (In Russian)
- De Silva, T. M., Modrick, M. L., Dabertrand, F., Faraci, F. M. (2018) Changes in cerebral arteries and parenchymal arterioles with aging: Role of Rho kinase 2 and impact of genetic background. *Hypertension*, vol. 71, no. 5, pp. 921–927. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10865> (In English)
- Diaz-Otero, J. M., Yen, T.-C., Fisher, C. et al. (2018) Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 315, no. 5, pp. H1304–H1315. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00207.2018> (In English)
- Gorshkova, O. P., Shuvaeva, V. N. (2020) Age-related changes in the role of calcium-activated potassium channels in acetylcholine mediated dilatation of pial arterial vessels in rats. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 56, no. 2, pp. 145–152. <https://doi.org/10.1134/S0022093020020064> (In English)
- Goto, K., Ohtsubo, T., Kitazono, T. (2018) Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: The role of endothelial ion channels. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 1, article 315. <https://www.doi.org/10.3390/ijms19010315> (In English)
- Levina, V. I., Trukhacheva, L. A., Pyatakova, N. V. et al. (2004) Investigation of the NO-donor activity of the antimicrobial drug tinidazole. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 38, no. 1, pp. 15–18. <https://www.doi.org/10.1023/B:PHAC.0000027637.23022.e9> (In English)

- Pires, P. W., Dams Ramos, C. M., Matin, N., Dorrance, A. M. (2013) The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*, vol. 304, no. 12, pp. H1598–H1614. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.00490.2012> (In English)
- Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P. et al. (1995) Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, vol. 91, pp. 1981–1987. <https://www.doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1981> (In English)
- Wilson, C., Zhang, X., Buckley, C. et al. (2019) Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. *Hypertension*, vol. 74, no. 5, pp. 1200–1214. <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13791> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 57.02

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-189-195>

Влияние запаха мужчин и женщин на поведение лабораторных крыс

Д. А. Жуков^{✉1}, Е. А. Березина², Е. П. Виноградова²

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

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

Сведения об авторах

Дмитрий Анатольевич Жуков,
РИНЦ AuthorID: 79722,
Scopus AuthorID: 7005656352,
ORCID: 0000-0002-5716-0027,
e-mail: dazhukov0@gmail.com

Екатерина Алексеевна Березина,
e-mail: herionnee@gmail.com

Екатерина Павловна Виноградова,
SPIN-код: 4899-1537,
Scopus AuthorID: 7007105677,
ORCID: 0000-0003-2275-4084,
e-mail: katvinog@yahoo.com

Для цитирования:

Жуков, Д. А., Березина, Е. А., Виноградова, Е. П. (2021) Влияние запаха мужчин и женщин на поведение лабораторных крыс. *Интегративная физиология*, т. 2, № 2, с. 189–195.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-189-195>

Получена 26 марта 2021; прошла рецензирование 12 апреля 2021; принята 12 апреля 2021.

Права: © Авторы (2021).

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

Аннотация. Результаты поведенческих тестов лабораторных животных весьма вариативны. Даже внутри одной лаборатории результаты одного и того же теста могут значительно различаться. Мы проверяли влияние запаха незнакомых — мужчин и женщин — на поведение самцов белых крыс Вистар. Донорами запаха были клинически здоровые некурящие добровольцы в возрасте 20–21 года — четверо мужчин и четыре женщины в лютеиновой фазе менструального цикла. Они надевали на ночь хлопчатобумажные носки и футболки, которые утром герметизировали в пластиковых пакетах. Тестирование животных проводили в тот же день. По одному носку от каждого донора помещали в контейнеры и предъявляли крысам. Было проведено две серии экспериментов. Перед проведением экспериментов с животными в течение двух недель проводили процедуру хэндлинга. В первой серии (n = 20) крыс тестировали в приподнятом кольцевом лабиринте. В центр кольца помещали образцы запаха. Каждое животное было протестировано три раза: до начала эксперимента, в присутствии мужского запаха и в присутствии женского. Интервалы между тестами составляли 20 дней. Присутствие запаха человека во время тестирования увеличивало тревожность крыс. Мужской запах имел больший эффект, чем женский. Во второй серии (n = 29) изучали отставленный эффект запаха человека. Для этого в домашние клетки на один час помещали пластиковые перфорированные контейнеры с хлопчатобумажной тканью. Через четыре часа крыс тестировали в течение пяти минут в приподнятом крестообразном лабиринте. Во время предъявления запаха животные были возбуждены, что проявлялось в интенсивном исследовании контейнеров и множественных агонистических контактах. Спустя четыре часа увеличенная тревожность в тесте приподнятого крестообразного лабиринта была отмечена только после экспозиции женским запахом. При тестировании тревожности в лабиринте в присутствии запаха незнакомых крысам людей разного пола обнаружен больший эффект мужского запаха на уровень тревожности. При тестировании тревожности в лабиринте спустя четыре часа после предъявления запаха обнаружено увеличение тревожности только после экспозиции женским запахом, а мужской запах в этой ситуации не влиял на поведение крыс.

Ключевые слова: запах человека, половые различия, феромоны, тревожность, агрессия, поведение крыс.

The influence of the smell of men and women on the behavior of laboratory rats

D. A. Zhukov^{✉1}, E. A. Berezina², E. P. Vinogradova²

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

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

Authors

Dmitry A. Zhukov,
RSCI AuthorID: 79722,
Scopus AuthorID: 7005656352,
ORCID: 0000-0002-5716-0027,
e-mail: dazhukov0@gmail.com

Ekaterina A. Berezina,
e-mail: herionnee@gmail.com

Ekaterina P. Vinogradova,
SPIN: 4899-1537,
Scopus AuthorID: 7007105677,
ORCID: 0000-0003-2275-4084,
e-mail: katvinog@yahoo.com

For citation:

Zhukov, D. A., Berezina, E. A.,
Vinogradova, E. P. (2021)
The influence of the smell of men
and women on the behavior
of laboratory rats. *Integrative
Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 189–195.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-189-195>

Received 26 March 2021;
reviewed 12 April 2021;
accepted 12 April 2021.

Copyright: © The Authors (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
License 4.0.

Abstract. The results of behavioral tests of laboratory animals are highly variable. Even within the same laboratory the results of the same test can differ significantly. We tested the effect of the experimenter's smell — male and female — on the behavior of male Wistar rats. The smell donors were clinically healthy non-smoking, low-alcohol-consuming volunteers aged 20–21: four men, and four women in the luteal phase of the menstrual cycle. They wore cotton socks and T-shirts at night, which, in the morning, were sealed in plastic bags. The animals were tested on the same day. In the first experiment (n = 20), smell samples were placed in the center of the elevated zero maze. First, we tested naive animals, after 20 days in the presence of a male smell, and after another 20 days in the presence of a female smell. The presence of human body smells during testing increased the rats' anxiety. A male smell had a greater effect than a female smell. In the second experiment (n = 29), the delayed effect of exposure to human smells was studied. The home cages were equipped with perforated plastic containers with fabric inside. They remained in the cages for one hour. During exposure to the smell, the animals were aroused, which was manifested in an intensive examination of containers and multiple agonistic contacts. Four hours later, increased anxiety was noted only after exposure to a female smell. The obtained data show that the results of behavioral tests on laboratory rats may depend, *inter alia*, on the sex of the experimenter.

Keywords: human odor, sex differences, pheromones, anxiety, aggression, rats' behavior.

Введение

Химическая коммуникация, передача запахов имеет большое значение для всех животных. Запаховыми сигналами являются феромоны — смесь веществ, выделяемых специальными органами, которые меняют поведение и физиологию других особей, в первую очередь — своего вида (Karlson, Lüscher 1959; Banner, Shamay-Tsoory 2018). Феромоны, в частности, обеспечивают дистантное различие пола (Dewsbury 1978).

Феромональные сигналы участвуют и в межвидовой коммуникации. Хорошо известна реакция на запах хищника. У грызунов запах хищника вызывает аверсивную реакцию, изменение агрессивности и доминантности самцов, а также физиологические проявления стресса (Burwash et al. 1998; Garcia et al. 2015; Nolte et al. 1994; Takahashi et al. 2005; Wah et al. 2019; Zhang et al. 2003).

Тревожность людей тоже модулируется феромонами (de Groot, Smeets 2017; Piccinni et al. 2018). Животные синантропных видов (собаки, вороны) реагируют различно на незнакомых мужчин и женщин (Bogale et al. 2011; Carballo et al. 2015; Hennessy et al. 1997; Wells, Hepper 1999).

Наиболее вероятная причина этой способности — различие мужского и женского запахов, поскольку основным компонентом феромонов человека являются метаболиты половых стероидов, одинаковых у всех млекопитающих (Novikov 1988).

Влияние запаха человека на поведение лабораторных крыс изучено мало. Несомненно, такое влияние есть. Так, когда экспериментатор ежедневно берет в руки крысу, у нее постепенно на протяжении двух недель снижается ответный выброс гормонов стресса. Если же такую крысу, которая адаптировалась к тому, что ее регулярно

но берут в руки, возьмет незнакомый крысе человек, то снова отмечается стрессорная гормональная реакция (Dobrakovova, Jurcovicova 1984).

Влияние пола экспериментатора на поведение лабораторных крыс изучено лишь в единичных работах. Так, был отмечен анальгезирующий эффект, вызываемый присутствием мужчины во время эксперимента (Sorge et al. 2014). Поскольку этот вопрос мало освещен в литературе, в нашей работе мы изучали поведенческую реакцию крыс на мужской и женский запахи.

Целью данного исследования было оценить влияние запаха мужского и женского пота на уровень тревожности и двигательную активность у крыс.

Материалы и методика

Объект исследования

Это исследование проводилось в соответствии с принципами Базельской декларации в соответствии с международными нормами по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (European Convention... 1986) и рекомендациями Этического комитета биологического факультета СПбГУ.

Исследование было проведено на самцах белых крыс Вистар ($n = 49$) в возрасте трех месяцев при поступлении в лабораторию из вивария Института трансляционной биомедицины СПбГУ. Крысы содержались в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде. В каждой клетке находились 3–5 самцов сибсов.

Аппаратура и методы

Было проведено две серии экспериментов. Перед проведением экспериментов с животными в течение двух недель проводили процедуру хэндлинга — ежедневного взятия в руки экспериментатора.

В первой серии ($n = 20$) крыс тестировали в приподнятом кольцевом лабиринте (OpenScience, Russia). Кольцевой приподнятый лабиринт (Shepherd et al. 1994; Tucker, McCabe 2017) является модификацией хорошо известного приподнятого крестообразного лабиринта (Lecorps et al. 2016; Pellow et al. 1985). Лабиринт представляет собой установку в виде кольцевой дорожки, которая разделена на четыре равных участка — два закрытых, со стенками высотой 27 см, и два открытых. Ширина дорожки — 10 см, высота всей установки — 75 см от пола. В центр кольца помещали образцы запаха. Сначала тестировали наивных животных, через 20 дней — в присутствии мужского запаха, еще через 20 дней — в присутствии женского. Время теста — пять минут.

Во второй серии ($n = 29$) исследовали отсроченное влияние предъявление запаха. Для этого в домашние клетки на один час помещали пластиковые перфорированные контейнеры с тканью. Через четыре часа крыс тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) (OpenScience, Russia), состоящем из двух перпендикулярно перекрещенных рукавов, длиной 50 см и шириной 10 см. Два рукава являются закрытыми и имеют стенки высотой 30 см, высота всей установки — 55 см от пола. Время теста — пять минут. Тестирование в приподнятых лабиринтах проводили с 13 до 17 часов. За 20 дней до начала эксперимента всех животных тестировали в ПКЛ — группа «наивные» животные. Далее животные были разделены на три группы — первая группа, которой предъявляли женский запах, вторая, которой предъявляли мужской запах и третья, контрольная группа, которой предъявляли запах текстиля. Эксперименты с запахом проводили так, чтобы все крысы поочередно были протестированы на реакцию на мужской, затем на женский запах.

Сбор запаха

Донорами запаха были клинически здоровые некурящие, мало потребляющие алкоголь добровольцы в возрасте 20–21 год — четверо мужчин и четыре женщины в лютеиновой фазе менструального цикла. Они надевали на ночь новые хлопчатобумажные носки и новые футболки, которые утром герметизировали в пластиковых пакетах. Тестирование животных проводили в тот же день. По одному носку от каждого донора помещали в контейнеры и предъявляли крысам.

Обработка материала

Все эксперименты записывали с помощью веб-камеры Logitech HD Pro Webcam C920. Поскольку распределение в выборках показателей поведения было асимметричным, применение параметрических критериев (ANOVA) для статистической обработки некорректно. Использовали непараметрический критерий Манна — Уитни для независимых выборок и непараметрический критерий Уилкоксона для зависимых выборок в программе StatSoft Statistica v10.0. За уровень статистической значимости принято значение $\alpha < 0,05$.

Результаты

В присутствии запаха человека все параметры поведения животных показали сниженные значения (табл. 1). У крыс при предъявлении

Табл. 1. Тревожность крыс в приподнятом кольцевом лабиринте в присутствии запаха человека (n = 20)

Table 1. The anxiety of rats in the elevated zero maze in the presence of a human smell (n = 20)

	Наивные	Мужской запах	Женский запах
Время в открытых секторах (с)	133,1 ± 14,7	84,5 ± 12,5*	107,5 ± 22,3
Количество свешиваний	11,0 ± 1,5	6,0 ± 1,3	3,5 ± 0,6*
Пройденная дистанция (см)	601,5 ± 75,9	420,0 ± 78,6	354,5 ± 90*
Количество стоек	11,9 ± 1,3	2,8 ± 1,2*	9,2 ± 3,6
Длительность груминга (с)	9,3 ± 3,1	0,6 ± 0,2*	0,9 ± 0,3*

Примечание: * (p < 0,05) — отличие от наивных животных

Note: * (p < 0.05) — as compared with the naive animals

мужского запаха статистически значимых отличий от показателей животных группы «контроль» достигли: время в открытых секторах лабиринта, количество стоек и длительность груминга; в присутствии женского запаха — количество свешиваний, пройденная дистанция, длительность груминга.

Во второй серии обнаружили сильную реакцию на запах человека в домашних клетках. Во время экспозиции запахом животные были возбуждены, что проявлялось в интенсивном исследовании контейнеров и множественных агонистических контактах, несмотря на то,

что состав групп в домашних клетках не меняли уже несколько недель со времени поступления их в лабораторию. Предъявления нейтрального запаха не вызывало агрессивных взаимодействий.

Через четыре часа (табл. 2) после экспозиции мужским запахом не обнаружено статистически достоверных отличий поведения от поведения наивных животных. Влияние женского запаха оказалось выраженным: достоверно меньшим оказалось время в открытых рукавах лабиринта и количество свешиваний, а длительность груминга — достоверно большей.

Табл. 2. Тревожность крыс в приподнятом крестообразном лабиринте через четыре часа после экспозиции запахом (n = 29)

Table 2. Anxiety of rats in the elevated plus maze four hours after exposure to the smell (n = 29)

	Наивные животные	Ткань с мужским запахом	Контроль	Ткань с женским запахом
Время в открытых рукавах (с)	80,4 ± 15,1	80,8 ± 15,6	85,7 ± 17,1	41,1 ± 7,6*
Количество свешиваний	5,4 ± 1,3	5,5 ± 1,1	6,0 ± 1,8	2,7 ± 0,7*
Пройденная дистанция (см)	350 ± 49	344 ± 43	328 ± 53	264 ± 73
Количество стоек	12,1 ± 1,4	9,7 ± 1,2	13,6 ± 2,1	9,7 ± 1,2
Длительность груминга (с)	1,6 ± 0,9	2,4 ± 1,2	1,1 ± 1,1	6,9 ± 2,3*

Примечание: * (p < 0,05) — отличие от наивных животных

Note: * (p < 0.05) — as compared with the naive animals

Обсуждение

Результаты экспериментов свидетельствуют о влиянии запаха незнакомых крысам людей на поведение, в частности на повышение уровня тревожности животных. Признаком повышения тревожности грызунов является уменьшение времени, проводимого в открытых руках приподнятого крестообразного лабиринта и его модификации — приподнятого кольцевого лабиринта. Если, как в наших экспериментах, уменьшение времени, проводимого в открытых пространствах, не сопряжено с изменением двигательной активности, то это указывает на то, что воздействие (в нашем случае запах) имеет не седативный, а именно анксиогенный эффект.

Неожиданным оказалось возникновение агонистических контактов в домашних клетках во время экспозиции запахом. Поскольку мы не ожидали такого эффекта, то видеозапись не велась, но сам эффект был очевиден. В стабильных, длительно существующих сообществах крыс агонистические контакты возникают только в стрессогенных ситуациях. Следовательно, присутствие незнакомого человеческого запаха вызвало сильный стресс у животных. Отметим, что в наших экспериментах экспериментатор, непосредственно контактировавший с животными, — женщина, а женский запах вызвал такую же реакцию, как и мужской. Поэтому, скорее всего, агонистические контакты являются реакцией на новизну запаха, а не на половой компонент феромонального сигнала.

Это предположение подтверждается данными литературы. Адаптация грызунов к запаховому сигналу описана на физиологическом уровне. Так, при однократной экспозиции мочой взрослых самцов у молодых мышей обнаружено многократное увеличение процента хромосомных aberrаций в сперматогенезе, а после неоднократных применений этого же стимула частота генетических изменений возвращалась к норме (Tsarygina et al. 1981). Гормональный стрессорный ответ крыс на взятие в руки постепенно уменьшается на протяжении двух недель, но проявляется вновь, если адаптированную крысу берет в руки незнакомый ей человек (Dobrakovova, Jurcovicova 1984).

Реакция крыс на новый запах проявляется и в поведении. Даже после однократного десятиминутного контакта с конкретным человеком крысы предпочитают знакомого им лаборанта (Davis et al. 1997). При проведении теста на тревожность в приподнятом крестообразном

лабиринте крысы демонстрируют сходные результаты, если все лаборанты им знакомы, однако если эксперимент проводят незнакомые им люди, то дисперсия результатов значительно увеличивается (van Driel, Talling 2005). Увеличение дисперсии показателей тревожности крыс отмечено после стрессирования (Vinogradova, Zhukov 2018; Zhang et al. 2008), что является следствием наличия в аутбредной популяции особей с противоположными типами стрессорной реакции (Vinogradova et al. 2013; Zhukov 1996).

Реакция крыс на запах обусловлена не только новизной сигнала, что в наших экспериментах проявилось особенно наглядно при тестировании животных через четыре часа после экспозиции запахом человека, когда была обнаружена сильная реакция только на женский запах. Отсутствие адаптации к определенному запаху описано, например, у мышей, которым предъявляли запах кота (Zhang et al. 2008), что обусловлено, вероятно, присутствием специфических компонентов феромонов, вызывающих защитную реакцию.

Различная реакция на незнакомые мужской и женский запахи обнаружена у мышей и крыс (Sorge et al. 2014). В этом исследовании реакцию животных оценивали по интенсивности мимики. Животным вводили в голень зимосан А — агент, вызывающий воспаление, и регистрировали выражения их морды. Оценивались гримасы в пустой комнате и в присутствии людей. Четыре разных мужчины-экспериментатора вызвали снижение количества гримас в среднем на 36%, а реакция на женщин отсутствовала. Аналогичный результат был получен, когда вместо реального человека животным предъявляли футболки, в которых экспериментаторы спали в предыдущую ночь, — отмечена реакция только на мужские футболки. Эти результаты соответствуют нашим данным (табл. 1), согласно которым при тестировании животных в присутствии запаха обнаружена значительно более сильная реакция на мужской, чем на женский запах.

Таким образом, в наших экспериментах обнаружена сильная реакция на запахи незнакомых мужчин и женщин. Присутствие запаха человека в домашних клетках вызывало множественные агонистические контакты. При тестировании тревожности в лабиринте в присутствии запаха незнакомых крысам людей разного пола обнаружен большее влияние мужского запаха на уровень тревожности. При тестировании

тревожности в лабиринте спустя четыре часа после предъявления запаха обнаружено увеличение тревожности только после экспозиции женским запахом, а мужской запах в этой ситуации не влиял на поведение крыс.

Таким образом, можно предположить, что половая принадлежность экспериментатора может оказывать влияние на результаты, полученные при изучении поведения лабораторных животных.

References

- Banner, A., Shamay-Tsoory, S. (2018) Effects of androstadienone on dominance perception in males with low and high social anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 95, pp. 138–144. <https://www.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.032> (In English)
- Bogale, B. A., Aoyama, M., Sugita, S. (2011) Categorical learning between ‘male’ and ‘female’ photographic human faces in jungle crows (*Corvus macrorhynchos*). *Behavioral Processes*, vol. 86, no. 1, pp. 109–118. <https://www.doi.org/10.1016/j.beproc.2010.10.002> (In English)
- Burwash, M. D., Tobin, M. E., Woolhouse, A. D., Sullivan, T. P. (1998) Laboratory evaluation of predator odors for eliciting an avoidance response in roof rats (*Rattus rattus*). *Journal of Chemical Ecology*, vol. 24, no. 1, pp. 49–66. <https://www.doi.org/10.1023/A:1022384728170> (In English)
- Carballo, E., Freidin, E., Putrino, N. et al. (2015) Dog’s discrimination of human selfish and generous attitudes: The role of individual recognition, experience, and experimenters’ gender. *PLoS ONE*, vol. 10, no. 2, article e0116314. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0116314> (In English)
- Davis, H., Taylor, A. A., Norris, C. (1997) Preference for familiar humans by rats. *Psychonomic Bulletin & Review*, vol. 4, no. 1, pp. 118–120. <https://doi.org/10.3758/BF03210783> (In English)
- De Groot, J. H. B., Smeets, M. A. M. (2017) Human fear chemosignaling: Evidence from a meta-analysis. *Chemical Senses*, vol. 42, no. 8, pp. 663–673. <https://www.doi.org/10.1093/chemse/bjx049> (In English)
- Dewsbury, D. A. (1978) *Comparative animal behavior*. New York: McGraw-Hill Publ., 452 p. (In English)
- Dobráková, M., Jurčovicová, J. (1984) Corticosterone and prolactin responses to repeated handling and transfer of male rats. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, vol. 83, no. 1, pp. 21–27. <https://www.doi.org/10.1055/s-0029-1210308> (In English)
- Garcia, M. J., Williams, J., Sinderman, B., Earley, R. L. (2015) Ready for a fight? The physiological effects of detecting an opponent’s pheromone cues prior to a contest. *Physiology and Behavior*, vol. 149, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.014> (In English)
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. (1986) *European Treaty Series*, no. 123, pp. 1–11. [Online]. Available at: <https://rm.coe.int/168007a67b> (accessed 20.05.2021). (In English)
- Hennessy, M. B., Davis, H. N., Williams, M. T. et al. (1997) Plasma cortisol levels of dogs at a county animal shelter. *Physiology & Behavior*, vol. 62, no. 3, pp. 485–490. [https://www.doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)80328-9](https://www.doi.org/10.1016/s0031-9384(97)80328-9) (In English)
- Karlson, P., Lüscher, M. (1959) ‘Pheromones’: A new term for a class of biologically active substances. *Nature*, vol. 183, no. 4653, pp. 55–56. <https://www.doi.org/10.1038/183055a0> (In English)
- Lecorps, B., Rödel, H. G., Féron, C. (2016) Assessment of anxiety in open field and elevated plus maze using infrared thermography. *Physiology & Behavior*, vol. 157, pp. 209–216. <https://www.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.02.014> (In English)
- Nolte, D. L., Mason, J. R., Epple, G. et al. (1994) Why are predator urines aversive to prey? *Journal of Chemical Ecology*, vol. 20, no. 7, pp. 1505–1516. <https://www.doi.org/10.1007/BF02059876> (In English)
- Novikov, S. N. (1988) *Feromony i razmnozhenie mlekopitayuschshikh: Fiziologicheskie aspekty [Pheromones and mammalian reproduction: Physiological aspects]*. Leningrad: Nauka Publ., 167 p. (In Russian)
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., Briley, M. (1985) Validation of open: Closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 14, no. 3, pp. 149–167. [https://www.doi.org/10.1016/0165-0270\(85\)90031-7](https://www.doi.org/10.1016/0165-0270(85)90031-7) (In English)
- Piccinni, A., Veltri, A., Marazziti, D. et al. (2018) Human Appeasing Pheromone (HAP) influence on behavior and psychopathological residual symptoms of patients with complex psychiatric disorders. *Clinical Case Reports*, vol. 6, no. 4, pp. 664–668. <https://www.doi.org/10.1002/ccr3.1348> (In English)
- Shepherd, J. K., Grewal, S. S., Fletcher, A. et al. (1994) Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated “zero-maze” as an animal model of anxiety. *Psychopharmacology*, vol. 116, no. 1, pp. 56–64. <https://www.doi.org/10.1007/BF02244871> (In English)
- Sorge, R. E., Martin, L. J., Isbester, K. A. et al. (2014) Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nature Methods*, vol. 11, no. 6, pp. 629–632. <https://www.doi.org/10.1038/nmeth.2935> (In English)
- Takahashi, L. K., Nakashima, B. R., Hong, H., Watanabe, K. (2005) The smell of danger: A behavioral and neural analysis of predator odor-induced fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 29, no. 8, pp. 1157–1167. <https://www.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.008> (In English)

- Tsapygina, R. I., Daev, E. V., Novikov, S. N. (1981) Deystvie ekzogennykh metabolitov samtsov domovoj myshi na protsess kletchnogo deleniya v generativnoj tkani molodykh zhivotnykh pri odnokratnykh i mnogokratnykh vozdeystviyakh [The effect of exogenic metabolites of male domestic mice on the process of cell division in the generative tissue of young animals under single and repeated exposure]. *Issledovaniya po genetike*, no. 9, pp. 17–23. (In Russian)
- Tucker, L. B., McCabe, J. T. (2017) Behavior of male and female C57BL/6J mice is more consistent with repeated trials in the elevated zero maze than in the elevated plus maze. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, vol. 11, article 13. <https://www.doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00013> (In English)
- van Driel, K. S., Talling, J. C. (2005) Familiarity increases consistency in animal tests. *Behavioral Brain Research*, vol. 159, no. 2, pp. 243–245. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.005> (In English)
- Vinogradova, E. P., Nemetz, V. V., Zhukov, D. A. (2013) Aktivnaya strategiya povedeniya kak factor riska depressivnopodobnykh narushenij posle khronicheskogo umerennogo stressa [Active coping style as a risk factor of depressive-like disorders after chronic mild stress]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I. P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 63, no. 5, pp. 589–596. <https://www.doi.org/10.7868/s0044467713050109> (In Russian)
- Vinogradova, E. P., Zhukov, D. A. (2018) The effects of intranasal administration of oxytocin on the behavior of rats with different behavioral strategies subjected to chronic mild stress. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 3, pp. 333–336. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0566-8> (In English)
- Wah, D. T. O., Ossenkopp, K.-P., Bishnoi, I., Kavaliers, M. (2019) Predator odor exposure in early adolescence influences the effects of the bacterial product, propionic acid, on anxiety, sensorimotor gating, and acoustic startle response in male rats in later adolescence and adulthood. *Physiology & Behavior*, vol. 199, pp. 35–46. <https://www.doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.003> (In English)
- Wells, D. L., Hepper, P. G. (1999) Male and female dogs respond differently to men and women. *Applied Animal Behaviour Science*, vol. 61, no. 4, pp. 341–349. [https://www.doi.org/10.1016/S0168-1591\(98\)00202-0](https://www.doi.org/10.1016/S0168-1591(98)00202-0) (In English)
- Zhang, J.-X., Cao, C., Gao, H. et al. (2003) Effects of weasel odor on behavior and physiology of two hamster species. *Physiology & Behavior*, vol. 79, no. 4–5, pp. 549–552. [https://www.doi.org/10.1016/s0031-9384\(03\)00123-9](https://www.doi.org/10.1016/s0031-9384(03)00123-9) (In English)
- Zhang, J.-X., Sun, L., Bruce, K. E., Novotny, M. V. (2008) Chronic exposure of cat odor enhances aggression, urinary attractiveness and sex pheromones of mice. *Journal of Ethology*, vol. 26, no. 2, pp. 279–286. <https://www.doi.org/10.1007/s10164-007-0060-1> (In English)
- Zhukov, D. A. (1996) Reaktsiya osobi na nekontroliruemoe vozdeystviye zavisit ot strategii povedeniya [The individual's response to uncontrolled exposure depends on the coping style]. *Fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 82, no. 4, pp. 21–29. (In Russian)



УДК 57.085.23

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>

Влияние кодируемых L-аминокислот на органотипическую культуру тканей различного генеза

Н. И. Чалисова^{✉1}, Е. А. Никитина^{1,2}, М. Л. Александрова³, Е. А. Золотоверхая³

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. реки Мойки, д. 48

³ Научно-клинический центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России, 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

Сведения об авторах

Наталья Иосифовна Чалисова,
SPIN-код: 2139-7608,
ORCID: 0000-0002-2371-0043,
e-mail: ni_chalisova@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

Марина Леонидовна
Александрова,
ORCID: 0000-0001-9118-7947,
e-mail: ml_alexandrova@mail.ru

Екатерина Андреевна
Золотоверхая,
ORCID: 0000-0002-9708-2596,
e-mail: E.Zolotoverkhaja@yandex.ru

Для цитирования:

Чалисова, Н. И., Никитина, Е. А.,
Александрова, М. Л.,
Золотоверхая, Е. А. (2021)

Влияние кодируемых
L-аминокислот

на органотипическую культуру
тканей различного генеза.

Интегративная физиология, т. 2,
№ 2, с. 196–204.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204>

Получена 26 февраля 2021;
прошла рецензирование 11 марта
2021; принята 13 марта 2021.

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

Права: © Авторы (2021).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Исследование механизмов регуляции в многоклеточных системах двух основных клеточных процессов — пролиферации и апоптоза — является актуальной задачей современной биологии и медицины. В последние десятилетия были накоплены данные о том, что кодируемые L-аминокислоты, являясь пластическим материалом при создании белковых молекул, в то же время сами могут регулировать клеточные процессы, усиливая или ослабляя пролиферацию и апоптоз. Эти сбалансированные процессы важны для развития живых организмов. Одним из важных свойств кодируемых аминокислот является их гидрофобность, зависящая от сочетания в аминокислотах протон-донорных и протон-акцепторных групп, что обеспечивает их участие в водородных связях с другими молекулами, в частности с молекулами растворителя. В связи с этим целью исследования было выявление действия аминокислот, которые обладали различной степенью гидрофобности, на пролиферацию в органотипической культуре тканей коры головного мозга и селезенки крыс. Установлено, что в ткани эктодермального генеза пролиферацию стимулировали в основном гидрофобные аминокислоты, в то время как эти же аминокислоты угнетали пролиферацию в мезодермальной ткани селезенки. Выявление тканеспецифического действия L-аминокислот создает базу для целенаправленного синтеза коротких пептидов при разработке новых лекарственных препаратов, предназначенных для усиления регенеративных процессов при патологии нервной и иммунной тканей.

Ключевые слова: пролиферация, аминокислоты, органотипическая культура тканей, кора головного мозга, селезенка.

The effect of coded L-amino acids on the organotypic culture of tissues of different genesis

N. I. Chalisova^{✉1}, E. A. Nikitina^{1,2}, M. L. Alexandrova³, E. A. Zolotoverkhaja³

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

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

³ Golikov Research Center of Toxicology, 1 Bekhtereva Str., Saint Petersburg 192019, Russia

Authors

Natalia I. Chalisova,

SPIN: 2139-7608,

ORCID: 0000-0002-2371-0043,

e-mail: ni_chalisova@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

Marina L. Alexandrova,

ORCID: 0000-0001-9118-7947,

e-mail: ml_alexandrova@mail.ru

Ekaterina A. Zolotoverkhaja,

ORCID: 0000-0002-9708-2596,

e-mail: E.Zolotoverkhaja@yandex.ru

For citation:

Chalisova, N. I., Nikitina, E. A.,

Alexandrova, M. L.,

Zolotoverkhaja, E. A. (2021)

The effect of coded L-amino acids

on the organotypic culture of tissues

of different genesis. *Integrative*

Physiology, vol. 2, no. 2, pp. 196–204.

[https://www.doi.org/10.33910/2687-](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204)

[1270-2021-2-2-196-204](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-196-204)

Received 26 February 2021;

reviewed 11 March 2021;

accepted 13 March 2021.

Funding: This study was supported

by the State Program of the Russian

Federation 47 GP “Scientific and

Technological Development of the

Russian Federation” (2019–2030)

(63.1).

Copyright: © The Authors (2021).

Published by Herzen State

Pedagogical University of Russia.

Open access under [CC BY-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[License 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Abstract. The study of the regulatory mechanisms of two basic processes in multicellular systems, i. e., proliferation and apoptosis, stands high on the agenda of modern biology and medicine. Recent data show that the coded L-amino acids are not only the plastic material for the synthesis of protein, they can also regulate cellular processes, increasing or decreasing proliferation and apoptosis. These processes provide the development of a living organism. Hydrophobic properties of amino acids are one of their key characteristics. They depend on the combination of the proton-donor and proton-acceptor groups. Hydrophobic properties make it possible for L-amino acids to participate in the hydrogen linking with the solvent molecules. The aim of study was to identify the effect of amino acids with different hydrophobic properties on the organotypic culture of rat brain cortex and spleen tissues. It was shown that in the tissues of ectodermal genesis proliferation was stimulated mainly by the amino acids with hydrophobic properties, but the same amino acids inhibited proliferation in the tissues of mesodermal genesis. The tissue-specific effect of L-amino acids is the foundation for the synthesis of short peptides in new drug products developed to enhance regeneration processes in nerve and immune tissue.

Keywords: proliferation, amino acids, organotypic tissue culture, brain cortex, spleen.

Введение

Актуальной проблемой современной биологии и медицины является исследование механизмов регулирования сложного равновесного состояния между пролиферацией и апоптозом. В тканях существует разнонаправленная регуляция репаративных процессов — как в сторону стимуляции клеточной пролиферации,

так и в сторону ее торможения за счет апоптоза. Эти сбалансированные процессы обеспечивают развитие и жизнедеятельность организмов. Экспрессия генов при этих процессах регулируется различными цитокинами, включающими в себя полипептидные факторы роста, а также пептидами (Хавинсон и др. 2014; Швецов и др. 2015; Khavinson et al. 2020a; 2021). Однако в настоящее время накапливаются данные о том,

что 20 кодируемых (протеиногенных или стандартных) L-аминокислот не только являются пластическим материалом при синтезе белковых молекул, но и сами могут модифицировать экспрессию генов-мишеней и таким образом, играя роль сигнальных молекул, регулировать гомеостаз (Bonfili et al. 2017; Kimball, Jefferson 2006; Kimura, Ogiwara 2005; Krall 2016). Таким образом, кодируемые аминокислоты составляют основу биологической жизни на Земле. Плазма крови представляет собой их депо и обеспечивает транспорт аминокислот к определенным органам и тканям. В связи с тем, что аминокислоты являются гетерогенным классом соединений, многие из них имеют свои специфические метаболические пути, а также особые функции. Так, например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, аспарагин и глутамин играют важную роль в обмене других аминокислот, в обмене азота, синтезе мочевины и в обеспечении энергетического метаболизма быстро делящихся тканей (Cruzat et al. 2018). Глутамат (амид глутаминовой кислоты) является ключевым возбуждающим нейромедиатором в ЦНС (Hawkins 2009). Заменяемая аминокислота пролин служит компонентом ключевых структурных белков организма и участвует в регуляции экспрессии генов и дифференциации клеток, активации mTOR (mammalian target of rapamycin), синтезе активных форм кислорода (Phang et al. 2015). Аминокислота глицин, наряду с пролином и гидроксипролином (протеиногенной, но не кодируемой аминокислотой), является ключевым компонентом коллагенов, а также вместе с серином и метионином участвует в обмене одноуглеродных фрагментов (Ducker, Rabinowitz 2017).

Физико-химические свойства аминокислот и их полифункциональность важны для осуществления многочисленных регуляторных функций этих веществ в живых организмах. Сочетание в аминокислотах протон-донорных и протон-акцепторных групп, в зависимости от гидрофобности, обеспечивает их участие в водородных связях с другими молекулами, в частности с молекулами растворителя (Aftabuddin, Kundu 2007). Разработана шкала гидрофобности аминокислотных остатков кодируемых аминокислот, в которой гидрофобность остатка глицина (не имеющего, в отличие от остальных аминокислот, двух форм L и D), принимается за ноль, гидрофильные аминокислоты находятся в диапазоне 0–3,9 кДж/моль, гидрофобные — в диапазоне 4,1–11,3 кДж/моль (Шатаева и др. 2003).

Одним из наиболее адекватных методов быстрого скринингового исследования влияния различных веществ на процессы регенерации

на клеточном уровне является метод органотипического культивирования тканей живого организма. Этот метод позволяет исследовать местное воздействие биологически активных веществ (БАВ), то есть исключать системные эффекты нервной и эндокринной систем, действующих в целостном организме. Кроме того, в органотипической культуре имеется иерархическая соподчиненность различных клеточных популяций, в отличие от диссоциированной культуры клеток, что позволяет сохранять нормальные тканевые взаимодействия между отдельными клетками. Поэтому с помощью метода органотипического культивирования можно исследовать влияние биологически активных веществ не просто на разрозненные клетки, а на ткань определенного органа в целом (Концевая и др. 2012; Чалисова и др. 2003). Кроме того, экономические затраты на органотипическое культивирование тканей значительно меньше, чем на длительные эксперименты на организменном уровне с использованием интактных животных. Во всех исследованиях методом органотипического культивирования тканей продемонстрирована высокая воспроизводимость экспериментальных данных при соблюдении основных условий эксперимента (в частности, стерильности) (Chalisova et al. 2015). Таким образом, возможно исследование влияния кодируемых L-аминокислот непосредственно на ткани различного генеза в эксплантатах органов экспериментальных животных.

Целью работы было исследование влияния 20 кодируемых L-аминокислот с различной степенью гидрофобности на процессы пролиферации в органотипической культуре тканей — эктодермального генеза (кора головного мозга) и мезодермального генеза (селезенка).

Материал и методы

Работа проведена на самцах крыс линии Вистар массой 200–250 г из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Крысы умерщвлялись при вдыхании паров эфира. В экспериментах по органотипическому культивированию тканей использовано 700 эксплантатов коры головного мозга и 600 эксплантатов селезенки, полученных от 12 крыс.

Отпрепарированные в стерильных условиях фрагменты тканей разделяли на более мелкие части величиной около 1 мм³, которые помещали в чашки Петри с полилизинным покрытием дна. Питательная среда состояла из 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной

телячьей сыворотки. В среду добавляли глюкозу (0,6%), инсулин (0,5 ед./мл), гентамицин (4 ед./мл). *L*-аминокислоты (Sigma, США) — глицин (Gly), аланин (Ala), аспарагин (Asn), гистидин (His), лизин (Lys), серин (Ser), глутамин (Gln), аргинин (Arg), пролин (Pro), аспарагиновая (Asp) и глутаминовая (Glu) кислоты, тирозин (Tyr), цистеин (Cys), валин (Val), треонин (Thr), метионин (Met), лейцин (Leu), изолейцин (Ile), фенилаланин (Phe), триптофан (Trp) вводили в культуральную среду в эффективных концентрациях 0,05 нг/мл. В чашки Петри с экспериментальными эксплантатами добавляли 3 мл питательной среды с исследуемой аминокислотой, в чашки Петри с контрольными эксплантатами — только 3 мл питательной среды; таким образом, эксплантаты экспериментальной и контрольной групп развивались в одинаковых объемах питательной среды. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °С и через 3 суток просматривали под фазово-контрастным микроскопом.

Определяли индекс площади (ИП), который рассчитывали в условных единицах как соотношение площади всего эксплантата (вместе с зоной пролиферирующих и выселяющихся клеток) к площади центральной зоны эксплантата. Для визуализации эксплантатов применяли микротеленасадку для микроскопа (серия 10, МТН-13 «Альфа-Телеком», Россия). Для расчета индекса площади эксплантатов использовали программу PhotoM 1.2. Для каждого исследуемого вещества анализировали 20–25 экспериментальных эксплантатов и 20–23 контрольных. Достоверность различий в индексах площади контрольных и экспериментальных эксплантатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента (для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро — Уилка). Значения индекса площади выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100%.

Результаты и обсуждение

В эксплантатах коры головного мозга зона роста состояла из мигрирующих и пролиферирующих нейроцитов, глиальных клеток. Увеличение зоны роста происходило под влиянием шести гидрофобных аминокислот (аспарагиновая кислота, валин, треонин, метионин, лейцин, изолейцин), когда ИП статистически достоверно увеличивался на 40–56% по сравнению с ИП контрольных эксплантатов (табл. 1). Гидрофильные аминокислоты, за исключением гистидина, при добавлении которого ИП увеличивался на

42% по сравнению с контролем, не оказывали стимулирующего влияния на развитие нервной ткани. Глицин и пролин оказывали ингибирующий эффект на ткань коры головного мозга, ИП уменьшался на 31% и 22% соответственно по сравнению с контролем.

Однако в ткани мезодермального генеза — селезенке — стимуляция пролиферации происходила иным образом, чем в эктодермальной ткани коры головного мозга. Было выявлено, что под влиянием трех гидрофильных аминокислот (аспарагин, лизин, аргинин) ИП эксплантатов селезенки статистически достоверно увеличивался на 30–42%. В то же время девять гидрофобных аминокислот вызывали выраженный проапоптотический эффект. ИП при действии аспарагиновой кислоты, тирозина, валина, треонина, цистеина, метионина, лейцина, фенилаланина, триптофана статистически достоверно уменьшался на 30–42% по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. Исключение составили глутаминовая кислота, увеличивавшая ИП на 25% по сравнению с контролем, а также изолейцин, при действии которого ИП находился на уровне ИП контрольных эксплантатов. Следовательно, в ткани селезенки только четыре гидрофильные аминокислоты (три из них с заряженными боковыми радикалами — лизин, аргинин, глутаминовая кислота) оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию, в то время как двенадцать кодируемых аминокислот (в том числе аминокислота с заряженным боковым радикалом — аспарагиновая кислота) угнетают пролиферацию в зоне роста эксплантатов.

Таким образом, разнонаправленное действие аминокислот на иммунные клетки селезенки может быть связано с различной гидрофобностью их боковых цепей, которая определяет характер межмолекулярных взаимодействий (Aflabudin 2007). Ранее иммуноцитохимическими методами было показано, что пролиферация и дифференцировка иммунных клеток в органотипической культуре селезенки при воздействии аминокислот происходила различным образом. Аспарагиновая кислота, ингибирующая зону роста эксплантатов, в 2 раза снижала экспрессию маркера синтеза мембранного гликопротеина CD20 по сравнению с контролем, в то время как под влиянием глутаминовой кислоты, стимулировавшей рост эксплантатов, CD20 увеличивался в 20 раз (Концевая и др. 2012). Это может быть связано с высоким регенерационным потенциалом лимфоидной ткани селезенки, при влиянии на которую большинство гидрофобных аминокислот оказывают ингибирующее действие

Табл. 1. Влияние гидрофильных и гидрофобных аминокислот на индекс площади (ИП%) эксплантатов коры головного мозга и селезенки

Table 1. The effect of hydrophilic and hydrophobic amino acids on area index (AI%) of cerebral cortex and spleen explants

Аминокислота	Гидрофобность, кДж/моль	ИП (%), кора головного мозга	ИП (%), селезенка
Гидрофильные аминокислоты			
Gly	0	-31 ± 7*	8 ± 3
Ala	0,5	-9 ± 1	-4 ± 2
Asn	0,8	9 ± 2	+38 ± 9*
His	1,0	+42 ± 7*	-35 ± 8*
Lys	1,2	+4 ± 2	+42 ± 7*
Ser	1,3	-8 ± 5	-14 ± 9
Gln	1,9	+8 ± 4	-30 ± 11*
Arg	2,5	+7 ± 5	+30 ± 8*
Pro	3,0	-22 ± 3*	-27 ± 11*
Glu	3,9	+7 ± 6	+25 ± 7*
Гидрофобные аминокислоты			
Asp	4,1	+56 ± 11*	-40 ± 13*
Tyr	4,4	-20 ± 3*	-30 ± 12*
Val	5,3	+55 ± 9*	-39 ± 10*
Thr	5,8	+40 ± 5*	-41 ± 13*
Cys	5,9	+7 ± 2	-35 ± 11*
Met	5,9	+57 ± 7*	-42 ± 11*
Leu	7,5	+55 ± 5*	-38 ± 9*
Ile	7,5	+41 ± 7*	-7 ± 3
Phe	9,1	-4 ± 1	-38 ± 10*
Trp	11,3	-22 ± 5*	-35 ± 8*

Примечание: * ($p < 0,05$) — отличия по сравнению с индексом площади в контроле

Note: * ($p < 0.05$) — as compared with area index in the control group

для сохранения баланса между процессами пролиферации и апоптоза.

В селезенке происходит постоянный процесс клеточного обновления. Ранее было показано, что при действии как внешних стрессорных факторов, так и биорегуляторных пептидов в селезенке происходит наибольшее усиление пролиферации по сравнению с тканями экто- и энтодермального генеза (Ivanova et al. 2018; Zalomaeva et al. 2020).

Изменение клеточной пролиферации может быть связано с нарушениями работы различных клеточных сигнальных каскадов, которые регулируют экспрессию генов не только посредством активации эффекторных молекул, но и прямо воздействуя на генетический аппарат. Возможно, этим объясняется согласованность биохимических каскадов в процессах адаптации в ответ на стрессорные воздействия (Nikitina et al. 2018a; 2018b), сопровождающие эти процессы.

Все живые организмы находятся в непрерывном взаимодействии с внешней средой, постоянно испытывают воздействие неблагоприятных факторов, вызывающих в клетке различные повреждения. Помимо специфической реакции на каждое конкретное воздействие, в клетке возникают и неспецифические изменения (Мамон и др. 1999). Изменение тех или иных факторов среды может вызвать состояние физиологического стресса, характеризующееся модификацией метаболизма и сбоем в функционировании генома. К подобным факторам могут быть отнесены и эпигенетические регуляторы (Хавинсон и др. 2014), способные одновременно вовлекать в ответную реакцию значительное число генов, в том числе и те гены, от которых зависят гуморальные защитные системы организма. Такими регуляторами являются и короткие пептиды, эпигенетически воздействующие на геном, для раскрытия механизма действия которых необходимо исследование тканеспецифического действия *L*-аминокислот.

Заключение

Установлено, что кодируемые *L*-аминокислоты, в зависимости от их гидрофильных и гидрофобных свойств, оказывают неодинаковое влияние на ткани различного генеза. Это также свидетельствует о тканеспецифическом действии кодируемых *L*-аминокислот. Таким образом, выявлено, что тканеспецифичное действие аминокислот четко связано со степенью гидрофобности каждой из них. Эти данные будут способствовать целенаправленному синтезу олигопептидов (коротких пептидов из 2–10 кодируемых аминокислот). В настоящее время на основе ряда коротких пептидов создаются лекарственные препараты (Батоцыренова и др. 2018; Khavinson et al. 2020a; 2020b). Эти лекарственные

препараты, обладающие низкой иммуногенностью и высокой физиологической активностью, являются перспективными лечебными средствами.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии на основе анализа аминокислотного состава тканей млекопитающих, а также методами высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) из полипептидных комплексов головного мозга телят были выявлены и синтезированы различные олигопептиды (Хавинсон и др. 2015). Эти короткие пептиды оказались способными взаимодействовать с ДНК и гистонами, т. е. эпигенетически регулировать экспрессию генов и синтез белков, таких как p53, виментин, серотонин, кальмодулин (Ashapkin et al. 2020; Caputi et al. 2019; Khavinson et al. 2020b; 2021). Весьма важно также, что кодируемые аминокислоты и синтезированные из них короткие пептиды эффективно действуют в ультрамалых дозах, которые не вызывают никаких побочных явлений (Khavinson et al. 2021). В то же время были получены результаты, свидетельствующие о том, что аминокислоты и их производные способны разнонаправленно влиять на клеточную пролиферацию в коре головного мозга крыс (Chalisova et al. 2019). В связи с этим полученные данные о стимуляции кодируемыми *L*-аминокислотами пролиферации в тканях организма необходимо учитывать при синтезе новых биорегуляторных пептидов. Выявление тканеспецифического действия *L*-аминокислот создает базу для целенаправленного синтеза коротких пептидов при разработке новых лекарственных препаратов, предназначенных для усиления регенеративных процессов при патологии нервной и иммунной тканей.

Литература

- Батоцыренова, Е. Г., Гавриленкова, А. П., Гадон, В. Л. и др. (2018) *Средство для коррекции десинхроноза, вызванного нарушением светового режима*. Патент на изобретение RU 2660578. Дата регистрации 06.07.2018. Выдано Роспатентом.
- Концева, Е. А., Линькова, Н. С., Чалисова, Н. И. и др. (2012) Влияние аминокислот на экспрессию сигнальных молекул в органотипической культуре селезенки. *Клеточные технологии в биологии и медицине*, № 2, с. 102–105.
- Мамон, А. А., Бондаренко, А. В., Третьякова, И. В. и др. (1999) Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрозофилы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*, т. 4, № 24, с. 94–107.
- Хавинсон, В. Х., Кузник, Б. И., Рыжак, Г. А. (2014) *Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма*. СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 271 с.
- Хавинсон, В. Х., Чалисова, Н. И., Линькова, Н. С. и др. (2015) Зависимость тканеспецифического действия пептидов от их количественного аминокислотного состава. *Фундаментальные исследования*, № 2-3, с. 497–503.

- Чалисова, Н. И., Быков, Н. М., Зезюлин, П. Н. (2003) Реципрокные соотношения пролиферативной активности в центральной и периферической зонах органотипической культуры селезенки при действии вилона у крыс разного возраста. *Успехи геронтологии*, т. 11, с. 104–108.
- Шатаева, Л. К., Хавинсон, В. Х., Ряднова, И. Ю. (2003) *Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы)*. СПб.: Наука, 211 с.
- Шведов, А. В., Дюжикова, Н. А., Савенко, Ю. Н. и др. (2015) Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз-3,9 в мозге крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, т. 160, № 8, с. 178–181.
- Aftabuddin, Md., Kundu, S. (2007) Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophysical Journal*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231. <https://www.doi.org/10.1529/biophysj.106.098004>
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://www.doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3>
- Bonfili, L., Cecarini, V., Cuccioloni, M. et al. (2017) Essential amino acid mixtures drive cancer cells to apoptosis through proteasome inhibition and autophagy activation. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, vol. 284, no. 11, pp. 1726–1737. <https://www.doi.org/10.1111/febs.14081>
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, pp. 1–12. <https://www.doi.org/10.1177/2058738419828613>
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S. et al. (2019) Effect of tryptophan and kynurenine on cell proliferation in tissue culture of the cerebral cortex in young and old rats. *Advances in Gerontology*, vol. 9, no. 2, pp. 186–189. <https://www.doi.org/10.1134/S2079057019020073>
- Chalisova, N. I., Lin'kova, N. S., Nichik, T. E. et al. (2015) Peptide regulation of cells renewal processes in kidney tissue cultures from young and old animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, pp. 124–127. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2906-9> (In English)
- Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K. et al. (2018) Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, vol. 10, no. 11, article 1564. <https://www.doi.org/10.3390/nu10111564>
- Ducker, G. S., Rabinowitz, J. D. (2017) One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 27–42. <https://www.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009>
- Hawkins, R. A. (2009) The blood-brain barrier and glutamate. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 3, pp. 867S–874S. <https://www.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462BB>
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496618040075>
- Kimball, S. R., Jefferson, L. S. (2006) New functions for amino acids: Effects on gene transcription and translation. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 500S–507S. <https://www.doi.org/10.1093/ajcn/83.2.500S>
- Khavinson, V., Linkova, N., Diatlova, A., Trofimova, S. (2020a) Peptide regulation of cell differentiation. *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 1, pp. 118–125. <https://www.doi.org/10.1007/s12015-019-09938-8>
- Khavinson, V., Linkova, N., Dyatlova, A. et al. (2020b) Peptides: Prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules*, vol. 25, no. 19, article 4389. <https://www.doi.org/10.3390/molecules25194389>
- Khavinson, V., Lin'kova, N., Kozhevnikova, E., Trofimova, S. (2021) EDR peptide: Possible mechanism of gene expression and protein synthesis regulation involved in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules*, vol. 26, no. 1, article 159. <https://www.doi.org/10.3390/molecules26010159>
- Krall, A. S., Xu, S., Graeber, T. G. et al. (2016) Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor. *Nature Communications*, vol. 7, article 11457. <https://www.doi.org/10.1038/ncomms11457>
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilyeva, O. V. et al. (2018a) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. <https://www.doi.org/10.21519/0234-2758-2018-34-3-67-77>
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2018b) Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 7, pp. 796–803. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0632-2>
- Phang, J. M., Liu, W., Hancock, C. N. et al. (2015) Proline metabolism and cancer: Emerging links to glutamine and collagen. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 18, no. 1, pp. 71–77. <https://www.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000121>
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://www.doi.org/10.1134/S1063784220100254>

References

- Aftabuddin, Md., Kundu, S. (2007) Hydrophobic, hydrophilic, and charged amino acid networks within protein. *Biophysical Journal*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231. <https://www.doi.org/10.1529/biophysj.106.098004> (In English)
- Ashapkin, V., Khavinson, V., Shilovsky, G. et al. (2020) Gene expression in human mesenchymal stem cell aging cultures: Modulation by short peptides. *Molecular Biology Reports*, vol. 47, no. 6, pp. 4323–4329. <https://www.doi.org/10.1007/s11033-020-05506-3> (In English)
- Batotsyrenova, E. G., Gavrilenkova, L. P., Gadon, V. L. et al. (2018) *Sredstvo dlya korrektsii desinkhronoza, vyzvannogo narusheniem svetovogo rezhima [Remedy for correcting desynchronization caused by changing the light regime]*. Patent for invention RU 2660578. Register date 06.07.2018. Granted by Rospatent. (In Russian)
- Bonfili, L., Cecarini, V., Cuccioloni, M. et al. (2017) Essential amino acid mixtures drive cancer cells to apoptosis through proteasome inhibition and autophagy activation. *Federation of European Biochemical Societies Journal*, vol. 284, no. 11, pp. 1726–1737. <https://www.doi.org/10.1111/febs.14081> (In English)
- Caputi, S., Trubiani, O., Sinjari, B. (2019) Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 33, pp. 1–12. <https://www.doi.org/10.1177/2058738419828613> (In English)
- Chalisova, N. I., Bikov, N. M., Zezulin, P. N. (2003) Retsiproknye sootnosheniya proliferativnoy aktivnosti v tsentralnoj i perifericheskoj zonakh organotipicheskoy kultury selezenki pri dejstvii vilona u krysa rasnogo vosrasta [Vilon effect on reciprocal relations of proliferative activity in central and peripheral fields in the spleen organotypic culture of rats of various age]. *Uspekhi gerontologii — Advances in Gerontology*, vol. 11, pp. 104–108. (In Russian)
- Chalisova, N. I., Ivanova, P. N., Zalomaeva, E. S. et al. (2019) Effect of tryptophan and kynurenine on cell proliferation in tissue culture of the cerebral cortex in young and old rats. *Advances in Gerontology*, vol. 9, no. 2, pp. 186–189. <https://www.doi.org/10.1134/S2079057019020073> (In English)
- Chalisova, N. I., Lin'kova, N. S., Nichik, T. E. et al. (2015) Peptide regulation of cells renewal processes in kidney tissue cultures from young and old animals. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 159, pp. 124–127. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2906-9> (In English)
- Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K. et al. (2018) Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, vol. 10, no. 11, article 1564. <https://www.doi.org/10.3390/nu10111564> (In English)
- Ducker, G. S., Rabinowitz, J. D. (2017) One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, vol. 25, no. 1, pp. 27–42. <https://www.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009> (In English)
- Hawkins, R. A. (2009) The blood-brain barrier and glutamate. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 3, pp. 867S–874S. <https://www.doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462BB> (In English)
- Ivanova, P. N., Surma, S. V., Shchegolev, B. F. et al. (2018) The effects of weak static magnetic field on the development of organotypic tissue culture in rats. *Doklady Biological Sciences*, vol. 481, no. 4, pp. 132–134. <https://www.doi.org/10.1134/S0012496618040075> (In English)
- Kimball, S. R., Jefferson, L. S. (2006) New functions for amino acids: Effects on gene transcription and translation. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 500S–507S. <https://www.doi.org/10.1093/ajcn/83.2.500S> (In English)
- Khavinson, V. K., Chalisova, N. I., Linkova, N. S. et al. (2015) Zavisimost' tkanespetsificheskogo dejstviya peptidov ot ikh kolichestvennogo aminokislotojnogo sostava [The dependence of tissue-specific peptides activity on the number of amino acids in the peptides]. *Fundamental'nye issledovaniya — Fundamental Research*, no. 2–3, pp. 497–503. (In Russian)
- Khavinson, V. K., Kuznik, B. I., Ryzhak, G. A. (2014) *Peptidnye geroprotektory — epigeneticheskie regulatory fiziologicheskikh funktsij organizma [Peptide geroprotectors are epigenetic regulators of the physiological functions of the body]*. Saint Petersburg: Herzen State Pedagogical University Publ., 271 p. (In Russian)
- Khavinson, V., Linkova, N., Diatlova, A., Trofimova, S. (2020a) Peptide regulation of cell differentiation. *Stem Cell Reviews and Reports*, vol. 16, no. 1, pp. 118–125. <https://www.doi.org/10.1007/s12015-019-09938-8> (In English)
- Khavinson, V., Linkova, N., Dyatlova, A. et al. (2020b) Peptides: Prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules*, vol. 25, no. 19, article 4389. <https://www.doi.org/10.3390/molecules25194389> (In English)
- Khavinson, V., Lin'kova, N., Kozhevnikova, E., Trofimova, S. (2021) EDR peptide: Possible mechanism of gene expression and protein synthesis regulation involved in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecules*, vol. 26, no. 1, article 159. <https://www.doi.org/10.3390/molecules26010159> (In English)
- Kontsevaya, E. A., Lin'kova, N. S., Chalisova, N. I. et al. (2012) Vliyaniye aminokislota na ekspressiyu signal'nykh molekul v organotipicheskoy kul'ture selezenki [Effect of amino acids on the expression of signaling molecules in organotypic culture of the spleen]. *Kletochnyye tekhnologii v biologii i meditsine — Cell Technologies in Biology and Medicine*, no. 2, pp. 102–105. (In Russian)
- Krall, A. S., Xu, S., Graeber, T. G. et al. (2016) Asparagine promotes cancer cell proliferation through use as an amino acid exchange factor. *Nature Communications*, vol. 7, article 11457. <https://www.doi.org/10.1038/ncomms11457> (In English)

- Mamon, L. A., Bondarenko, L. V., Tretyakova, I. V. et al. (1999) Posledstviya kletchnogo stressa pri narushennom sinteze belkov teplovogo shoka u drozofily [Consequences of cell stress in conditions of disturbed synthesis of heat shock proteins in *Drosophila melanogaster*]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya — Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology*, vol. 4, no. 24, pp. 94–107. (In Russian)
- Nikitina, E. A., Chernikova, D. A., Vasilyeva, O. V. et al. (2018a) Effect of antioxidants on medium-term memory formation in mutant *cardinal* of *Drosophila melanogaster*. *Biotechnology*, vol. 34, no. 3, pp. 67–77. <https://www.doi.org/10.21519/0234-2758-2018-34-3-67-77> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2018b) Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 48, no. 7, pp. 796–803. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-018-0632-2> (In English)
- Phang, J. M., Liu, W., Hancock, C. N. et al. (2015) Proline metabolism and cancer: Emerging links to glutamine and collagen. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 18, no. 1, pp. 71–77. <https://www.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000121> (In English)
- Shatayeva, L. K., Khavinson, V. K., Ryadnova, I. Yu. (2003) *Peptidnaya samoregulyatsiya zhivyykh sistem (fakty i gipotezy)* [Peptide self-regulation of living systems (facts and hypotheses)]. Saint Petersburg: Nauka Publ., 211 p. (In Russian)
- Shvetsov, A. V., Dyuzhikova, N. A., Savenko Yu. N. et al. (2015) Vliyaniye eksperimental'noj komy na ekspressiyu belka bcl-2 i kaspas-3,9 v mozge krysa [The effect of experimental coma on the expression of the bcl-2 protein and caspase-3.9 in the rat brain]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny — Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, vol. 160, no. 8, pp. 178–181. (In Russian)
- Zalomaeva, E. S., Ivanova, P. N., Chalisova, N. I. et al. (2020) Effects of weak static magnetic field and oligopeptides on cell proliferation and cognitive functions in different animal species. *Technical Physics*, vol. 65, no. 10, pp. 1585–1590. <https://www.doi.org/10.1134/S1063784220100254> (In English)



Check for updates

Экспериментальные статьи

УДК 612.843.1

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-205-214>

Микроструктура внутриполушарных восходящих путей в экстрастриарные поля коры кошки

С. В. Алексеенко^{✉1}, П. Ю. Шкорбатова¹

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

Сведения об авторах

Светлана Валентиновна
Алексеенко, SPIN-код: 8790-1965,
Scopus AuthorID: 56926401700,
e-mail: binocularity@yandex.ru

Полина Юрьевна Шкорбатова,
SPIN-код: 8045-0488,
Scopus AuthorID: 55382916200,
ORCID: 0000-0001-5777-7775,
e-mail: polinavet@mail.ru

Для цитирования:

Алексеенко, С. В.,
Шкорбатова, П. Ю. (2021)
Микроструктура
внутриполушарных восходящих
путей в экстрастриарные поля
коры кошки. *Интегративная
физиология*, т. 2, № 2, с. 205–214.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-205-214>

Получена 30 января 2021; прошла
рецензирование 12 марта 2021;
принята 19 марта 2021.

Права: © Авторы (2021).

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

Аннотация. Экстрастриарные поля 19 и 21а коры кошки участвуют в анализе формы и текстуры изображений. С целью изучения микроструктуры внутриполушарных связей корковых полей разных уровней иерархии микроионофоретически вводили пероксидазу хрена в отдельные вертикальные колонки полей 19, 21а коры и выявляли ретроградно меченые клетки в полях 17 и 18. Инъецированные колонки локализовались в области проекции контралатерального полулопа зрения от –2 до +15 угл. град по вертикали и от 2 до 10 угл. град по горизонтали. На основе анализа непрерывной серии фронтальных срезов головного мозга, оцифрованных с двадцатикратным увеличением размера, реконструировали положение меченых клеток на выпрямленной поверхности коры. Обнаружено, что колонки полей 19, 21а, кроме входов из областей проекции контралатерального полулопа зрения в полях 17, 18, получают также афферентацию из переходной зоны 17/18, в которой представлена часть ипсилатерального полулопа зрения. Расстояния между этими областями афферентации зависели от удаленности инъецированных колонок от проекции центрального вертикального меридиана поля зрения и были в соответствии со зрительно-проекционными картами полей 17, 18. В переходной зоне 17/18 также выявлены зависящие от азимута колонок изменения в положении афферентных клеток, которые свидетельствуют о ее разделении на две ретинотопически упорядоченные подзоны, относящиеся к полям 17 и 18. На основании имеющихся сведений о степени глазного доминирования у клеток переходной зоны 17/18 и областей за ее пределами в полях 17, 18 предполагается, что выявленная конвергенция входов из этих полей обеспечивает нейронам полей 19, 21а настройку на более сложные признаки в конфигурации изображений и положении объектов в пространстве по сравнению с полями 17, 18.

Ключевые слова: кошка; нейронные связи; поля 19, 21а; поля 17, 18; переходная зона 17/18.

Microstructure of intrahemispheric pathways ascending to the extrastriate cortical areas of the cat

S. V. Alekseenko^{✉1}, P. Yu. Shkorbatova¹

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

Authors

Svetlana V. Alekseenko,
SPIN: 8790-1965,
Scopus AuthorID: 56926401700,
e-mail: binocularity@yandex.ru

Polina Yu. Shkorbatova,
SPIN: 8045-0488,
Scopus AuthorID: 55382916200,
ORCID: 0000-0001-5777-7775,
e-mail: polinavet@mail.ru

For citation: Alekseenko, S. V., Shkorbatova, P. Yu. (2021) Microstructure of intrahemispheric pathways ascending to the extrastriate cortical areas of the cat. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 2, pp. 205–214. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-2-205-214>

Received 30 January 2021;
reviewed 12 March 2021;
accepted 19 March 2021.

Copyright: © The Authors (2021).
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. To study the microstructure of intrahemispheric connections between cortical areas of different hierarchical levels, horseradish peroxidase was microionophoretically injected into the vertical columns of areas 19, 21a. Retrogradely labeled cells in areas 17 and 18 were identified and reconstructed on the unfolded cortical surface. It was found that the columns of areas 19, 21a, in addition to the inputs from the zones of contralateral visual hemifield projection in areas 17, 18, also receive afferentation from the transition zone 17/18, which partly represents ipsilateral hemifield. The distance between these zones of afferentation depended on the distance of the injected column from the projection of the central vertical meridian of the visual field and coincided with the visual projection maps of areas 17, 18. Revealed changes in the position of afferent cells in the transition zone 17/18 were also dependent on the azimuth of the columns. It indicates the transition zone 17/18 division into two retinotopically ordered subzones related to areas 17 and 18. It is assumed that the convergence of inputs from areas 17, 18 makes it possible for the neurons of areas 19, 21a to tune for more complex features in the configuration of images and the spatial location of objects in comparison with neurons in areas 17, 18.

Keywords: cat; neuronal connections; areas 19, 21a; areas 17, 18; transition zone 17/18.

Введение

Интегративная физиология базируется на сведениях об анатомии организма, структуре его органов, отделов и связей между ними. В зрительной системе, мозг интегрирует информацию, извлекаемую из внешнего мира миллионами фоторецепторов, объединяя связями группы клеток внутри и между структурами, при этом также происходит разделение путей анализа и передачи сигналов о разных признаках изображений. У приматов и высокоорганизованных животных выделение формы, текстуры, динамических свойств изображений происходит в зрительной коре. Выявленные закономерности в послойной организации связей между зрительными и ассоциативными полями коры у кошки позволили создать представление о 10–13-уровневой структурно-функциональной иерархии этих полей (Hubel, Wiesel 2005; Scannell et al. 1995; Tusa et al. 1981). Однако детализация нейронных связей в корковых полях и между ними на микроструктурном уровне с учетом имеющегося разнообразия морфологических

типов клеток и их функциональных свойств изучена недостаточно.

К настоящему времени имеются сведения о структуре нейронных связей отдельных структурно-функциональных элементов коры (глазодоминантных колонок нейронов) в зрительных полях 17, 18 и связей между ними. У кошки эти поля относятся к нижним уровням корковой иерархии, они параллельно получают афферентные волокна из слоев А и А1 подкоркового дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) (Dreher 1986; Rosenquist 1985). Выявленные различия полей 17, 18 по пространственной ориентации областей внутризонально связанных нейронов указывают на более детальный анализ в поле 17 горизонтальной составляющей изображений, а в поле 18 — вертикальной (Alekseenko et al. 1999; Toporova et al. 2001).

Целью данной работы было изучение микроструктуры внутриполушарных нейронных связей полей 17, 18 с полями следующих уровней корковой иерархии у кошки — полями 19 и 21a. Эти поля, кроме входов из полей 17, 18, имеют также входы из слоев С НКТд, а также из

медиального интерламинарного ядра и комплекса ядер «латеральное заднее — пульвинар» (Dreher 1986; Morley, Vickery 1997; Raczkowski, Rosenquist 1983; Symonds, Rosenquist 1984). На основании данных о функциональных свойствах нейронов полей 19, 21а, а также сведений из поведенческих опытов предполагается, что эти поля участвуют в анализе формы и текстуры изображений (Doty 1971; Hughes, Sprague 1986; Khayat et al. 2000; Mimeault et al. 2002).

Методика

В работе было использовано семь взрослых кошек массой 2,5–3,5 кг. Все эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Директивы Совета Европейского Парламента по защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (2010/63EU) об использовании животных для экспериментальных исследований и были одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук (заключение № 01/18 от 18.01.2021).

В день опыта животное анестезировали смесью Золетила 100 (золотепам + тилетамин, Virbac, Франция) в дозе 5 мг/кг и 2% ксилазина (Interchemie werken «De Adelaar» BV, Нидерланды) в дозе 2 мг/кг. Трепанацию черепа, рассечение твердой мозговой оболочки и введение маркера нейронных связей проводили животным в стереотаксическом аппарате. В качестве маркера нейронных связей использовали пероксидазу хрена (8%-ный раствор на фосфатном буфере, pH 6,2; Boehringer, Германия), которую вводили животному в колонку поля 19 или поля 21а коры микроионофоретически под постоянным током +0,5 мкА (Spencer et al. 1978).

Для того чтобы обеспечить выход маркера нейронных связей по всей глубине корковой колонки, стеклянный микроэлектрод (внутренний диаметр кончика 10–20 мкм), заполненный маркером, ориентировали перпендикулярно поверхности коры и погружали шаговым двигателем на глубину 1500–1800 мкм. Затем поднимали на 200–400 мкм и проводили ионофорез постоянным током в течение 20 мин (референтный электрод крепили над другим полушарием мозга). После выключения тока микроэлектрод поднимали до глубины 600–800 мкм и оставляли на 10 мин. Через 36–48 часов кошке под глубоким нембуталовым наркозом (100 мг/кг) проводили транскардиальную перфузионную фиксацию головного мозга (физиологический

раствор 0,9% NaCl, затем фиксатор, содержащий 1%-ный параформальдегид и 1,25%-ный глутаральдегид на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4), затем раствор сахарозы (10%) на фосфатном буфере). Извлеченный головной мозг очищали от оболочек и погружали в 30%-ный раствор сахарозы на фосфатном буфере. На следующий день на замораживающем микротоме изготавливали непрерывную серию фронтальных срезов мозга толщиной 50 мкм. Пероксидазу хрена выявляли по методике Мезулама (Mesulam 1982), затем срезы докрашивали сафранином.

На срезах мозга зона введения пероксидазы хрена представляла интенсивно прокрашенный участок коры в виде полосы диаметром 200–300 мкм, проходящей через все шесть ее слоев. Это зона, где происходит захват пероксидазы хрена через синаптические бутоны аксонов с последующим ретроградным транспортом к телам инициальных нейронов. Вокруг зоны введения выявлялась голубая зона диффузии маркера шириной до 200 мкм, где пассивно (без транспорта) окрашивались тела клеток и нейропилль. Соответственно, такие клетки не анализировали.

При помощи светового микроскопа NU-2E (Jenaval, Netherlands) на фронтальных срезах полушария, ипсилатерального введенной колонке, выявляли меченые клетки (МК). Затем срезы, содержащие такие клетки, оцифровывали при помощи бинокулярной лупы WILD TYP 308700 HEERBRUGG, соединенной через видеоканеру (Baumer Optronic, Germany) с компьютером. В программе Photoshop отмечали местоположение МК в полях 17–19, 21а, а также контуры срезов. Итоговые изображения срезов сохраняли в формате JPEG. Основная цель анализа полученного материала состояла в реконструкции положения афферентных МК на выпрямленной поверхности коры. Для этого в программе ImageJ местоположение МК на срезе проецировали на поверхность коры (или на границу слоя VI коры с белым веществом в том случае, если МК находилась в глубине борозды) и измеряли расстояния от МК до инъецированной колонки (или до ее проекции на срез). Используя полученные расстояния, определенные при 20-кратном увеличении размеров фронтальных срезов, и при наложении изображений срезов друг на друга строили точечные диаграммы распределения МК на тангенциальной поверхности коры, используя программу Microsoft Excel.

Стереотаксические координаты инъецированных колонок полей 19 и 21а вдоль каудоростральной оси мозга (уровни Хорсли — Кларка) были в диапазоне от P3 до P6.5, они

уточнялись при сравнении изображений срезов мозга с детальными проекционными картами корковых полей (Tusa, Palmer 1980; Tusa et al. 1981). Азимут колонок, т. е. их удаленность от проекции центрального (нулевого) вертикального меридиана (ЦВМ) поля зрения, определяли также при использовании этих карт.

Дополнительным индикатором удаленности колонок от проекции ЦВМ была сравнительная оценка расстояний между зонами МК в полях 17, 18, 19, 21а. Именно для этого были также реконструированы зоны МК в полях 19, 21а. Граница между П17 и П18, а также граница между П19 и П21а проходят вблизи проекции ЦВМ, поскольку в полушарии проекции полуполя зрения в этих двух парах корковых полей расположены зеркально симметрично относительно друг друга. Соответственно, П18 и П19 граничат по крайней периферии проекций поля зрения в этих полях (Tusa et al. 1981). С учетом этих сведений зоны МК в полях 17 и 18, а также зоны МК в полях 19 и 21а должны быть расположены ближе друг к другу у более близких к проекции ЦВМ колонок П19, П21а, чем у более удаленных колонок.

Результаты исследований

Были изучены связи пяти колонок коркового поля 19 и двух колонок поля 21а, которые располагались на супрасильвиевой извилине в разных полушариях (три колонки в левом полушарии и четыре — в правом). При сравнении срезов мозга, содержащих инъецированные колонки с проекционными картами корковых полей (Tusa, Palmer 1980; Tusa et al. 1979), было определено, что колонки локализовались в области проекции поля зрения примерно от -2 до $+15$ угл. град вдоль вертикального меридиана и от 2 до 10 угл. град вдоль горизонтального.

Общая картина расположения МК в тангенциальной плоскости коры для четырех из этих колонок представлена на рисунках 1, 2. Это вид сверху на поверхность выпрямленных извилин коры, на которую спроецированы МК всех слов. Видны отдельные группы клеток, между которыми есть участки, не содержащие МК. Принадлежность групп МК корковым полям была определена при использовании сведений о расположении на фронтальных срезах мозга границ между полями коры (Tusa et al. 1981). Три из представленных на рисунках 1, 2 колонок были в левом полушарии и одна (рис. 1В) в правом, поэтому ее данные показаны на графике в зеркальном отображении.

У всех исследованных колонок П19, П21а выявлены связи с клетками обширной зоны в П17, а также зоны в П18, удлинённой вдоль проекции ЦВМ (рис. 1, 2, синие и красные символы). Кроме того, обнаружены афферентные входы от групп клеток (черные символы), расположенных вблизи границы этих полей — в переходной зоне (ПЗ) 17/18. Отметим, что положение границы между полями 17, 18 на извилине постепенно смещается в медиальном направлении от росто-каудальной (А-Р) оси мозга по мере удаления в нижнюю часть проекции поля зрения (рис. 1, верхняя правая вставка).

Известно, что в выявленных двух зонах афферентации колонок (ПЗ 17/18 и зона за ее пределом) представлены разные полуполя зрения глаз (ипси- и контралатеральное соответственно) (Hubel, Wiesel 2005; Payne 1990). Расстояние между этими зонами афферентных клеток на тангенциальной поверхности коры различалось и зависело от удаленности колонок от проекции ЦВМ поля зрения (азимута). Примерные значения положения колонок в проекции поля зрения (азимут/высота), определенные с использованием проекционных карт этих полей коры (Tusa, Palmer 1980; Tusa et al. 1979), указаны в подписях под рисунками 1, 2. Различия значений азимута колонок очевидны также из сравнения расстояний между зонами МК в П17, П18, П19, П21а. А именно: у более близких к проекции ЦВМ колонок (рис. 1А, В) расстояние между зонами афферентных МК, расположенными за пределами ПЗ 17/18 в П17 и П18, а также между зонами МК в П19 и в П21а, относительно меньше расстояний между зонами этих же пар полей у более удаленных колонок (рис. 2А, В). При этом зоны МК в П18 и в П19 у центральных колонок (рис. 1А, В) по сравнению с колонками, более удаленными от проекции ЦВМ (рис. 2А, В), расположены относительно дальше друг от друга. Эти различия обусловлены зеркальным относительно друг друга расположением карт проекций контралатерального полуполя зрения в полях 17–19, 21а полушария и указывают на ретинотопическую согласованность нейронных связей, существующих между разными полями коры.

У исследованных колонок П19 и П21а зона афферентных входов из П17, выявленная за пределом ПЗ 17/18, имеет овальную форму. По сравнению с удлинённой вдоль проекции горизонтального меридиана зоной внутренних связей в П17, а также зоной афферентации колонок П18 из П17 (Aleksenko et al. 1999;

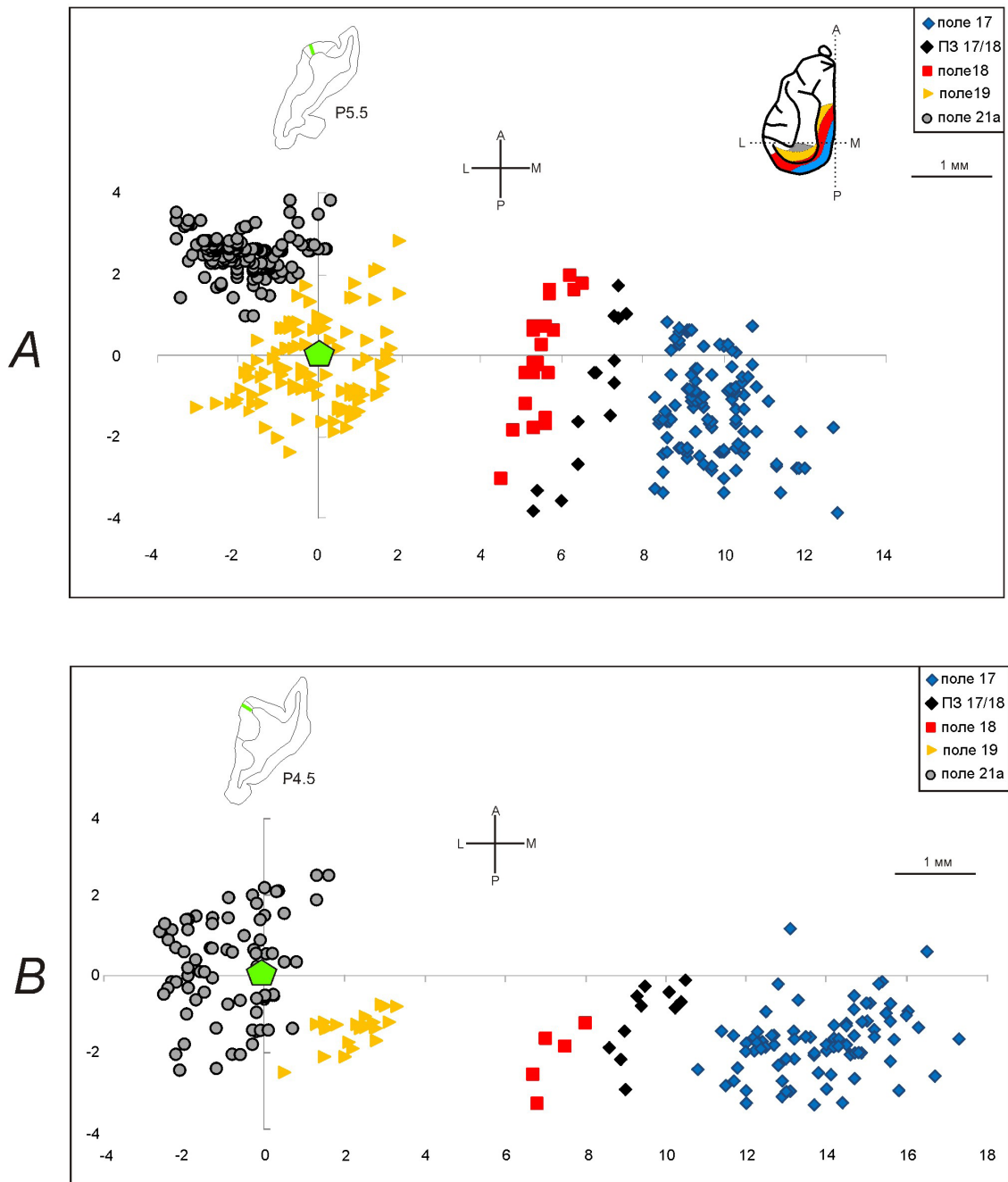


Рис. 1. Распределение меченых клеток в полях 17–19, 21а зрительной коры кошки после введения ПХ в колонку нейронов поля 19 (А), поля 21а (В). Координаты колонки (азимут/высота) на А = 3/+5 угл/град, на В = 2/-1 угл/град. Вид сверху на выпрямленную поверхность коры, на которую спроецированы меченые клетки всех слоев. ПЗ — переходная зона 17/18. Зеленый пятиугольник — инъецированная колонка нейронов. На верхней правой вставке рисунка 1А показано расположение корковых полей на извилинах мозга (цвет полей соответствует символам на графике), на другой вставке приведен фронтальный срез мозга, в котором расположена инъецированная колонка нейронов, и указаны координаты среза (P) по Хорсли — Кларку

Fig. 1. Distribution of labeled cells in areas 17–19, 21a of the cat's visual cortex after the injection of HRP into a column of neurons in area 19 (A), area 21a (B). Visual coordinates (azimuth/elevation) of the column in A = 3/+5 deg, in B = 2/-1 deg. Top view of the unfolded surface of the cortex, onto which the labeled cells from all layers are projected. ПЗ — transition zone 17/18. Green pentagon — injected cortical column. The upper right insert of Fig. 1A shows the location of the cortical areas on the brain gyri (the color of these areas corresponds to the symbols on the graph), the other insert shows the frontal section of the brain with the injected neuronal column and the Horsley — Clark coordinate of this section (P)

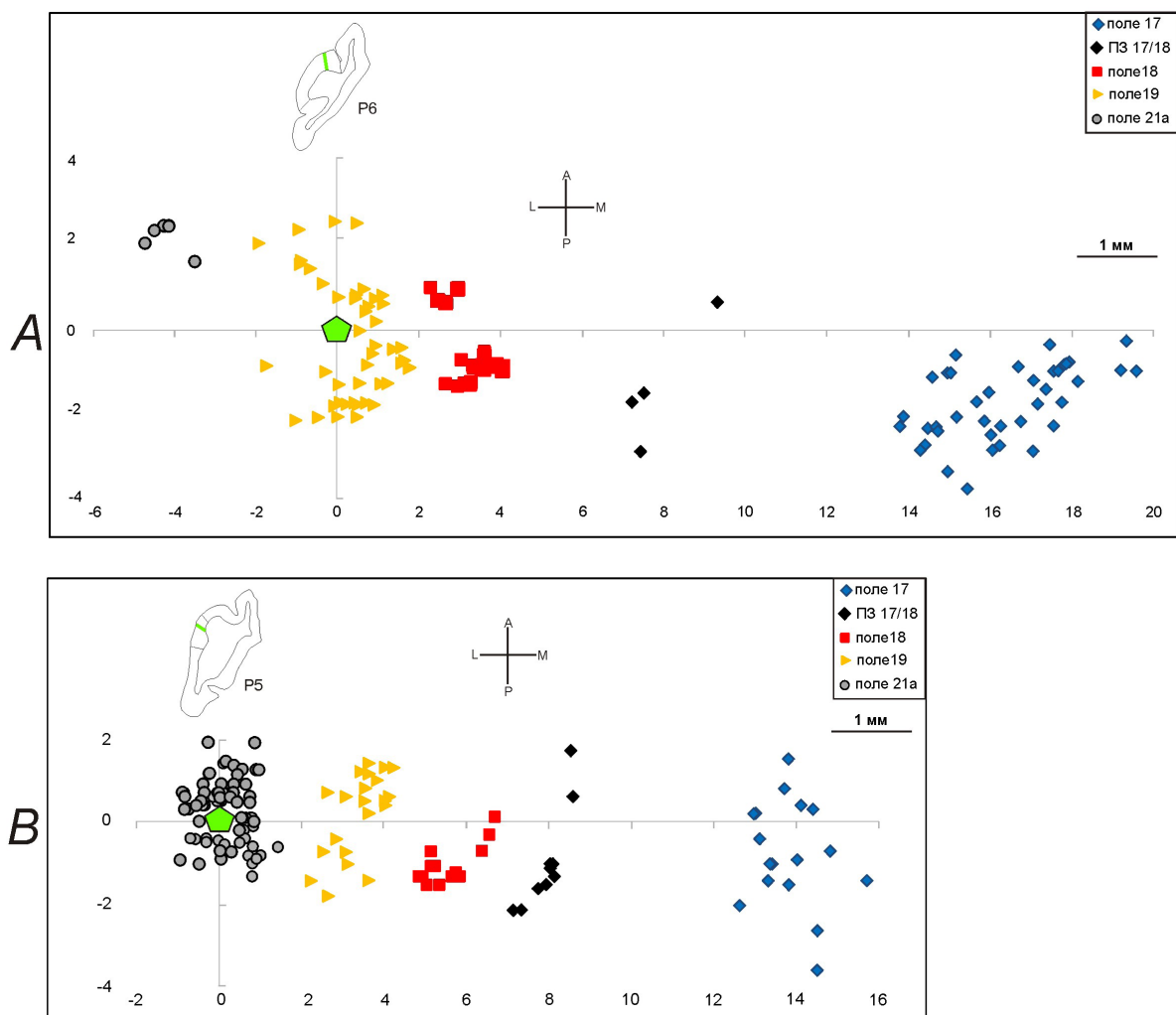


Рис. 2. Распределение меченых клеток в полях 17–19, 21а коры кошки после введения ПХ в более удаленные от центрального вертикального меридиана колонки нейронов поля 19 (А), поля 21а (В). Координаты колонки (азимут/высота) на А = 7/+10 угл/град, на В = 7/+5 угл/град. ПЗ — переходная зона 17/18. Зеленый пятиугольник — инъецированная колонка нейронов

Fig. 2. Distribution of labeled cells in areas 17–19, 21a of the cat's visual cortex after the HRP injection into the column more distant from the central vertical meridian in area 19 (A), area 21a (B). Visual coordinates (azimuth/elevation) of the column in A = 7/+10 deg, in B = 7/+5 deg. ПЗ — transition zone 17/18. Green pentagon — injected cortical column

Alexeenko et al. 2001), она расширена в основном вдоль оси, параллельной границе между полями 17 и 18, что указывает на суммацию входов.

Другая обнаруженная зона афферентации колонок П19, П21а расположена в ПЗ 17/18, ширина которой примерно 1 мм (Рауне 1990). В ней представлена часть ипсилатеральной половины поля зрения глаз, расширяющаяся кверху и книзу до 20–25 угл. град от уровня 3,6 угл. град, наблюдаемого в центре поля зрения (рис. 3А).

В проведенном исследовании было обнаружено, что колонки П19 и П21а получают входы

из одного или двух рядов МК в ПЗ 17/18, которые ориентированы параллельно границе между полями 17 и 18, а также зоне МК в П18 (рис. 1, 2). При этом два ряда МК в ПЗ 17/18 наблюдаются у более близких к проекции ЦВМ колонок П19, П21а (рис. 1), а один ряд МК — у более удаленных колонок (рис. 2). Эти различия паттернов МК в ПЗ 17/18, зависящие от азимута колонок П19, П21а, указывают, что ретинотопически упорядоченное и зеркальное относительно друг друга расположение карт проекций контралатерального полулопа зрения в полях 17 и 18 (Hubel, Wiesel 2005; Tusa et al.

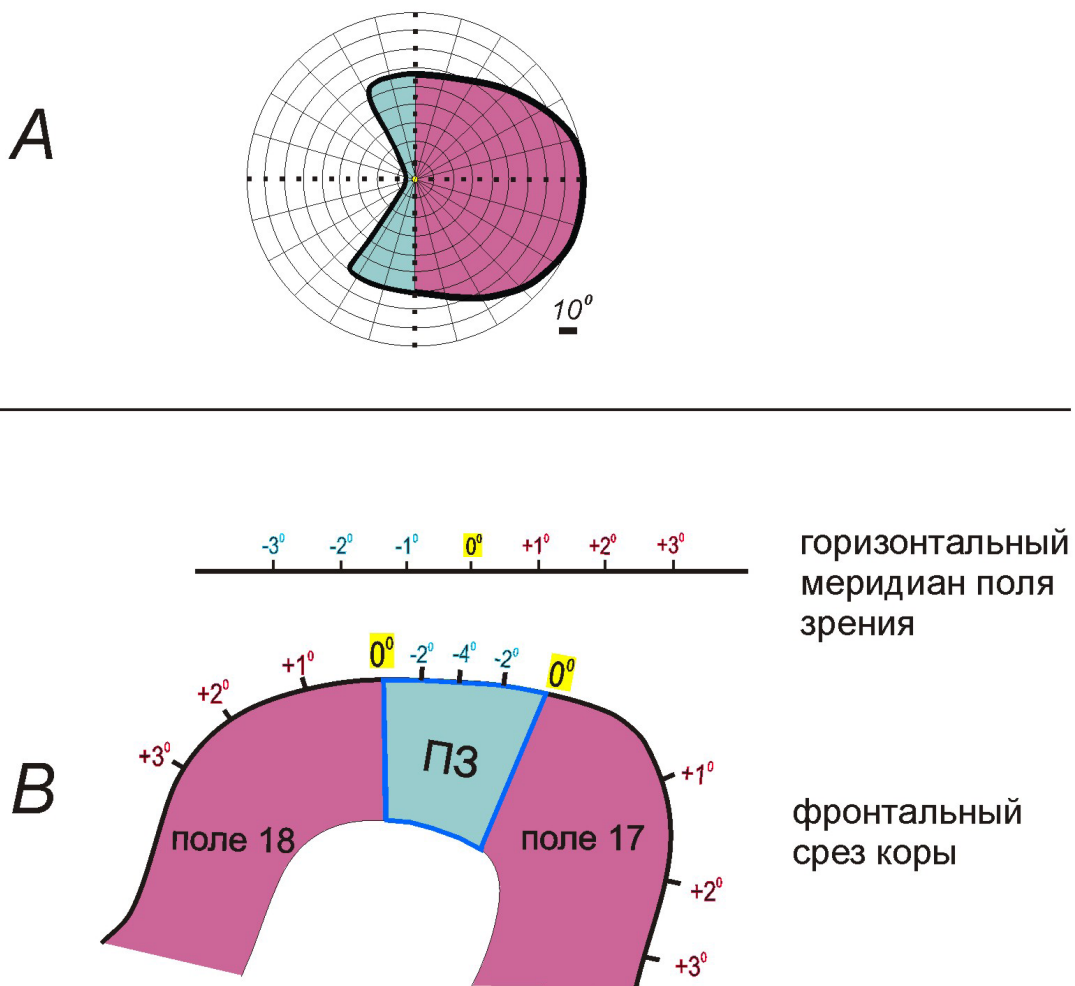


Рис. 3. А — поле зрения, представленное в поле 17 коры левого полушария кошки. В — схема расположения проекций участков поля зрения на одном из фронтальных срезов мозга. ПЗ — переходная зона 17/18, ширина которой примерно 1 мм (Payne 1990)

Fig. 3. A — visual field represented in area 17 of the cat's left hemisphere. B — diagram of the location of visual field projections on one of the frontal brain sections. ПЗ — transition zone 17/18, approximately 1 mm wide (Payne 1990)

1981) распространяется и в область проекций части ипсилатерального полуполя зрения. В соответствии с этим выявленные ряды МК в ПЗ 17/18 у колонок, близких к ЦВМ, относятся к разным полям (17 и 18), расположенным по обе стороны от ПЗ 17/18 (рис. 3В). Один ряд МК в ПЗ 17/18, наблюдаемый у более удаленных колонок, расположен на краю представительства части ипсилатерального полуполя зрения в этих корковых полях, и именно в области этого ряда клеток проходит граница между П17 и П18. Полученные данные указывают, что в ПЗ 17/18 имеются две ретинотопически упорядоченные подзоны, относящиеся к П17 и к П18. Соответственно, ЦВМ представлен на обоих краях ПЗ 17/18, т. е. дважды.

Таким образом, у колонок П19, П21а выявлена конвергенция входов из двух участков

полей более низкого иерархического уровня: ПЗ 17/18 и области, расположенной за пределами ПЗ 17/18. Подобная организация афферентных входов из зон представительства обоих полуполей зрения была характерна для всех исследованных колонок П19, П21а с разными значениями азимута и элевации их положения в проекции поля зрения.

Обсуждение результатов

Особенностью выявленных внутрислоушарных связей колонок экстрастриарных полей 19 и 21а коры является наличие конвергирующих входов из двух отдельных участков П17, а также П18, в которых представлены разные полуполя зрения глаз. Это было показано у колонок, расположенных на расстоянии более 2 угл. град от

проекции ЦВМ. Причем расстояние между зоной МК в ПЗ 17/18 и зонами МК за ее пределами в полях 17, 18 зависело от азимута колонки в проекции поля зрения. Учитывая непрерывность проекций поля зрения в этих корковых полях, по крайней мере в П17, надо полагать, что для колонок П19, П21а, локализованных в области проекции ЦВМ, две афферентные зоны будут расположены рядом и на тангенциальной поверхности коры представлять единую зону.

Подобное разделение области МК в П17 на две отдельные зоны не наблюдалось при введении этого же маркера связей в отдельные глазодоминантные колонки П17, а также в П18 с разным эксцентриситетом рецептивных полей (Alekseenko et al. 1999; Toporova et al. 2001). Более того, показано (Salin et al. 1995), что в этих полях зоны взаимосвязанных клеток имеют сходные зрительно-топические координаты. Также известно (Malach et al. 1993; Ts'o et al. 1986), что в П17, П18 прямыми, т. е. непосредственными через интернейроны, связями объединены клетки со сходными глазодоминантными свойствами; отдельно связаны монокулярные «левоглазные» клетки, отдельно монокулярные «правоглазные» клетки и имеется отдельная сеть связей между бинокулярными клетками. Таким образом, микроструктура прямых восходящих нейронных связей из П17, П18 в П19, П21а отличается от связей внутри и между полями коры нижних уровней иерархии.

Полученные данные, свидетельствующие о разделении ПЗ 17/18 на две подзоны, доказывают, что граница между этими полями проходит не по проекции ЦВМ, а по краям проекций ипсилатеральных полуполей зрения, представленных в этих полях наряду с контралатеральными полуполями (Payne 1990). Такую ретинотопическую организацию ПЗ 17/18 можно было предполагать на основании зеркально симметрично расположенных проекционных карт этих полей, выявленных в микроэлектродных исследованиях (Hubel, Wiesel 2005; Tusa et al. 1981). Наличие двух подзон внутри ПЗ 17/18 также предполагалось по результатам исследований межполушарных связей в П17, П18 при локальных введениях нейронных маркеров (Alekseenko et al. 2005; Olavarría 2001). Кроме того, при использовании метода оптической визуализации активности на предъявление стимулов, содержащих разные пространственно-временные частоты, были выявлены две функционально различающиеся подзоны в ПЗ 17/18 у кошки (Rochefort et al. 2007). Однако ретинотопическая организация ПЗ 17/18 до сих пор не была показана в структуре ее связей с полями коры более высоких уровней иерархии.

В проведенном на относительно небольшом количестве колонок исследовании не было обнаружено различий между П19 и П21а в пространственном расположении зон их афферентации из функционально различающихся полей 17, 18. Тем не менее эти данные не противоречат существующему представлению о том, что базовые связи между корковыми полями разных уровней согласованы с пространственными координатами проекций из сетчаток (Hubel, Wiesel 2005; Salin et al. 1995).

Значение выявленной у колонок П19, 21а конвергенции входов из двух зон в полях 17, 18 зависит от функциональных типов нейронов в этих зонах. Известно (Vergman et al. 1982), что в ПЗ 17/18 представлены в основном монокулярные нейроны, получающие входы из контралатерального глаза, а также бинокулярные нейроны, ответы которых на стимуляцию разных глаз не отличаются; однако в участках П17, расположенных за пределами ПЗ 17/18 (до азимута 30 угл. град), 70–80% составляют бинокулярные нейроны, различающиеся степенью глазного доминирования.

Учитывая эти данные, можно полагать, что при конвергенции входов от монокулярных нейронов, управляемых из одного и того же глаза в обеих выявленных зонах П17, нейроны колонок П19, 21а будут суммировать информацию о фрагментах изображений, наблюдаемых одним глазом. Однако такая суммация возможна только вблизи проекции ЦВМ, т. к. монокулярные рецептивные поля, состоящие из двух зон, у нейронов П19 и П21а не обнаружены (Duysens et al. 1982; Guillemot et al. 1993).

В случае конвергенции входов от монокулярных клеток, управляемых из разных глаз, нейроны приобретают свойство бинокулярности и чувствительность к диспаратности изображений объекта на сетчатках глаз, т. е. настройку на положение локусов в трехмерном пространстве (Barlow et al. 1967; Pettigrew et al. 1968). В П19 такие нейроны составляют 34–42%, в П21а — 70% (Duysens et al. 1982; Guillemot et al. 1993; Hubel, Wiesel 1965).

В случае конвергенции входов из ПЗ 17/18 и зоны за ее пределами от бинокулярных нейронов, то есть клеток, уже имеющих настройку на положение локуса в пространстве, нейроны П19, 21а приобретают возможность кодирования положения и наклона стереоплоскостей, границ между ними, аналогично тому, что было обнаружено у приматов в поле V2 (von der Heydt et al. 2000).

Необходимо также отметить возможное влияние активности нейронов, расположенных в обнаруженных рядах ПЗ 17/18, на чувствитель-

ность нейронов колонок П19, П21а к ориентационному компоненту в изображениях (Dreher 1986; Wimborne, Henry, 1992).

Таким образом, проведенное исследование указывает на важность оценки микроструктуры

прямых нейронных связей между корковыми полями разных уровней иерархии для понимания интегративных процессов обработки зрительной информации.

References

- Alekseenko, S. V., Toporova, S. N., Makarov, F. N. (1999) Mikrotopografiya korkovykh polej 17 i 18 u koshki [Microtopography of cortical areas 17 and 18 in the cat]. *Sensornye sistemy*, vol. 13, no. 4, pp. 278–283. (In Russian)
- Alekseenko, S. V., Toporova, S. N., Makarov, F. N. (2005) Neuronal connections of the cortex and reconstruction of the visual space. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 35, no. 4, pp. 435–442. <https://www.doi.org/10.1007/s11055-005-0044-y> (In English)
- Alexeenko, S. V., Toporova, S. N., Makarov, F. N. (2001) Spatial distribution of neuronal connections between areas 17 and 18 in the cat's cortex. *Georgian Journal of Neurosciences*, vol. 1, no. 1, pp. 59–64. (In English)
- Barlow, H. B., Blakemore, C., Pettigrew, J. D. (1967) The neural mechanisms of binocular depth discrimination. *Journal of Physiology*, vol. 193, no. 2, pp. 327–342. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.1967.sp008360> (In English)
- Berman, N., Payne, B. R., Labar, D. R., Murhy, E. H. (1982) Functional organization of neurons in cat striate cortex: Variations in ocular dominance and receptive-field type with cortical laminae and location in visual field. *Journal of Neurophysiology*, vol. 48, no. 6, pp. 1362–1377. <https://www.doi.org/10.1152/jn.1982.48.6.1362> (In English)
- Doty, R. W. (1971) Survival of pattern vision after removal of striate cortex in the adult cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 143, no. 3, pp. 341–369. <https://www.doi.org/10.1002/cne.901430306> (In English)
- Dreher, B. (1986) Thalamocortical and corticocortical interconnections in the cat visual system: Relation to the mechanisms of information processing. In: J. D. Pettigrew, K. J. Sanderson, W. R. Levick (eds.). *Visual neuroscience*. London: Cambridge University Press, pp. 290–314. (In English)
- Duysens, J., Orban, G. A., van der Glas, H. W., de Zegher, F. E. (1982) Functional properties of area 19 as compared to area 17 of the cat. *Brain Research*, vol. 231, no. 2, pp. 279–291. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90366-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90366-3) (In English)
- Guillemot, J.-P., Paradis, M.-C., Samson, A. et al. (1993) Binocular interaction and disparity coding in area 19 of visual cortex in normal and split-chiasm cats. *Experimental Brain Research*, vol. 94, no. 3, pp. 405–417. <https://www.doi.org/10.1007/BF00230199> (In English)
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N. (2005) *Brain and visual perception. The story of a 25-year collaboration*. Oxford: Oxford University Press, 729 p. (In English)
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N. (1965) Receptive fields and functional architecture in two non-striate visual areas (18 and 19) of the cat. *Journal of Neurophysiology*, vol. 28, pp. 229–289. <https://www.doi.org/10.1152/jn.1965.28.2.229> (In English)
- Hughes, H. C., Sprague, J. M. (1986) Cortical mechanisms for local and global analysis of visual space in the cat. *Experimental Brain Research*, vol. 61, no. 2, pp. 332–354. <https://www.doi.org/10.1007/BF00239523> (In English)
- Khayat, P. S., Saint-Amour, D., Molotchnikoff, S. et al. (2000) Cellular response to texture and form defined by motion in area 19 of the cat. *European Journal of Neuroscience*, vol. 12, no. 5, pp. 1727–1738. <https://www.doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00046.x> (In English)
- Malach, R., Amir, Y., Harel, M., Grinvald, A. (1993) Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 90, no. 22, pp. 10469–10473. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.90.22.10469> (In English)
- Mesulam, M.-M. (1982) Principles of horseradish peroxidase neurohistochemistry and their applications for tracing neural pathways. In: M.-M. Mesulam (ed.). *Tracing neural connections with horseradish peroxidase*. New York: J. Wiley Publ., pp. 1–151. (In English)
- Mimeault, D., Paquet, V., Lepore, F., Guillemot, J.-P. (2002) Phase-disparity coding in extrastriate area 19 of the cat. *Journal of Physiology*, vol. 545, no. 3, pp. 987–996. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2002.025726> (In English)
- Morley, J. W., Vickery, R. M. (1997) Spatial and temporal frequency selectivity of cells in area 21a of the cat. *The Journal of Physiology*, vol. 501, no. 2, pp. 405–413. <https://www.doi.org/10.1111/j.1469-7793.1997.405bn.x> (in English)
- Olavarria, J. F. (2001) Callosal connections correlate preferentially with ipsilateral cortical domains in cat areas 17 and 18, and with contralateral domains in the 17/18 transition zone. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 433, no. 4, pp. 441–457. <https://www.doi.org/10.1002/cne.1152> (in English)

- Payne, B. R. (1990) Representation of the ipsilateral visual field in the transition zone between areas 17 and 18 of the cat's cerebral cortex. *Visual Neuroscience*, vol. 4, no. 5, pp. 445–474. <https://www.doi.org/10.1017/s0952523800005204> (In English)
- Pettigrew, J. D., Nikara, T., Bishop, P. O. (1968) Binocular interaction on single units in cat striate cortex: Simultaneous stimulation by single moving slit with receptive fields in correspondence. *Experimental Brain Research*, vol. 6, no. 4, pp. 373–390. <https://www.doi.org/10.1007/BF00233185> (In English)
- Raczkowski, D., Rosenquist, A. C. (1983) Connections of the multiple visual cortical areas with the lateral posterior-pulvinar complex and adjacent thalamic nuclei in the cat. *Journal of Neuroscience*, vol. 3, no. 10, pp. 1912–1942. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.03-10-01912.1983> (In English)
- Rochefort, N. L., Buzas, P., Kisvarday, Z. F. et al. (2007) Layout of transcallosal activity in cat visual cortex revealed by optical imaging. *Neuroimage*, vol. 36, no. 3, pp. 804–821. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.006> (In English)
- Rosenquist, A. C. (1985) Connections of visual cortical areas in the cat. In: E. G. Jones, A. Peters (eds.). *Cerebral cortex. Vol. 3. Visual cortex*. New York: Plenum Press, pp. 81–117. (In English)
- Salin, P. A., Kennedy, H., Bullier, J. (1995) Spatial reciprocity of connections between areas 17 and 18 in the cat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 73, no. 9, pp. 1339–1347. <https://www.doi.org/10.1139/y95-188> (In English)
- Scannell, J. W., Blakemore, C. P., Young, M. P. (1995) Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 2, pp. 1463–1483. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-02-01463.1995> (In English)
- Spencer, H. I., Lynch, G., Jones, R. K. (1978) Horseradish peroxidase labeling. In: R. T. Robertson (ed.). *Neuroanatomical research techniques. Vol. 4*. New York: Academic Press, pp. 291–315. (In English)
- Symonds, L. L., Rosenquist, A. C. (1984) Corticocortical connections among visual areas in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 229, no. 1, pp. 1–38. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902290103> (In English)
- Toporova, S. N., Alekseenko, S. V., Makarov, F. N. (2001) The spatial distribution of horizontal connections in field 18 of the cortex in cats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 31, no. 4, pp. 345–348. <https://www.doi.org/10.1023/A:1010403723725> (In English)
- Ts'o, D. Y., Gilbert, C. D., Wiesel, T. N. (1986) Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *Journal of Neuroscience*, vol. 6, no. 4, pp. 1160–1170. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-04-01160.1986> (In English)
- Tusa, R. J., Palmer, L. A. (1980) Retinotopic organization of areas 20 and 21 in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 193, no. 1, pp. 147–164. <https://www.doi.org/10.1002/cne.901930110> (In English)
- Tusa, R. J., Palmer, L. A., Rosenquist, A. C. (1981) Multiple cortical visual areas: Visual field topography in the cat. In: *Multiple visual areas. Cortical sensory organization. Vol. 2*. New York: Humana Press, pp. 1–31. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5814-8_1 (In English)
- Tusa, R. J., Rosenquist, A. C., Palmer, L. A. (1979) Retinotopic organization of areas 18 and 19 in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 185, no. 4, pp. 657–678. <https://www.doi.org/10.1002/cne.901850405> (In English)
- von der Heydt, R., Zhou, H., Friedman, H. S. (2000) Representation of stereoscopic edges in monkey visual cortex. *Vision Research*, vol. 40, no. 15, pp. 1955–1967. [https://www.doi.org/10.1016/s0042-6989\(00\)00044-4](https://www.doi.org/10.1016/s0042-6989(00)00044-4) (In English)
- Wimborne, B. M., Henry, G. H. (1992) Response characteristics of the cells in the cortical area 21a of the cat with special reference to orientation specificity. *The Journal of Physiology*, vol. 449, no. 1, pp. 457–478. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019096> (In English)