



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 № 3 2021

VOL. 2 No. 3 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/10.33910/2687-1270-2021-2-3>
2021. Том 2, № 3
2021. Vol. 2, no. 3

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 9,72 Мб
Подписано к использованию 29.10.2021

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 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia
E-mail: izdat@herzen.spb.ru
Phone: +7 (812) 312-17-41

Published at 29.10.2021

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.....	218
Обзоры	220
<i>Громова Л. И.</i> Иностранные ученые в лабораториях И. П. Павлова.....	220
<i>Лопатина Н. Г., Медведева А. В., Павлова М. Б., Дюжикова Н. А.</i> Иван Петрович Павлов и генетика высшей нервной деятельности в Институте физиологии им. И. П. Павлова.....	240
<i>Zelena D.</i> Adenoviruses for better brain function.....	254
<i>Попов А. А., Меркульева Н. С., Мусиенко П. Е.</i> Двигательная дисфункция нетравматического генеза.....	261
<i>Жуйкова С. Е.</i> Роль гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы человека в адаптации к физическим нагрузкам.....	279
Экспериментальные статьи	297
<i>Александров В. Г., Губаревич Е. А., Туманова Т. С., Кокурина Т. Н., Маркова А. Ю., Рыбакова Г. И.</i> Влияние электростимуляции орбитофронтальной коры на систему кровообращения анестезированной крысы.....	297
<i>Мельникова Н. Н.</i> Усиление вазодилатации церебральных микрососудов наркотизированных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на фоне действия интерлейкина-1 бета.....	307
<i>Заломаева Е. С., Фалина В. С., Медведева А. В., Никитина Е. А., Савватеева-Попова Е. В.</i> Обучение и забывание у <i>Drosophila melanogaster</i> при полиморфизме по гену <i>limk1</i>	318
<i>Хорунжий Г. Д., Егорова М. А.</i> Количественная оценка латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши... ..	328
<i>Кузнецова Т. Г., Голубева И. Ю.</i> Визуальное восприятие реальных и виртуальных зрительных стимулов старшими дошкольниками.....	335

CONTENTS

Letter from the Editor-in-Chief	218
Reviews	220
<i>Gromova L. I.</i> Foreign scientists in I. P. Pavlov's laboratories	220
<i>Lopatina N. G., Medvedeva A. V., Pavlova M. B., Dyuzhikova N. A.</i> I. P. Pavlov and higher nervous activity genetics in Pavlov Institute of Physiology	240
<i>Zelena D.</i> Adenoviruses for better brain function	254
<i>Popov A. A., Merkulyeva N. S., Musienko P. E.</i> Motor dysfunction of non-traumatic genesis	261
<i>Zhuikova S. E.</i> The role of the human hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in adaptation to physical exercise	279
Experimental articles	297
<i>Aleksandrov V. G., Gubarevich E. A., Tumanova T. S., Kokurina T. N., Markova A. Yu., Rybakova G. I.</i> The effect of electrical stimulation of the orbitofrontal cortex on the circulatory system of an anesthetized rat.	297
<i>Melnikova N. N.</i> The increase of cerebral microvessels vasodilation in anesthetized rats during acute normobaric hypoxia under the action of interleukin-1 beta	307
<i>Zalomaeva E. S., Falina V. S., Medvedeva A. V., Nikitina E. A., Savvateeva-Popova E. V.</i> Learning and forgetting in <i>Drosophila melanogaster</i> in <i>limk1</i> gene polymorphism	318
<i>Khorunzhii G. D., Egorova M. A.</i> Quantification of response latencies in receptive fields of single neurons of the mouse auditory midbrain and cortex.	328
<i>Kuznetsova T. G., Golubeva I. Yu.</i> Visual perception of real and virtual visual stimuli by older preschoolers	335

Приветствие главного редактора

Глубокоуважаемые коллеги!

Третий номер журнала «Интегративная физиология» за 2021 год продолжает сложившуюся традицию включать в номер обзоры, отражающие важные для развития физиологической науки исторические вехи. Вниманию читателей предлагаются две обзорные статьи о вкладе Ивана Петровича Павлова в развитие физиологии и генетики: «Иностранные ученые в лабораториях И. П. Павлова», «Иван Петрович Павлов и генетика высшей нервной деятельности в Институте физиологии им. И. П. Павлова». Надеемся, что они вызовут интерес у всех читателей и заполнят пробелы в знаниях по истории физиологии и генетики, особенно у представителей молодого поколения.

Приветствие готовится в период, когда Оргкомитет 39-го Конгресса международного союза физиологических наук (The 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS)), членом которого является главный редактор журнала, проводит активную работу по подготовке научной программы конгресса, который должен состояться 5–11 мая 2022 года в Пекине. В теме конгресса звучит интеграция («Marvels of Life—Integration and Translation»). С удовольствием хочется отметить, что среди поданных проектов для организации симпозиумов немалое количество проектов посвящено различным аспектам исследований по направлению «Brain-gut axis». Это является ярким подтверждением актуальности научного наследия Ивана Петровича Павлова, который по праву признается открывателем этой оси, важной для нормального функционирования не только желудочно-кишечного тракта, но и всего организма.

К предстоящим в 2021 году событиям, имеющим непосредственное отношение к журналу, относится Третья Всероссийская конференция с международным участием «Интегративная физиология», которая традиционно организуется Институтом физиологии им. И. П. Павлова в начале декабря, когда институт отмечает свой день рождения. Первая конференция была проведена в год 170-летия со дня рождения Ивана Петровича (2019), в ней приняла участие Президент IUPS Julie Chan. На основе пленарных лекций и избранных устных докладов Второй конференции (2020) участниками были подготовлены статьи для публикации в журнале. Как и предыдущие конференции предстоящая нацелена на укрепление научного сотрудничества физиологов и позиций интегративной физиологии. Мы надеемся на участие в предстоящей конференции читателей журнала и на последующую подготовку статей, отражающих фундаментальные научные проблемы, исследование которых является важным для развития интегративной физиологии.

Приветствую читателей третьего номера журнала «Интегративная физиология», приглашаю стать авторами интересных статей для журнала, содержащих новые знания о физиологических процессах организма, иллюстрирующих значимость интегративной физиологии для медицины и здравоохранения. Журнал «Интегративная физиология» является изданием открытого доступа, все статьи имеют DOI. Журнал входит в ORCID и РИНЦ.

Выражаю благодарность всем, кто сделал реальностью выпуск третьего номера журнала «Интегративная физиология» за 2021 год.

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

Letter from the Editor-in-Chief

Dear Colleagues,

The third issue of the journal “Integrative Physiology” for 2021 continues the established tradition of including reviews in the issue that reflect historical milestones important for the development of physiological science. The readers are offered two review articles about the contribution of Ivan Petrovich Pavlov to the development of physiology and genetics: “Foreign scientists in the laboratories of I. P. Pavlov” and “Ivan Petrovich Pavlov and the genetics of higher nervous activity at Pavlov Institute of Physiology”. We hope that they will arouse all readers’ interest and fill in the gaps in knowledge about the history of physiology and genetics, especially among the young generation.

The greeting is being prepared at the period when the Organizing Committee of the 39th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS), of which the journal Editor-in-Chief is a member, is actively preparing the scientific program of the congress to be held on May 5–11, 2022 in Beijing. The topic of the congress includes the concept of integration (“Marvels of Life—Integration and Translation”). I would like to note with pleasure that among the submitted projects for organizing symposiums, a considerable number of projects are devoted to various aspects of research in the direction of “Brain-Gut Axis”. This is a vivid confirmation of how relevant is the scientific heritage of Ivan Petrovich Pavlov, who is rightfully recognized as the discoverer of this axis, which is important for the normal functioning of not only the gastrointestinal tract, but also the entire body.

The events in 2021 that are directly related to the journal include the Third All-Russian Conference with international participation “Integrative Physiology”, which is traditionally organized by Pavlov Institute of Physiology in early December, when the Institute celebrates its foundation day. The First conference was held in the year of the 170th anniversary of the birth of Ivan Petrovich (2019), IUPS President Julie Chan took part in it. Based on the plenary lectures and selected oral presentations of the Second conference (2020), the participants prepared articles for publication in the journal. Like the previous conferences, the upcoming one is aimed at strengthening the scientific cooperation of physiologists and the positions of integrative physiology. We hope to participation of the journal readers and to further preparation of articles reflecting fundamental scientific problems, the study of which is important for the development of integrative physiology.

I welcome the readers of the third issue of the journal “Integrative Physiology” and invite you to become authors of interesting articles for the journal containing new knowledge about the physiological processes of the body illustrating the importance of integrative physiology for medicine and healthcare. The journal “Integrative Physiology” is an open access publication, all articles have a DOI. The journal is included in RSCI.

With gratitude to all who made the third issue of the journal “Integrative Physiology” for 2021 a reality.

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



УДК 929+612

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-220-239>

Иностранные ученые в лабораториях И. П. Павлова

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,
e-mail: museum@infran.ru

Для цитирования:

Громова, Л. И.
(2021) Иностранные ученые
в лабораториях И. П. Павлова.
Интегративная физиология,
т. 2, № 3, с. 220–239.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-220-239>

Получена 23 апреля 2021; прошла
рецензирование 4 июня 2021;
принята 5 июня 2021.

Финансирование: Работа не
имела финансовой поддержки.

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

Аннотация. Иван Петрович Павлов создал одну из самых крупных научных школ в физиологии. Кроме отечественных молодых ученых-специалистов, в его лабораториях работало много иностранных коллег. Начиная с 1902 года в Физиологический отдел Императорского Института экспериментальной медицины (ИИЭМ) стали приезжать ученые из стран Европы, а позже и из США. Они стремились ознакомиться в первую очередь с хирургическими методами, применяемыми Павловым при подготовке подопытных собак к наблюдениям в хроническом эксперименте. Среди иностранных стажеров и практикантов И. П. Павлова были физиологи, врачи, патологи, зоопсихологи. Среди них были как молодые, так и уже известные ученые. Посетив лаборатории Павлова, они, как правило, сохраняли контакты с Иваном Петровичем, находясь с ним в длительной переписке, посылая ему свои статьи и получая новые публикации от Павлова и его сотрудников. Иностранные стажеры не только использовали в своих экспериментах методы Павлова, но и весьма способствовали распространению его идей за рубежами России. Статья повествует о многих из иностранных практикантов Павлова, приведены некоторые сведения об их научных исследованиях.

Ключевые слова: И. П. Павлов, история физиологии, международные связи в физиологии, иностранные физиологи, зоопсихология, распространение идей Павлова за рубежом.

Foreign scientists in I. P. Pavlov's laboratories

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

Author

Liudmila I. Gromova,
SPIN: 2195-4202,
e-mail: museum@infran.ru

For citation:

Gromova, L. I.
(2021) Foreign scientists
in I. P. Pavlov's laboratories.
Integrative Physiology, vol. 2, no. 3,
pp. 220–239.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-220-239>

Abstract. Ivan Petrovich Pavlov created one of the largest scientific schools in physiology. In addition to Russian young scientists and specialists, many foreign colleagues worked in his laboratories. Since 1902, scientists from Europe, and later from the United States, began to come to the Physiological Department of the Imperial Institute of Experimental Medicine (IEM). They sought to familiarize themselves, first of all, with the surgical methods used by I. P. Pavlov in preparing experimental dogs for observations in a chronic experiment. Among Pavlov's foreign interns and trainees were physiologists, physicians, pathologists, zoopsychologists. Both young and already famous scientists were among them. Having visited Pavlov's laboratories, they, as a rule, maintained contacts with Ivan Petrovich, being in long correspondence with him, sending him their articles and receiving new publications from

Received 23 April 2021;
reviewed 4 June 2021;
accepted 5 June 2021.

Funding: This study had no financial support.

Copyright: © L. I. Gromova (2021).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC
License 4.0](#).

Pavlov and his employees. Foreign trainees not only used Pavlov's methods in their experiments, but also greatly contributed to the dissemination of his ideas abroad. The article tells about many of Pavlov's foreign trainees, some information about their scientific research is given.

Keywords: I. P. Pavlov, history of physiology, international relations in physiology, foreign physiologists, zoopsychology, dissemination of Pavlov's ideas abroad.

Иван Петрович Павлов — всемирно известный ученый, имя которого до сих пор не сходит со страниц книг по физиологии. Он и сейчас продолжает оставаться на пьедестале, куда его поставили результаты исследований жизнедеятельности живых организмов. Павлов создал за свою долгую жизнь одну из самых многочисленных научных школ, состоящую не только из наших соотечественников, но и из зарубежных ученых. Этому, конечно, во многом способствовало получение им престижнейшей в мировом сообществе награды — Нобелевской премии, которой были отмечены в 1904 г. его исследования по физиологии пищеварения.

Первые иностранные стажеры И. П. Павлова

Однако первые иностранные ученые-физиологи появились в его лабораториях еще до этого знаменательного события. В 1900 г. в Париже состоялся XII Международный конгресс врачей, на котором Павлов выступил с докладом «Экспериментальная терапия как новый и чрезвычайно плодотворный метод физиологических исследований». Он обратил внимание зарубежных коллег на то, что физиология «...стремится к такой научной работе, которая по своей главной идее полностью совпадает с образом действия медицины по отношению к больному человечеству» (Павлов 1951а, 576). Такой тезис не мог не привлечь внимания к экспериментам Павлова не только со стороны его коллег-физиологов, но и со стороны врачей. Изданная в 1897 г. книга Павлова «Лекции о работе главных пищеварительных желез» была в следующем году переведена на немецкий язык, в 1901 г. — на французский и в 1902 г. — на английский. Это еще больше привлекло внимание европейских коллег к экспериментальным работам Павлова, в особенности к методикам хирургических операций, проводимых в его лабораториях. Кроме того, известную популярность в Европе заслужил и фармакологический препарат — желудочный сок собак, оперированных по способу эзофаготомии, который начали получать в лабораториях Павлова с 1898 года. Этот сок поставлялся не

только в медицинские учреждения нашего государства, но и во многие города Европы, где заслужил весьма положительную оценку медиков и физиологов (Громова 2020). Все вышесказанное привело к тому, что интерес к павловским исследованиям возрастал, и многие зарубежные коллеги ученого стали стремиться к нему в лаборатории для получения конкретных практических навыков в хирургических методах.

30 декабря 1902 г. Павлов писал попечителю Императорского Института экспериментальной медицины (ИИЭМ) принцу А. П. Ольденбургскому: «...физиологическая лаборатория Института в последнее время становится значительным притягательным центром не только для отличных, исключительно отдающих себя лаборатории русских работников, но и для иностранцев. В заканчивающемся году в ней занималось 5 иностранцев: 3 германских немца, 1 австрийский и 1 голландец» (Крепс 1970, 12).

Павлов имел в виду немецких физиологов, В. Гросса, О. Конгейма и Г. Фриденделя, австрийского — А. Чермака и голландца Ф. Стенсма. Именно они стажировались в лабораториях Ивана Петровича в 1902 г. Цель у всех была одна — научиться хирургическим методикам установки фистул для проведения экспериментов по физиологии пищеварения и другим операциям, проводившимся на собаках в лабораториях Павлова.

Вальтер Гросс (Walter Gross) был патологом, работал в Мюнхене ассистентом известного клинициста Ф. Мюллера.

У Павлова в ИИЭМ он стажировался в течение нескольких месяцев, с января по май, ставил опыты на животных, используя изученные хирургические методики. Результатом исследований стала статья, в которой он обобщил полученные знания. Вернувшись на родину, он написал Павлову 5 июня 1902 г.: «Наконец, сегодня я смог подготовить последнюю часть опытов (протоколы и записи), чтобы переслать Вам для публикации свою рукопись... Если Вы будете согласны с текстом моей статьи, то не будете ли так добры после ее прочтения направить ее в журнал, наиболее подходящий по

Вашему мнению...» (Крепс 1970, 204). Результаты исследования были опубликованы в берлинском журнале «Archiv für Verdauungskrankheiten m. Einschluss des Stoffwechselfathologie und die Diatetik» («Архив болезней органов пищеварения с включением патологии обмена веществ и диетологии») в 1903 г. Во второй раз Гросс работал у Павлова с сентября 1905 г. по март 1906 г., изучая химическую стимуляцию желудочных желез. С помощью разработанной им самим оригинальной операции по разобщению фундальной и пилорической частей желудка, Гросс изучал действие мясного экстракта или экстракта Либиха на желудочные железы. Результаты исследований были им доложены на заседании Общества русских врачей 23 февраля 1906 г. и изложены в статье «К физиологии пепсиновых желез» (Труды Общества русских врачей 1906, 274), за что он был удостоен премии им. И. П. Павлова, которую Общество начало выдавать с 1905 г.

Отто Конгейм (Otto Kohnheim) (после 1920 г. сменил фамилию на **Кестнер**), патофизиолог и биохимик, в 1902 г., когда приехал в лабораторию Павлова, был уже достаточно известным ученым, автором многочисленных работ по физиологии пищеварения, биохимии белков, эндокринологии и др., преподавал в Гейдельбергском университете. Он первым описал и назвал ферменты трипсин и эрепсин. В 1900 г. была издана его монография «Химия белковых тел». В лабораторию Павлова он, как и другие, приехал, чтобы освоить его хирургические методы, и пробыл здесь с 12 сентября по 18 декабря 1902 г. Возвратившись в Гейдельберг, широко использовал фистульную методику в своих исследованиях. В 1907 г. в письме от 9 июня он писал Павлову: «...я усердно провожу те операции, которым я выучился у Вас» (Крепс 1970, 207). В этом же письме содержалось приглашение на VII Международный конгресс физиологов, который должен был состояться в августе 1907 г. в Гейдельберге. «Я думаю, что своим приездом Вы доставите всем Вашим многочисленным почитателям, которые имеются во всей Европе, большую радость», — писал Конгейм. Иван Петрович принял приглашение, хотя с докладом на конгрессе не выступал. После встречи в Гейдельберге Павлов и Конгейм вели активную переписку. Иван Петрович посылал ему по его просьбе отписки своих статей и работ своих учеников на русском языке, которые Конгейм переводил у себя и таким образом был в курсе последних достижений павловских лабораторий. Он считал Павлова своим учителем и активно пропагандировал

его научные достижения у себя в лаборатории. «К нему приезжали работать ученые из Франции (Маршан и Дрейфус), из Англии (Сотбир и Мак Кли), из США (Бест и Бенедикт), и благодаря этому обстоятельству Конгейм сыграл положительную роль в распространении идей, методов исследования и данных павловской школы», — констатирует в своей статье В. Л. Меркулов (Меркулов 1961, 515). В 1916–1918 гг. Вальтер Гросс и Отто Конгейм объединили свои усилия, изучая обмен веществ человека при умственном труде. В 1924 г. к 75-летию Павлова Кестнер (Конгейм) опубликовал в Лейпциге книгу «Pawlowfeste» («Юбилей Павлова»). В ней он подробно рассказал о научном пути Ивана Петровича и привел свои воспоминания о работе в Физиологическом отделе ИИЭМ в 1902 г. В 1935 г. Кестнер встречался с Павловым в Ленинграде, где присутствовал в качестве участника XV Международного физиологического конгресса, на котором прочитал доклад о патологии обмена и наличии специального влияния на усвоение веществ со стороны передней доли мозгового придатка (Збарский, Каганов 1936, 118).

Ганс Фриденваль (Hans Friedenthal) приехал в лабораторию Павлова, чтобы освоить методику операций, связанных с перерезками вегетативных нервов собак для изучения изменения функций внутренних органов животных после их денервации. Возвратившись в Берлинский университет, где он работал ассистентом в лаборатории профессора Г. Мунка, он использовал эти методики в своих экспериментах. В 1904 г. Фриденваль вновь приехал к Павлову, привезя с собой оперированную им собаку, у которой была проведена полная денервация всех внутренних органов. В этот раз он был недолго — несколько недель (Гуреева, Чебышева 1969, 201). Позже, однако, Фриденваль ушел в сторону от физиологии, направив свои интересы на генетику и антропологию.

В 1902 г. на стажировке в лаборатории Павлова был и известный специалист в области физиологии органов чувств, доцент Физиологического института Университета в Галле **Армин Чермак-Сейссенег (Armin Tchermark von Seisenegg)**. Он пробыл в ИИЭМ дольше других — около 6 месяцев, подробно изучая хирургические методики. Повторно он посетил лабораторию Павлова в 1905 г., но визит его был кратковременным. Позже в сферу его исследований входили вопросы общей физиологии, физиологии зрения, биоэлектричества, физиологии ферментов, а также некоторые вопросы генетики. В течение нескольких лет Чермак периодически писал Павлову, получал от него новые статьи

и монографии, за что был весьма благодарен. Интересен тот факт, что в письме к Павлову от 9 января 1927 г., получив от Павлова в подарок русское издание «Двадцатилетнего опыта объективного опыта изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных», Чермак среди прочего писал: «Я позволю себе смелость посоветовать Вам при новом издании Вашей книги переменить заглавие на иное: “Исследования по психомеханике животных”. Но, конечно, заглавие ни в какой мере не может что-то изменить в огромной значимости Вашего создания... Ваши классические исследования по психике животных меня необычайно воодушевляют и радуют. Это во всех отношениях Новая Земля, по которой Вы, как вождь, ведете и объединяете нас, своих последователей» (Крепс 1970, 301).

Стажером из Голландии в 1902 г. был ассистент Амстердамского университета, врач **Ф. А. Стенсма (F. A. Stensma)**. Он, как и другие, изучал методику хирургических операций, сам выполнял некоторые эксперименты. Вернувшись на родину, он некоторое время занимался дерматологией, был в заграничной командировке. Позже он вновь вернулся к лабораторной работе, о чем писал Павлову 8 января 1905 г.: «В настоящее время я начал проводить опыты, такие же, как я выполнял в Вашей лаборатории, и намерен ознакомить с ними моих коллег в Голландии в апреле 1905 г. на заседаниях Голландского конгресса врачей, где я буду демонстрировать несколько оперированных собак» (Крепс 1970, 215). Но Стенсма, кроме лабораторных исследований, продолжал и врачебную практику. Поэтому в этом же письме он обращается к Павлову с просьбой разъяснить один очень характерный симптом у больного: «Однажды Вы рассказали мне, что имели собак с фистулами желчного пузыря в течение длительного времени и наблюдали у них размягчение костей, — пишет он. — Не могли бы Вы сообщить мне, какие экспериментальные приемы применялись Вами для излечения этих собак или хотя бы какие процедуры проводились на таких животных» (Крепс 1970, 215). Эта просьба возникла, по словам Стенсма, для возможности излечения больного, имевшего схожие симптомы из-за возникшей у него фистулы вследствие операции на желчном пузыре. Этот феномен весьма интересовал и его руководителя — профессора Амстердамского университета Рюитинга. Возможно, письмо натолкнуло Павлова на мысль закрепить открытие этого явления за собой. Во всяком случае, в апреле 1905 г. на заседании Общества русских врачей

он сделал доклад «Лабораторные наблюдения над размягчением костей у собаки», выслушанный коллегами с большим интересом (Труды Общества русских врачей 1905, 314).

Кроме перечисленных физиологов и врачей в 1902 г. (с 7 февраля до середины мая) стажировался в лаборатории Павлова также и немецкий фармаколог **Вальтер Штрауб (Walter Straub)**, в то время приват-доцент Берлинского университета. В лаборатории Павлова он хотел познакомиться с методикой проведения операции Экка-Павлова. Н. В. Экку принадлежал приоритет создания анастомоза воротной вены, при котором печень полностью выключалась из круга кровоснабжения. Эти эксперименты велись с целью изучения значения печени в процессах пищеварения и общего обмена веществ. Но операция Экка вскоре приводила к появлению судорог у подопытных животных, а затем и к их гибели. Павлов видоизменил методику проведения операции, накладывая анастомоз между воротной и нижней поллой веной (бок в бок) без пересечения воротной вены. Поскольку кровообращение в печени при этом частично сохранялось, такая методика позволила снизить интоксикацию организма и увеличить продолжительность жизни экспериментальных животных. Именно этой методике и хотел научиться Штрауб в лаборатории ИИЭМ. Он также интересовался опытами по воздействию уретана на животных (Квасов, Федорова-Грот 1967, 291).

Вернувшись в Германию, он активно продолжал заниматься экспериментальной работой по изучению действия на организм животных различных веществ и лекарственных препаратов: наперстянки, адреналина, мускарина, атропина и др. Ему удалось установить стероидную природу сердечных гликозидов. С 1905 г., когда он получил профессорское звание, Штрауб возглавлял кафедры фармакологии во многих городах Германии, ввел в науку понятие о «потенциальных» ядах, опубликовал более 190 научных работ.

После Нобелевской премии И. П. Павлова

Особое внимание к экспериментам в лабораториях Павлова зарубежные ученые стали проявлять после получения им Нобелевской премии (1904). Но, к сожалению, русско-японская война (1904–1905) повлияла на работу павловских лабораторий — многие сотрудники были мобилизованы на фронт. Только в 1905 г. постепенно стало восстанавливаться прежнее положение дел.

Осенью 1905 г. в лабораторию к Павлову (ИИЭМ) приехали английский физиолог В. Томсон и В. Гросс (повторно). Оба они изучали методики проведения экспериментов по физиологии пищеварения.

Вильям Г. Томсон (William G. Tompson) был профессором Королевского университета в Дублине. Он мечтал посетить лабораторию Павлова уже давно, с тех пор как познакомился с его книгой «Лекции о работе главных пищеварительных желез», переведенной на немецкий язык учеником Павлова А. А. Вальтером; в 1898 г. Томсон обратился к Ивану Петровичу с предложением перевести ее на английский язык. «Материалы Ваших лекций содержат так много важного и оригинального для практических врачей, — писал он Павлову, — что я имею большое желание сделать их перевод на английский язык, чтобы эти важные сведения были бы доступны для медиков, знающих английский язык» (Крепс 1970, 203). Перевод «Лекций» был осуществлен им в 1902 г. с немецкого издания. В октябре 1905 г. Томсон, наконец, исполнил свою мечту — пусть недолго, всего три недели, но поработать вместе с Павловым в его лаборатории, изучая с помощью фистул процесс продвижения пищи по пищеварительному каналу и изменения ее химического состава. В 1905 г. Томсон был избран Почетным членом Военно-медицинской академии (ВМА) в Санкт-Петербурге.

Осенью 1905 г. в лаборатории Павлова в ИИЭМ вновь появился **Вальтер Гросс (Walter Gross)**. Он работал тогда в Гейдельберге у немецкого патолога профессора Ю. Арнольда, но собирался вернуться в Мюнхен в медицинскую клинику Ф. Мюллера. 4 апреля 1905 г. Гросс писал Павлову: «Можно ли мне обратиться к Вам за разрешением снова приехать к Вам в Институт и работать у Вас?.. Профессор Мюллер очень приветствует мое намерение, согласен на мою поездку к Вам и обещает сохранить за мною место, которое я занимаю в его клинике. Позвольте ли Вы мне приехать к Вам в середине сентября этого года с тем, чтобы поработать у Вас до марта или апреля 1906 года» (Крепс 1970, 205).

В 1905 г. в лаборатории Павлова работал и врач-гигиенист из Финляндии **Б. А. Ленквист (B. A. Lönnqvist)**. Около шести месяцев он под руководством Ивана Петровича в Физиологическом отделе ИИЭМ исследовал особенности желудочного сокоотделения у собак. Результаты этой работы были опубликованы в Швеции в 1906 г. Позже ее подробное изложение на русском языке было дано учеником Павлова

Б. П. Бабкиным в книге «Внешняя секреция пищеварительных желез» (1915). После 1918 г. Ленквист занял пост главного врача железных дорог в Финляндии.

Георг Фридрих Николаи (Georg Friedrich Nikolai) был ассистентом профессора Энгельмана в Берлинском университете. К Павлову он приехал в 1906 г., чтобы изучить методику исследования условных рефлексов, став первым из зарубежных исследователей, стажировавшихся у Павлова по этой тематике. Он применял различные раздражения глаза собаки, добился возникновения условного рефлекса на освещение, разные геометрические фигуры и их перемещение. Но на различные цветовые раздражители условный рефлекс не удавалось выработать. В результате этих исследований он пришел к выводу об отсутствии у собак цветного зрения (это же доказал и Л. А. Орбели) (Меркулов 1961, 518). Работая у Павлова, Николаи так проникся его идеями, что, возвратившись в Германию, активно популяризировал их в своих многочисленных сообщениях, статьях и докладах. В 1907 г. он опубликовал в «Journal für Physiologie und Neurologie» (журнал «Психология и неврология») статью под названием «Физиологическая методика для изучения души животных», в которой рассказал о работах, проводимых Павловым и его учениками в области условных рефлексов (Меркулов 1961, 518). Он также выступал против своего коллеги **Отто Калушера (Otto Kalischer)**, который, занимаясь дрессировкой собак, пытался оспорить у Павлова первенство в разработке методов изучения поведения животных. В 1910 году Николаи опубликовал исследование по электрокардиографии.

Надо сказать, что кроме научных исследований и статей Николаи вошел в историю своими публикациями, направленными против Первой мировой войны. Это пацифистское «Воззвание к европейцам», написанное им в 1914 г. вместе с А. Эйнштейном и В. Фёрстером, за которое он попал в заключение. В тюрьме им была написана книга «Биология войны», содержащая подробный анализ причин и самой сути войны, и в которой он, по его словам, «...старался по возможности объективно подобрать материал, который использовал затем под углом зрения одной руководящей идеи — идеи гуманности». Р. Роллан писал в предисловии к монографии: «Бич, разрушающий ныне Европу, — война — является результатом медленной инфекции, заразившей организм европейской мысли. Как мудрый врач, д-р Николаи захватывает болезнь в ее корне. Он решается раскрыть пустоту,

фальшь и никчемность всех мнимых идолов современной цивилизации, ее ложный идеализм и ее лженауку. Он делает это с точностью хирурга, умело прикасающегося своим инструментом к самому ядру болезни, чтобы удалить его» (Николаи 1995, 5).

Книга, запрещенная в Германии, была издана в Цюрихе в 1917 г. На родине Николаи она распространялась подпольно сотнями экземпляров, за что он был отстранен от чтения лекций в Берлинском университете и вскоре был вынужден эмигрировать в Южную Америку.

Американские и английские коллеги — гости И. П. Павлова

Весной 1907 г. в лаборатории Павлова почти одновременно впервые появились ученые из США — профессор Ф. Г. Бенедикт и Дж. Х. Келлог.

Френсис Гано Бенедикт (Francis Gano Benedict) — выдающийся американский физиолог, сотрудник Отдела химии Весланского университета в штате Коннектикут. К моменту появления в лаборатории Павлова он вместе со своим коллегой В. О. Этуотером выполнил ряд фундаментальных работ по физиологии обмена веществ и энергии, установив точное соответствие закона сохранения энергии для обмена веществ человека с помощью респирационного калориметра. К 1907 г. он стал директором лаборатории питания (Nutrition Laboratory) в филиале Института Карнеги, открытом в Бостоне. «Это назначение побудило меня, — писал он Павлову 4 мая 1907 г., — отправиться в Европу для того, чтобы посетить соответствующие лаборатории, ознакомиться с различными типами калориметров и респирометров и другим оборудованием и встретиться с выдающимися специалистами в области физиологии пищеварения и питания» (Крепс 1970, 220). Прибыв в Петербург, он посетил не только ИИЭМ, но также и Военно-медицинскую академию (ВМА), где в конце XIX века В. В. Пашутиным и его учениками были проведены исследования по патологии обмена веществ и энергии человека, патофизиологии печени и почек, а также патологических процессов в системе внешнего дыхания. Бенедикт был принят дома у Ивана Петровича, где познакомился с его семьей. С этого времени Бенедикт и Павлов переписывались, обменивались монографиями и оттисками отдельных работ. Весной 1910 г. Бенедикт вновь приезжал в Петербург, на этот раз с женой и дочерью, и Павлов вновь пригласил их на домашний обед. Иван Петрович был в это время

уже поглощен идеей создания специальной лаборатории для проведения опытов по условным рефлексам (после постройки ее назовут «Башней молчания»), и он обращался ко многим иностранным коллегам, в том числе и к Бенедикту, за консультациями и помощью. Бенедикт обещал прислать Павлову некоторые приборы для строящейся лаборатории. В письме от 30 декабря 1910 г. он пишет Павлову: «Из письма профессора Иогансона я узнал, что он получил мою посылку, в которой были патент, описание аппарата “Тельгармониум” господина Кахилла и сам аппарат. Я убежден в том, что профессор Иогансон сможет переслать Вам из Стокгольма все эти материалы, которые Вы и доктор Ганике желали иметь в своем распоряжении» (Крепс 1970, 221). Был Бенедикт в Петербурге и в 1913 г., а Павлов встречался с ним в США в 1929 г., когда присутствовал на заседаниях XIII Международного Физиологического конгресса. Иван Петрович с сопровождавшим его сыном Владимиром были приглашены на завтрак в дом Бенедикта, о чем не раз вспоминали потом с большим удовольствием. Павлов и Бенедикт до 1930-х гг. состояли в длительной дружеской переписке. В 1911 г. лабораторию Павлова в ИИЭМ посетил сотрудник Бенедикта доктор **Карпендер (Carpenter)**.

Большую часть своих исследований Бенедикт посвятил вопросам изменения обмена веществ при длительном голодании и истощении, написал на эти темы множество статей. Совместно с **Кэткартом** в 1912 г. он изучал изменения, происходящие в организме в связи с мышечной работой, исследовал газообмен испытуемых с помощью специально сконструированного им самим аппарата. Позже вместе с профессором Гарвардского университета Г. С. Лонгфельдом изучал психические реакции человека при голодании и длительной мышечной работе, используя калориметрическую камеру.

Эдвард Прован Кэткарт (Edward Provan Cathcart), в то время доцент Университета г. Глазго, побывал в лаборатории Павлова в 1908 г. Почти четыре месяца он изучал методики условных рефлексов и технику хирургических операций на желудке и кишечнике. В течение нескольких лет после этого он состоял с Павловым в переписке, обменивался с ним научными статьями и старался всячески пропагандировать методы павловских лабораторий у себя на родине.

В 1907 г. в лаборатории Павлова в ИИЭМ появился американский врач, клиницист **Джон Харви Келлог (John Harvey Kellogg)** со своим ассистентом доктором **Джеймсом Кэзом (James Caz)**.

У себя на родине Келлог в это время — фигура очень известная, в какой-то мере даже одиозная. Множество современных статей о нем в интернете пестрят сведениями о его странностях в быту и в научных взглядах.

Будучи ярким приверженцем церкви Адвентистов Седьмого Дня, Келлог соблюдал сам и активно пропагандировал жизненные принципы этого религиозного течения. Он считал, в частности, что интимная жизнь, а тем более мастурбация, приносят человеку несомненный вред и неизлечимые болезни. Будучи убежденным вегетарианцем, он активно проповедовал идеи такого питания. Он вошел в историю как изобретатель кукурузных хлопьев, которые не утратили своей популярности и поныне. Многие подсмеивались над идеями Келлога, но именно он первым изобрел и стал применять новые, до тех пор не использовавшиеся в медицине методы лечения самых различных заболеваний. Это стало возможным в городке Баттл-Крик (Battle Creek) штата Мичиган, где находилось Управление церкви Адвентистов и где в сентябре 1866 г. ее основатели Эллен и Джеймс Уайт (White) открыли Западный институт реформы здоровья. Миссия института состояла в пропаганде, распространении и применении в быту принципов здорового образа жизни, что способствовало бы профилактике и лечению различных заболеваний. В 1876 г. доктор Д. Х. Келлог стал медицинским директором этого учреждения, активно развивая и продвигая «Идею Баттл-Крика» о том, что хорошее здоровье и состояние человека являются результатом сбалансированной диеты, физических упражнений, чистого воздуха и правильного отдыха. За несколько лет он превратил институт в самый современный и популярный медицинский центр, где для лечения буквально всех болезней использовали новые методы: водные процедуры, массаж, индивидуально подобранные физические упражнения, лечение инфракрасными лучами и электричеством, вегетарианскую диету с обязательным употреблением йогурта и даже клизмы с йогуртом, восстанавливающие кишечную флору. Очень скоро Баттл-Крик стал всемирно известным «Городом здоровья», оснащенным по последнему слову тогдашней науки и техники. С 1888 г. институт стал называться Санаторием Баттл-Крика (Battle Creek Sanitarium), сюда стали съезжаться для лечения пациенты не только из разных уголков Америки, но и из других стран.

Исследования Павлова в области пищеварения, заслужившие Нобелевскую награду, привлекали внимание не только американских физиологов,

но и врачей-гастротерапевтов, и в первую очередь Келлога. В то время избыточную кислотность желудочного сока лечили в основном мясной диетой, что чаще всего не помогало. Когда Павлов показал в своих опытах, что тощее мясо и мясные экстракты действуют как мощные стимуляторы желудочных желез, стало понятно, что эта методика лечения неправильна. Убежденный вегетарианец Келлог стал искать другие методы. «Организуя и развивая работу в санатории Баттл-Крик, — писал он, — мы постоянно имели перед собой цель, чтобы физиологические факты и принципы лежали в основе всех применяемых нами методик исследований... Открытия Павлова прекрасно подошли к физиотерапевтической философии и оказали новую и существенную поддержку развитию рациональной диетической системы» (Крепс 1967, 279).

Он решил лично познакомиться с Иваном Петровичем и его научными методами. Его «в высшей степени сердечно», по его словам, приняли в лаборатории. Особенно заинтересовал Келлога метод получения натурального желудочного сока от оперированных особым образом собак, а также поразила тщательная подготовка животных к операции. «Животные готовились с тем же большим вниманием к стерилизации, как будто это были люди, — писал Келлог позже в своих воспоминаниях, — Поистине в европейских клиниках, которые мне довелось посещать, я не наблюдал столько предупредительных мер при операциях человеческих желудков» (Крепс 1967, 277).

Иван Петрович пригласил Келлога к обеду, и в его доме тот смог познакомиться с его женой Серафимой Васильевной, о которой всегда вспоминал тепло и даже восторженно. «Терпение, такт, самоотверженная преданность, проникаемость, приспособляемость и здравый смысл, необходимые супруге такого удивительного, из ряда вон выходящего характера, как И. П. Павлов, были присущи г-же Павловой и ставили ее рядом с супругом на ту высоту, куда любовь и признание ученого мира поставили его самого», — писал он (Крепс 1967, 278). Именно тогда, в этой теплой, почти семейной обстановке дружеского обеда, Келлог подарил Павловым фотографию своих приемных детей, которая по сей день хранится в семейном альбоме в Мемориальном музее-квартире И. П. Павлова в Санкт-Петербурге (рис. 1). Известно, что супружеская пара Келлогов, не имея собственных детей, воспитала более сорока приемных, правда, официально усыновлены были только восемь.



Рис. 1. Приемные дети профессора Дж. Х. Келлога. Фотография The Brigham Studio, Battle Creek. Начало 1900-х гг. Мемориальный музей-квартира И. П. Павлова. Инв. № М-109/27 (публикуется впервые)

Fig. 1. Foster children of Professor J. H. Kellogg. Photograph by The Brigham Studio, Battle Creek. Early 1900s. Academician Ivan P. Pavlov's Memorial Museum-Apartment. Inv. No. M-109/27 (published for the first time)

Вернувшись на родину, Келлог сохранял связь с павловской лабораторией и использовал павловские экспериментальные методы в терапии своих пациентов. Он присоединился также к большому числу заказчиков натурального желудочного сока, добываемого в павловских лабораториях, и флаконы с этим натуральным лекарством стали регулярно поступать в The Battle Creek Sanitarium, несмотря на дальность расстояния, сложности доставки и таможенные препоны.

В 1922 г. Келлог принял на работу в свой санаторий одного из учеников и старейших сотрудников Павлова — В. Н. Болдырева, эмигрировавшего после революции за границу, который создал и возглавил в Баттл-Крике особую лабораторию. В ней работы Павлова, особенно относящиеся к пищеварительным функциям, были продолжены и расширены в некоторых

направлениях. Вскоре лаборатория была преобразована в Физиологический институт имени И. П. Павлова.

Сам Иван Петрович с сыном Владимиром посетил Баттл-Крик в 1923 г., в рамках своей научной поездки по Соединенным Штатам Америки. В Баттл-Крике Павлов прочел доклад «Новые исследования по условным рефлексам» (Павлов 1951с, 428). Читал он его на русском языке, а Владимир переводил на английский (рис. 2).

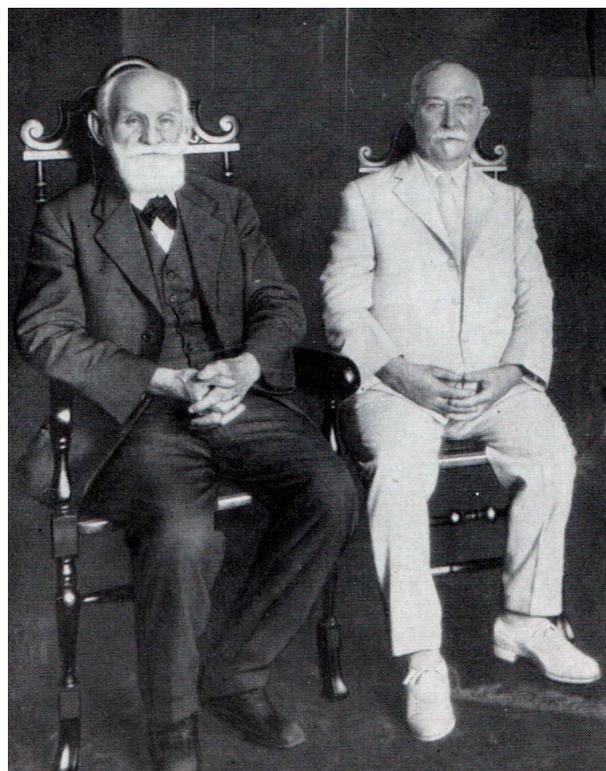


Рис. 2. И. П. Павлов и Д. Х. Келлог в Battle Creek. 1923 г.

Fig. 2. I. P. Pavlov and D. H. Kellogg in Battle Creek. 1923

Встреча была очень теплой, об Иване Петровиче писали местные газеты, а сам Келлог восхищался 75-летним Павловым, характеризуя его в духе своих теорий: «Его прекрасное физическое состояние может быть объяснено его умеренными привычками. Он не употребляет ни спиртного, ни табака и поддерживает сердце и легкие в превосходном состоянии благодаря физическим упражнениям на свежем воздухе» (Крепс 1967, 280).

В 1929 г. Павлов вновь посетил Америку, о чем Келлог высказывался так: «Недавний визит проф. Павлова в нашу страну, возможно последний, принимая во внимание, что ему 80 лет, был триумфальным шествием, когда от одного собрания ученых он переходил к другому.

Он был принят повсюду с такими овациями и уважением, какие редко выпадали на долю ученых всех времен» (Крепс 1967, 280).

В 1935 г. накануне 86-летнего дня рождения Павлова Келлог писал ему: «Ваши открытия в области физиологии пищеварения создали те основы, на которых развилась рациональная система лечения большинства заболеваний пищеварительного аппарата. Благодаря медицинской литературе весь цивилизованный мир широко использует результаты Ваших исследований» (Крепс 1970, 229).

Исследователи из стран Европы

В сентябре 1908 г. в лаборатории Павлова в ИИЭМ появился чешский врач, хирург и терапевт **Милан Микса (Milan Miksa)**. Как и другие иностранные коллеги Павлова, он был знаком с экспериментами по физиологии пищеварительной системы, которые его весьма интересовали. Еще в 1897 г., будучи студентом, он посетил Императорский Институт экспериментальной медицины в составе многочисленной делегации чешских врачей, принимавших участие в XII Международном медицинском съезде в Москве и специально посетивших ИИЭМ, что произвело на него большое впечатление. Это отмечает в своей статье З. Мартинек (Мартинек 1961, 521). С 1905 г. Микса работал в Карловых Варах, где активно внедрял новые методы пражской бальнеологической школы, использовал воды Карловых Вар при лечении диабета, ожирения и связанных с ним заболеваний, природный углекислый газ в качестве средства для микромассажа. Все это способствовало формированию Карловарской специализированной методики лечения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и обмена веществ. Он мечтал поработать у Павлова, чтобы применить результаты его исследований в своей врачебной практике. В Петербурге Микса пробыл около пяти месяцев, особенно пристально изучая викарную функцию желудка у собак. Вернувшись на родину, он в декабре 1909 г. прислал Павлову резюме своих работ, выполненных в его лаборатории, с вопросом, может ли он их обнародовать. Павлов ответил положительно, и Микса опубликовал результаты своих исследований в научной статье на чешском языке «О викарной деятельности желудка» (1910). Став вскоре главным врачом курорта Карловы Вары, многие выводы он применил в своей практике врача-бальнеолога, уделяя большое внимание изучению воздействия карлсбадских минеральных вод на слизистую оболочку желудка (рис. 3).

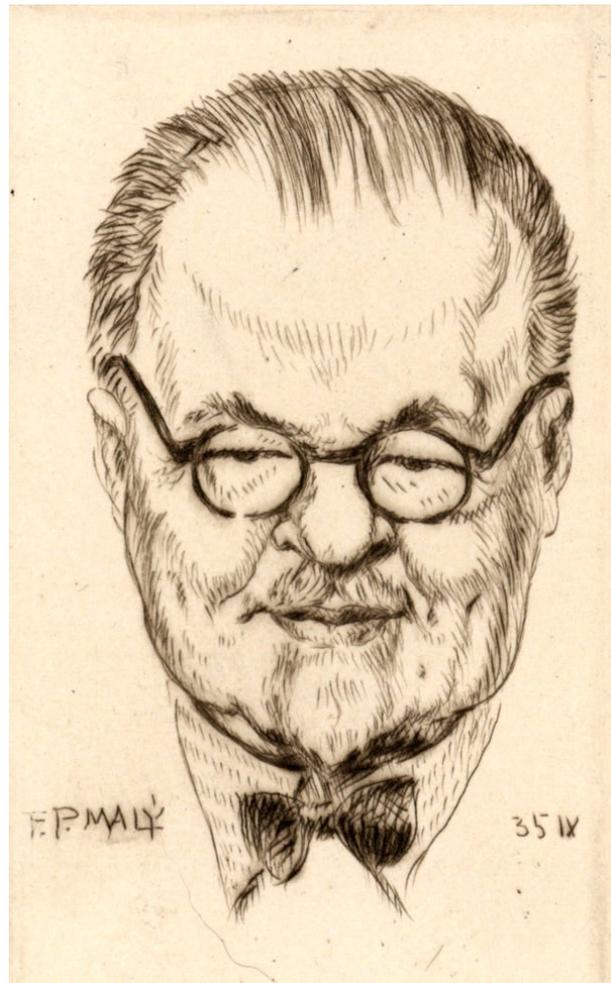


Рис. 3. Милан Микса

Fig. 3. Milan Miksa

В 1927 г. Павлов перенес операцию по удалению камней из желчного пузыря, и доктора посоветовали ему для восстановления после операции курортное лечение. Микса пригласил Ивана Петровича в Карловы Вары. Павлов поехал туда с женой, он старался свое пребывание на курорте сохранить в секрете, поселившись не в крупном отеле, а в скромном пансионе Kurfurst на Хебской улице. Но «...как ни хотел Павлов, чтобы жители города не были осведомлены о его приезде, но журналисты и ученые не могли не узнать об этом. Многие из них приходили к Павлову с просьбой дать интервью для газеты. Павлов неизменно отказывался: — Я не официальный представитель нашего правительства, чтобы давать интервью. Я приехал просто лечиться», — пишет В. Д. Дмитриев в своей статье, посвященной пребыванию Павлова на курорте (Дмитриев 1949, 67). Доктора рекомендовали Павлову поехать водными в течение трех месяцев, но уже после шести недель пребывания на курорте Павлов, стремившийся поскорее вернуться к работе, уехал в Петербург.

В настоящее время на курорте Карловы Вары именем Павлова названа одна из улиц, и на ней расположен четырехзвездный курортный отель «Дом Павлова» (рис. 4).



Рис. 4. Курортный отель «Дом Павлова» в Карловых Варах

Fig. 4. Resort hotel "Pavlov's House" in Karlovy Vary

В марте 1910 г. ИИЭМ посетил бельгийский патолог и хирург **Э. Ван де Путт (E. Van de Put)**. Как и у других стажеров Павлова его целью было освоение методов физиологической хирургии подопытных животных, а также изучение патологических процессов в пищеварительной системе. Два месяца он проработал в Патологическом кабинете у Е. С. Лондона, а после этого столько же в Физиологическом отделе у Павлова. Впоследствии Ван де Путт, получив профессорскую должность в Брюссельском Свободном университете, преподавал общую патологию.

В августе 1912 г. в Петербург приехал со своей женой, сыном и братом английский физиолог **Чарльз Скотт Шеррингтон (Charles Scott Sherrington)**. К тому времени он

был уже очень известным и опытным исследователем высшей нервной деятельности животных, выполнил серию работ по локализации функций в коре больших полушарий антропоидов. В 1906 г. написал монографию «Интегративная деятельность центральной нервной системы», в которой обосновал многие принципы нервной координации: принцип конвергенции — схождения чувствительных влияний к исполнительным нейронам, которые образуют общий путь, одновременного и последовательного торможения, реципрокной иннервации антагонистических мышц. Им был введен термин «синапс» и определена его роль во взаимоотношениях нервных клеток (Ноздрачев и др. 2011, 861)

С Павловым и его работами он был знаком уже давно, состоял с ним в длительной переписке, обменивался статьями и мечтал познакомиться лично. Приехав в Петербург, он посетил лаборатории Ивана Петровича в ИИЭМ и ВМА, присутствовал на опытах его сотрудников. Особенно заинтересовался опытами М. Н. Ерофеевой, которая проводила эксперименты по действию на собак электрического тока, пытаясь сделать этот раздражитель условным сигналом для пищевой реакции, что ей вполне удалось. На основе этих опытов она в том же году защитила докторскую диссертацию «Электрическое раздражение кожи собаки как условный возбудитель работы слюнных желез». Павлов в своей статье «Объективное изучение высшей нервной деятельности животных» (1913) писал, что в опытах Ерофеевой «произошло истинное переключение нервного тока с дороги к оборонительному центру на дорогу к пищевому центру» (Павлов 1951с, 241). Эти эксперименты произвели на Шеррингтона сильное впечатление. «Теперь я понял, почему христианские мученики могли переносить мучения. Очевидно, известным сосредоточением мысли можно достигнуть того, что боль не будет существовать», — говорил он. Павлов привел это высказывание Шеррингтона в своей публичной лекции «Основа культуры животных и человека», прочитанной в 1918 г. в Тенишевском училище (Голиков, Ланге 1999, 765). «Это его слова, и это правда, — говорил Павлов, — ...христиане выдерживали страшные мучения, улыбаясь. Следовательно, необходимо допустить, что огромное нравственное возбуждение затормозило, уничтожило чувство боли... В случае с нашей собакой... ясно, что здесь было вполне целесообразное соответствие с жизнью. Раз еда дается только по сигналу, вызывающему боль, то мы должны пожертвовать кусочками кожи для того, чтобы сохранить свою жизнь» (Голиков, Ланге 1999, 154).

Конечно, Шеррингтон с семьей был приглашен к обеду в дом Павлова, о чем не раз вспоминал впоследствии. В 1913 г. он встречался с Иваном Петровичем в Гронингене на заседаниях IX Международного конгресса физиологов. В 1915 г. по представлению Павлова Шеррингтон был избран иностранным членом-корреспондентом Петербургской академии наук, в 1920–1925 гг. был президентом Лондонского королевского общества, немало поспособствовал в это время переводу и изданию книги Павлова «Лекции о работе больших полушарий головного мозга» на английском языке. В 1932 г. Шеррингтон стал лауреатом Нобелевской премии (совместно с Э. Адрианом) «за открытия, касающиеся функций нейронов» (рис. 5).



Рис. 5. Нобелевская медаль Ч. С. Шеррингтона

Fig. 5. C. S. Sherrington's Nobel Medal

Голландец по происхождению **Яснер Яснрович Тен-Кате (Ten Cate)** родился и жил в России, окончил медицинский факультет Московского университета, стажировался в Париже и Берлине. Сдав в 1915 г. докторантские экзамены в Военно-медицинской академии в Петрограде, пришел работать к Павлову — был его ассистентом на кафедре физиологии ВМА и в Физиологическом отделе ИИЭМ, а также работал у Л. А. Орбели в лаборатории физиологии Научного института им. П. Ф. Лесгафта. Он проработал у Павлова 6 лет, с 1914 по 1920 гг. В лаборатории его даже часто называли на русский манер Яковом Яковлевичем. Он экспериментировал с угасательным торможением условных рефлексов у собак, выполнив на эту тему диссертационную работу, изучал влияние нервов на деятельность сердца, занимался также изучением секреции желудочного сока. После революции Тен-Кате уехал в Нидерланды, репатриировавшись в 1921 г. Иван Петрович снабдил его рекомендательными письмами к голландским физиологам Цваардемакеру и Эйнтховену, с которыми был лично знаком. В своих воспоминаниях Тен-Кате позже писал:

«Интерес, проявленный со стороны голландских ученых к письмам Ивана Петровича, был колоссальным. Здесь все думали, что Ивана Петровича Павлова уже нет в живых, и даже во многих газетах появились некрологи по поводу предполагаемой его смерти¹. Меня засыпали вопросами о Павлове. Все интересовались его работами, здоровьем и личной жизнью. На ближайшем общеголландском физиологическом собрании письма И. П. Павлова были прочитаны в переводе и для большей убедительности подлинники проецировались на экране. После этого собрания в печати появились опровержения о смерти Ивана Петровича Павлова» (Крепс 1967, 302).

В Голландии Тен-Кате устроился работать ассистентом на кафедру физиологии Амстердамского университета, где постепенно вырос до ординарного профессора кафедры. Он состоял с Павловым в переписке, встречался с ним на физиологических конгрессах в Стокгольме (1926), в Риме (1932), и наконец, на XV Международном Физиологическом конгрессе, впервые проходившем в СССР в 1935 г. За его участие в последнем активно ходатайствовал сотрудник Павлова И. С. Розенталь. 20 января 1935 г. он писал Павлову из Кембриджа, где находился на стажировке у Дж. Баркрофта: «Я хотел бы Вам напомнить об Якове Яковлевиче Тен-Кате. Он сильно хочет поехать на Конгресс, но с деньгами у него плоховато. Не могли бы Вы включить его в число пятидесяти бесплатно приглашаемых членов Конгресса? Он и пользу кой-какую приносит, будучи осведомителем голландских ученых и по вопросам Конгресса, и по вопросам, касающимся русской физиологии. Так что он в Голландии как бы центр, бюро справок, куда обращаются голландские ученые, и не только физиологи» (Крепс 1970, 183).

В 1936 г. Тен-Кате написал воспоминания «Работа у И. П. Павлова и встречи с ним», хранящиеся в Архиве ИЭМ и опубликованные в 1967 г. (Крепс 1967, 302).

Стажеры Павлова из Японии

В 1911–1912 гг. в лаборатории Павлова впервые появились исследователи из Японии — профессор **Хирумару Ишикава (Hirumaru Ishikawa)** и **Ясутуро Сатаке (Yasuturo Satake)**. И тот, и другой пробыли у него около пяти

¹ В январе 1916 года в Петербурге скончался хирург, профессор Военно-медицинской академии Е. В. Павлов. В некоторых иностранных газетах появились ошибочные сообщения о смерти И. П. Павлова.

месяцев. Ишикава работал под руководством одного из талантливых учеников Павлова Б. П. Бабкина и совместно с ним выполнил два исследования — о секреции поджелудочного сока и о периодической деятельности пищеварительного аппарата (рис. 6).

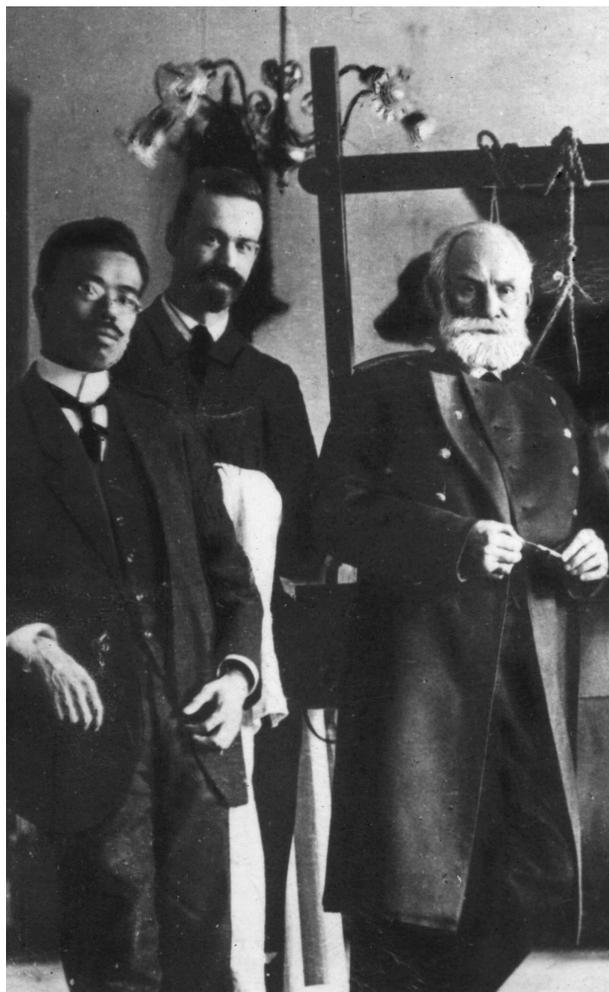


Рис. 6. Х. Ишикава в лаборатории И. П. Павлова. 1911 г.

Fig. 6. H. Ishikawa in I. P. Pavlov's laboratory. 1911

Он также очень интересовался опытами И. И. Иванова по искусственному осеменению сельскохозяйственных животных, которые проводили тогда в Физиологическом отделении Лаборатории ветеринарного управления в Петербурге, созданного при активной поддержке Павлова. 25 декабря 1911 г. Ишикава писал Ивану Петровичу из Мюнхена: «Позвольте мне выразить Вам от глубины сердца мою горячую благодарность за Ваше дружеское руководство. Я с большой пользой поработал у Вас» (Крепс 1970, 256).

Возвратившись в Японию, Ишикава занимался вопросами нервно-мышечной физиологии, изучал условия торможения секреции пищеварительных соков. В 1913 г. он получил возможность работать в Институте племенного коневодства в г. Шихинохе (Япония, провинция Авамори), откуда писал Павлову 9 мая: «Уже пять дней, как я работаю здесь в государственной племенной конюшне и повторяю опыты русского ученого Иванова с искусственным оплодотворением кобыл» (Крепс 1970, 257). В начале 1920-х гг. опубликовал на английском языке монографию «Исследование фундаментальных явлений жизни» (Крепс 1970, 294). Совместно с Сатаке изучал экспериментальный диабет и секрецию адреналина надпочечниками.

Сатаке, с 1910 г. — профессор Университета в Киото, у Павлова занимался исследованием пищеварения и условными рефлексамы у собак. Вернувшись на родину, он переписывался с Иваном Петровичем, обменивался научными статьями и монографиями. Позже он возглавил физиологическую лабораторию в Университете Тохоку японского города Сэндай. Ишикава и Сатаке планировали посетить Россию в 1935 г. в составе японской делегации для участия в XV Международном конгрессе физиологов, но это им, к сожалению, не удалось. Но доктор Сато, многолетний сотрудник Сатаке, передал Павлову уникальный подарок от него. Это был портрет Ивана Петровича, выполненный выдающимся японским портретистом Бунгаку Араи. За несколько дней до открытия Конгресса Сатаке писал Павлову, что Араи написал портрет «...китайской тушью на шелке, воспроизведя его с фотографий, снятых на Физиологическом конгрессе в Бостоне, и тех фотографий, которые прислал доктор Болдырев, а также других фотографий, которые мы имели ранее». «Портрет был нарисован в тонком японском стиле, — писал он далее, — и, как Вы, может быть, знаете, такая картина может сохраняться в течение очень длительного времени, даже в течение нескольких столетий. Этот портрет я хотел бы подарить Вам в знак прекрасных воспоминаний о моей работе в Вашей лаборатории почти 20 лет назад» (Крепс 1970, 296). В настоящее время подаренный Ивану Петровичу уникальный портрет представлен в экспозиции Мемориального музея-квартиры академика И. П. Павлова в Санкт-Петербурге (рис. 7).

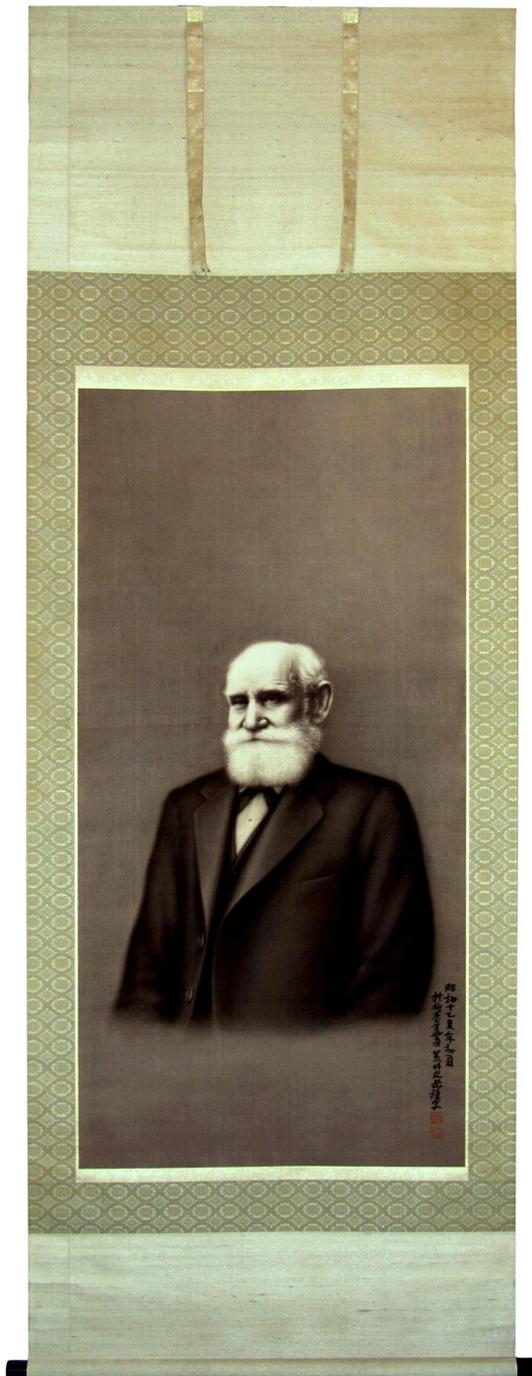


Рис. 7. Б. Араи. Портрет И. П. Павлова

Fig. 7. B. Arai. Portrait of I. P. Pavlov

В лаборатории Павлова в Институте экспериментальной медицины (ИЭМ) работали и другие японские физиологи — *Х. Солутав* (*H. Solutava*) (в 1912 г.) и *Т. Хайяши* (*T. Hayashi*) (в 1932 и 1933 гг.).

После революции 1917 года

Революция 1917 г. не только изменила политический строй в стране, но и все сферы

жизни, в том числе, и научной жизни в лабораториях Павлова и других ученых. Она принесла с собой разрушения, гражданскую войну, голод, болезни, обыски и аресты.

Несмотря на трудности, Иван Петрович старался не терять присутствия духа, продолжал свои исследования в области условных рефлексов, преподавал в Военно-медицинской академии. На работу и обратно он ходил пешком — общественного транспорта почти не было. Состояние его научных лабораторий было плачевно — многие сотрудники были мобилизованы, опытные собаки погибали от голода и плохого корма.

Герберт Уэллс, приехавший в Петроград в 1920 г., был потрясен увиденным. В своей небольшой книге «Россия во мгле» он позже писал: «Одним из самых необычных моих впечатлений в России была встреча с некоторыми крупнейшими представителями русской науки, изнуренными заботой и лишениями. Я видел там востоковеда Ольденбурга, геолога Карпинского, лауреата Нобелевской премии Павлова. Наша блокада отрезала русских ученых от иностранной научной литературы. У них нет новой аппаратуры, не хватает писчей бумаги, лаборатории не отапливаются. Удивительно, что они вообще что-то делают. И все же они успешно работают; Павлов проводит поразительные по своему размаху и виртуозности исследования высшей нервной деятельности животных — в старом пальто, в кабинете, заваленном картофелем и морковью, которые он выращивает в свободное время» (Уэллс 1958, 28).

В такой обстановке было уже не до приема иностранных ученых, да они и сами не стремились в Россию. Павлов, доведенный до отчаяния состоянием своих лабораторий, написал письмо в Совнарком с просьбой разрешить ему уехать из страны. Чтобы оставить его на родине, В. И. Ленин 24 января 1921 г. подписал специальное постановление «Об условиях, обеспечивающих научную работу академика И. П. Павлова и его сотрудников». Принятые меры позволили постепенно возродить жизнь павловских лабораторий. Только летом 1921 г. впервые после революции в лаборатории Павлова ИЭМ появился иностранный стажер. Это был профессор Йельского университета *Джером Додж* (*Jerome Dodge*). Он приезжал к Павлову для стажировки во время летних каникул трижды — в 1921, 1925 и 1926 гг.

В 1919 г. в США по инициативе Г. К. Гувера была создана организация, миссией которой была помощь европейским странам, пострадавшим в Первой мировой войне. Она называлась

«Американская администрация помощи» («American Relief Administration», или сокращенно ARA). Ее деятельность в РСФСР разрешили в 1921 г. в связи с голодом в Поволжье. Руководителем Петроградского отделения ARA с июня 1922 г. был тридцатилетний доктор медицины, врач-терапевт **Уильям Хорсли Гент** (*William Horsley Gantt*), который заведовал медицинской частью отделения.

По совету своего русского переводчика А. П. Зельгейма, ученика Павлова, Гент впервые в октябре 1922 г. посетил Физиологический отдел Института экспериментальной медицины. Встреча с Иваном Петровичем определила направление всей его дальнейшей профессиональной деятельности (рис. 8).



Рис. 8. У. Х. Гент в лаборатории И. П. Павлова. 1922 г. Сидят слева направо: Е. А. Ганике, И. П. Павлов, У. Х. Гент, В. В. Савич. Во втором ряду в центре А. П. Зельгейм

Fig. 8. W. H. Gantt in I. P. Pavlov's laboratory. 1922. Sitting from left to right: E. A. Ganike, I. P. Pavlov, W. H. Gantt, V. V. Savich. In the second row in the center A. P. Zelheim

«Павлов был тот, кто впервые вселил в меня уверенность, что объективное изучение психической жизни возможно. Из-за путаницы, двусмыслицы и ложных философских теорий, которые характеризовали психиатрию, я потерял надежду серьезно заниматься в этой области. Но учение Павлова было тем ветром, который наполнил паруса моего корабля надеждой. Этот ветер подул так сильно, что привел меня через бурные моря ложных философий и квакерства к пристани, где превалируют факты и научный метод порождает факт», — писал позже Гент в своих воспоминаниях (Крепс 1967, 272).

Он очень увлекся идеями знаменитого физиолога, но серьезно заняться исследованиями

не успел — в 1923 г. ARA была объявлена советским правительством шпионской организацией, и деятельность ее в нашей стране была прекращена. Генту пришлось вернуться на родину. Но в 1925 г. он вновь приехал в РСФСР и проработал у Павлова вплоть до 1929 г., проводя исследования по разным вопросам, связанным с условными рефлексами и поведением животных. Он стал иностранным сотрудником Павлова, дольше всех (почти семь лет) проработавшим в 1920-х гг. в его лаборатории. В 1928 г. Гент (с помощью Фольборта, Спинова и Кеннона) перевел на английский язык книгу Павлова «Лекции об условных рефлексах», которая вышла в Америке под названием «Lectures on conditioned reflexes. Twenty five years of objective study of the higher nervous activity (behavior) of animals». Этот перевод впервые дал возможность ознакомиться широким кругам англоговорящих исследователей с экспериментальными данными по условным рефлексам и понять суть экспериментов Павлова и основанных на них выводов. Гент был, пожалуй, самым активным пропагандистом идей Павлова в Америке. В 1930 г. он организовал Лабораторию им. И. П. Павлова при Университете Джона Гопкинса в Балтиморе, в которой велись исследования по условным рефлексам. На базе этой лаборатории в 1955 г. было создано американское «Павловское общество», президентом которого Гент был в течение 10 лет, затем его сменили на этом посту другие известные ученые. В настоящее время «Павловское общество» занимается научным изучением поведения и продвижением междисциплинарной научной коммуникации. Оно признает ценность исследований на молекулярном уровне, но поощряет членов подчеркивать значимость их научных наблюдений для всего функционирующего организма. Таким образом, Общество поощряет интегративный научный подход и стимулирует ученых к его применению в публикациях и презентациях. Оно также содействует конфедерации подобных организаций, имеющих павловскую традицию, в Европе и на Востоке (Космачевская, Громова 2006, 135).

Гент принял самое активное участие в организации другой павловской ассоциации — Международного общества по высшей нервной деятельности (Collegium Internationale Activitatis Nervosae Superioris, CIANS), основанного в 1960 г. Общество стало издавать журнал «Высшая нервная деятельность» («Activitatis Nervosa Superior»), который с 1991 г. получил название «Гомеостаз в здоровье и болезни» («Homeostasis in Health and Disease»). В 1965 г. Гент основал

журнал «Условный рефлекс» («Conditional Reflex», 1966–1973), который позднее стал именоваться «Павловский журнал биологической науки» («The Pavlovian Journal of Biological Science», 1974–1990), а с 1991 г. — «Интегративная физиологическая и поведенческая наука» («Integrative Physiological and Behavioral Science») (Космачевская, Громова 2006, 136).

Гент еще не раз бывал в РСФСР. В 1933 г. он довольно долго жил у Павлова в Колтушах вместе со своим коллегой **Адольфом Мейером** (*Adolf Meyer*), профессором Университета Джона Хопкинса, в 1935 г. участвовал в XV Международном конгрессе физиологов, проходившем в Ленинграде и Москве. Там он вместе с соавторами Р. Луксом и С. Каценельбогеном сделал доклад о своих интересных опытах с искусственным повышением сахара в крови животных, вызванным внешними раздражителями (условная гипергликемия) (Збарский, Каганов 1936, 101).

Гент приезжал в Ленинград и после смерти Павлова — в 1957, 1958 и 1967 гг., выступая с лекциями в Академии наук. В 1974 г. он предпринял путешествие по российским городам. Любовь к России и к Ивану Петровичу Павлову он передал и своим детям — дочери Эмили и сыну Эндрю. В 2005 г. они с внучкой Гента Серрин приехали в Санкт-Петербург, чтобы побывать в Мемориальном музее-квартире Павлова, посетить его могилу на Волковском кладбище и, возможно, познакомиться с потомками великого ученого — научного наставника их отца. Долгожданная встреча в музее прошла 5 августа (рис. 9). Эмили, Эндрю и Серрин Гент познакомились с внучкой Павлова Людмилой Владимировной и правнучкой Мариной Анатольевной Балмасовыми (Космачевская, Громова 2006, 133).

И. П. Павлов и Р. Йеркс — наблюдения за высшими приматами

Еще в 1906 г. Павлов был приглашен в Англию для прочтения лекции в честь Томаса Гексли. Лекция «Естественнонаучное изучение так называемой душевной деятельности высших животных» была в том же году опубликована в английской медицинской прессе и вызвала большой интерес. Ею особенно заинтересовался американский зоопсихолог **Роберт Йеркс** (*Robert Mearns Yerkes*), преподаватель Гарвардского университета, в то время изучавший поведение животных на грызунах (рис. 10).



Рис. 9. Встреча потомков И. П. Павлова и У. Х. Гента в Мемориальном музее-квартире И. П. Павлова в Санкт-Петербурге. 2005 г. Слева направо: внучка Гента Серрин, внучка Павлова Л. В. Балмасова, дочь Гента Эмили Гент Кан, сын Гента Эндрю Гент с женой, сопровождающий семьи Гент в России, правнучка И. П. Павлова М. А. Балмасова (публикуется впервые)

Fig. 9. Meeting of descendants of I. P. Pavlov and W. H. Gantt at the Academician Ivan P. Pavlov's Memorial Museum-Apartment in Saint Petersburg. 2005. From left to right: granddaughter of Gantt Serrin, granddaughter of Pavlov L. V. Balmasova, daughter of Gantt Emily Gantt Kahn, son of Gantt Andrew Gantt with his wife, accompanying the Gantt family in Russia, great-granddaughter of I. P. Pavlov M. A. Balmasova (published for the first time)

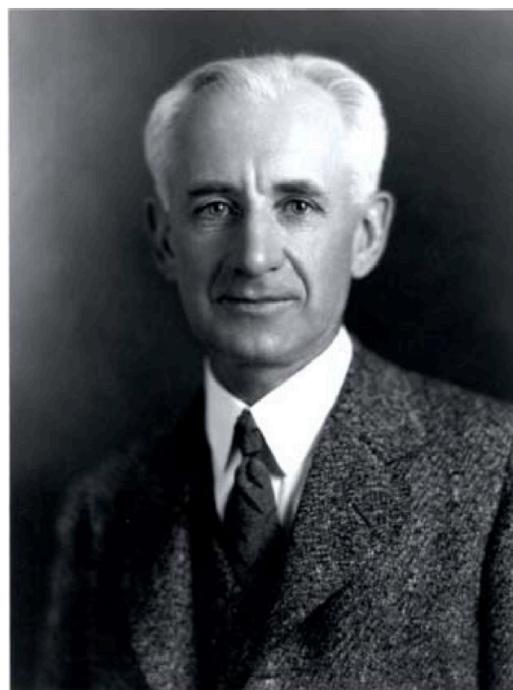


Рис. 10. Роберт Йеркс

Fig. 10. Robert Yerkes

Его монография «Танцующая мышь», увидевшая свет в 1907 г., по сути, стала первой книгой по зоопсихологии. Впоследствии Йеркс со своей дочерью Робертой изучал поведение горилл и их потомства в Гарвардском и Йельском университетах, а позже в питомниках во Флориде и на Кубе. С 1908 г. он стал регулярно переписываться с Павловым, эта переписка велась вплоть до 1935 г. Естественно, его особенно интересовали работы самого Ивана Петровича и его сотрудников, посвященные изучению поведения животных. Оба ученых посылали друг другу отписки только что вышедших статей. Отписки на русском языке переводил для Йеркса Сергей Моргулис, в то время студент Гарвардского университета. В 1909 г. Йеркс и Моргулис опубликовали в журнале *Psychological Bulletin* статью «Метод Павлова в психологии животных». В своем докладе «Научный метод в психологии животных», прозвучавшем на VI Международном психологическом конгрессе в Женеве (1909), Йеркс говорил об открытии Павловым метода условных рефлексов, который, по его мнению, мог дать методику объективного анализа поведения животных.

Йеркс предлагал Павлову написать книгу об условных рефлексах, которую он хотел опубликовать в серии монографий на английском языке, посвященных поведению животных. 9 марта 1909 г. он писал Павлову: «Такая книга по условным рефлексам, как и Ваша замечательная книга “Работа пищеварительных желез”, могла бы иметь в настоящее время большую ценность, потому что Ваши исследования были опубликованы только на русском языке, что является препятствием для тех из нас, кто весьма заинтересован иметь соответственные знания по этому вопросу... Вы не знаете, как серьезно мы, американцы, интересуемся возможностью поближе познакомиться с Вашими работами по условным рефлексам» (Крепс 1970, 237). Иван Петрович тогда не написал ни монографии, ни даже статьи о поведении животных, т. к. считал это для себя преждевременным. Он, как обычно, должен был не только накопить фактический материал, но и много раз его перепроверить, чтобы сделать правильные выводы. Только в 1927 г. вышло английское издание его монографии «Лекции о работе больших полушарий головного мозга» в переводе Г. В. Анрепа, которое он послал Йерксу.

В письме от 3 декабря 1927 г. Йеркс писал Павлову: «Я убежден, что Вы поймете, как высоко я ценю возможность иметь этот общий очерк Ваших чрезвычайно важных исследований на английском языке. Я пока не имел возмож-

ности внимательно прочесть Вашу книгу, потому что ею сразу же заинтересовались мои помощники, и все они, я убежден, постараются приобрести ее. Мой коллега профессор Джером Додж проявил большой энтузиазм по поводу Вашей книги, точно так же и профессор Кеннон» (Крепс 1970, 244).

Личная встреча Йеркса и Павлова произошла в Бостоне в июне 1923 г. Павлова очень интересовали проводимые Йерксом исследования поведения человекообразных обезьян (горилл), которое он наблюдал с момента рождения на молодых особях, впервые полученных от животных в неволе. В 1929 г. они вновь встречались в Бостоне во время проведения там XIII Международного физиологического конгресса, а незадолго до этого также и в Ленинграде, куда Йеркс приезжал на несколько дней в конце июня с дочерью Робертой, чтобы познакомиться с работами Павлова и его учеников, проводившимися в ИЭМ. Выражая Павлову благодарность за встречу, Йеркс писал ему 2 июля: «Я даже не могу сказать, какое огромное удовольствие доставила мне возможность увидеть профессора Павлова в его собственной лаборатории и слышать его объяснения при показе нам его опытов по условным рефлексам. Много лет я имел огромное желание увидеть собственными глазами эти опыты и их запись, наблюдать применение метода условных рефлексов, где так трудно предвидеть исход исследования». Он также благодарил Ивана Петровича за сердечный прием в его доме и «восхитительный обед», просил передать слова уважения Серафиме Васильевне, констатируя в конце письма: «Роберта и я убеждены в том, что невозможно соревноваться с Вашей супругой в ее искусстве и дружеском отношении» (Крепс 1970, 246).

К 1935 г. Лаборатория биологии приматов при Йельском университете, которой руководил Йеркс, добилась невероятных успехов в деле разведения высших приматов, кроме горилл в ней было уже 40 шимпанзе, и Йеркс писал Павлову: «Успех нашего питомника превзошел все наши ожидания, в силу чего нам пришлось приостановить спаривание шимпанзе, дабы избежать переполнения имеющихся клеток» (Крепс 1970, 249).

Известно, что в 1933 г. Павлов получил от своего бывшего сотрудника С. А. Воронова, работавшего в Париже, пару шимпанзе — знаменитых Розу и Рафаэля. С этого момента в Колтушах начались исследования высшей нервной деятельности антропоидов, но, к сожалению, они не достигли такого размаха, какой был у американских коллег Павлова.

Другие гости и стажеры лабораторий Павлова

Говард Скотт Лидделл (Howard Scott Liddell) — профессор психобиологии Корнельского университета и директор лаборатории поведения сельскохозяйственных животных — приезжал в Ленинград дважды, в 1926 и 1934 гг., но оба раза ненадолго. Однако он посетил клиники и лаборатории Павлова и даже смог побывать на заседаниях павловских «сред». Его проводником в первом посещении был сотрудник Павлова П. С. Купалов, т. к. самого Ивана Петровича в это летнее время в лаборатории не было. Купалов показал ему несколько опытов по условным рефлексам и подарил «Труды лабораторий И. П. Павлова» (1924, 1926), а также сборник статей, вышедших к 75-летию Ивана Петровича. В ноябре 1926 г. Павлов получил письмо от Лидделла, в котором тот обращался к нему за разрешением «...организовать перевод и издание 29 статей, вышедших из Ваших лабораторий и напечатанных в этих 3 книгах». «Как Вам уже известно, большинство американских ученых, изучающих поведение животных, очень заинтересованы в ознакомлении с Вашими работами по условным рефлексам и были бы рады узнать о новых данных... Библиотекарь нашего университета господин Бабин мог бы быть переводчиком. По рождению и воспитанию он русский, и очень способный лингвист. Как только переводы этих статей будут закончены, они будут отосланы Вам на проверку и утверждение» (Крепс 1970, 299). Переводы статей действительно были сделаны, но, к сожалению, по неизвестным причинам опубликованы не были.

Лидделл с помощью метода условных рефлексов изучал поведение сельскохозяйственных животных — коз, овец и свиней. Особенно его интересовали вопросы, связанные с особенностями формирования условных защитных рефлексов у детенышей и отношениями между животными в стаде («социусе»). Он опубликовал статьи и несколько книг по этой тематике.

В 1936 г. после смерти Павлова Лидделл опубликовал воспоминания о нем под названием «Павлов — психиатр будущего» в «Journal of the Mount Sinai Hospital». В переводе В. Л. Меркулова они были впервые опубликованы на русском языке в книге «И. П. Павлов в воспоминаниях современников» только в 1967 г. (Крепс 1967, 297). В этой короткой статье Лидделлу удалось в простой и понятной форме донести до читателя основные принципы работ Павлова — научную точность, пользу хронического эксперимента, большое количество опытов,

которое позволяло обобщить результаты и на этом основании делать правильные выводы. Решение Павлова объяснять психическую деятельность животных в терминах рефлекторной деятельности Лидделл назвал решением, «делающим эпоху». Он также констатировал, что «Павлов был первым, кто выработал надежный метод для получения экспериментального невроза в условиях, тщательно им описанных и легко воспроизводимых» (Крепс 1967, 299). В конце статьи Лидделл выражал надежду на то, что именно научные труды Павлова помогут в будущем успешно излечивать пациентов с нервными и психическими расстройствами.

Стажерами лаборатории Павлова в ИЭМ в 1931 г. стали молодые польские физиологи **Ежи Конорский (Jerzy Konorski)** и **Стефан Миллер (Stephan Miller)**. Они проработали у Ивана Петровича до 1933 г. Конорский окончил в 1929 г. медицинский факультет Варшавского университета. Миллер был студентом того же факультета. Еще на третьем курсе они объединились, чтобы изучать двигательные реакции животных, основываясь на известных им исследованиях Павлова по условным рефлексам. Им удалось установить, что условные рефлексы, требующие двигательной реакции или воздержания от нее, составляют отдельный тип рефлексов, который они назвали рефлексами II типа, а их обуславливание — обуславливанием II типа.

26 марта 1928 г. они написали Павлову пространное письмо на нескольких страницах с подробным описанием своих экспериментов и сделанными из них выводами, которые в некоторых моментах расходились с исследованиями Павлова. Они просили его высказать свое мнение по поводу их работ. Иван Петрович весьма заинтересовался исследованиями совсем неизвестных ему польских студентов. Сотрудник Павлова Д. А. Бирюков позже вспоминал, что Иван Петрович, часто сетовавший на то, что многие даже опытные его коллеги часто не понимают до конца сути условных рефлексов, прочитав письмо, был «восхищен». «Мы поневоле, — высказывался он, — как ни говорите, заключены в известных рамках, а всякая свежая голова очень много значит» (Крепс 1967, 60). 21 сентября 1928 г. Павлов отправил ответ Миллеру и Конорскому. В нем он писал: «Я прочитал Ваше письмо в собрании моих сотрудников и обсудил с ними полученные Вами факты. Я от души поздравляю Вас с констатированием этих фактов. Это очень важное расширение области условных рефлексов. Но я не могу согласиться ни с Вашим толкованием фактов, ни с Вашей систематизацией» (Крепс 1970, 308). Дальнейший

текст письма очень подробно объяснял взгляды Павлова на эти эксперименты и его советы по методике их проведения. В конце письма Иван Петрович писал: «Ваша задача и заслуга состоит в том, что Вы раздражение двигательного анализатора в качестве условного применили в разнообразных комбинациях, а мы ограничились констатированием только одного факта его афферентного значения наравне с другими анализаторами. Благодаря Вашим опытам отчетливо выступило особенное свойство двигательного анализатора, что в нем афферентное раздражение непосредственно переходит в эфферентное. А через это хорошо понимаются более яркие случаи так называемого произвольного движения. Только я находил бы для Ваших рефлексов вместо названия “условных рефлексов 2-го типа” более подходящим название “условных рефлексов с двигательного анализатора”, так как первоначальный сигнальный характер двигательных актов и здесь несомненен. Конечно, не нарушая Ваших авторских прав, не для печати, а так сказать, для домашнего употребления, чтобы самим видеть, мы повторим Ваши опыты» (Крепс 1970, 312). Павлов поручил повторить опыты Миллера и Конорского своим сотрудникам Г. В. Скипину, А. М. Павловой и М. К. Петровой. Затем (с 1931 по 1933 гг.) эти опыты проводили в лаборатории Ивана Петровича и под его руководством сами польские исследователи, приехавшие к нему на стажировку.

Вернувшись в Варшаву, Конорский в 1934 г. возглавил лабораторию высшей нервной деятельности в Институте экспериментальной биологии им. М. В. Ненцкого. В годы Второй мировой войны он вернулся в СССР, где в 1941–1944 гг. заведовал физиологическим отделом Сухумской биостанции. В 1945 г., вернувшись в Институт им. М. В. Ненцкого, стал руководителем отдела нейрофизиологии, а с 1968 г. директором этого института. Конорский опубликовал более 100 научных статей, посвященных физиологическому анализу двигательного поведения животных, нейрофизиологическим механизмам приобретенных двигательных реакций, названных им условными рефлексами 2-го типа, а также функциональной организации различных отделов головного мозга.

Миллер, вернувшись на родину после стажировки у Павлова, работал врачом психиатром в больнице г. Творки. В 1939 г. стал директором Института нервных и психически больных евреев «Зофювка» в Отцворке. К сожалению, в годы Второй мировой войны он погиб.

Конорский посвятил своему другу главы в монографиях «Conditioned reflexes and neuron organization» (Cambridge, 1948) и «Integrative activity of the brain» (Chicago, 1967, 1970).

С лета 1931 до весны 1932 г. в лаборатории Павлова в ИЭМ работал китайский невролог **Ричард Ляйман (Richard Lyman)**. Здесь он совместно с П. С. Купаловым и его учеником Б. Н. Луковым исследовал зависимость величины условного рефлекса от интенсивности тона звукового раздражителя, а также влияние рентгеновских лучей на работу мозга подопытных собак. Вернувшись в США, где он тогда жил и работал, Ляйман перевел несколько статей Павлова и опубликовал их в американских журналах. Его переписка с Иваном Петровичем продолжалась и тогда, когда он вернулся в Китай (с 1932 до 1937 г.), где возглавил кафедру нейропсихиатрии медицинского факультета Пекинского университета. В письме от 11 октября 1932 г. он писал Павлову: «В нашем университете физиолог Лим, психолог Ван, педиатр Блэк и я сам — все мы интересуемся применением условных рефлексов к клиническим проблемам в тех направлениях, которыми интересовались Вы и профессор Красногорский» (Крепс 1970, 326). А в письме от 23 февраля 1934 г., адресованном сыну Павлова Всеволоду Ивановичу, Ляйман сообщил, что он занимается реорганизацией клиники неврологии и психиатрии. «Мы обсуждали не раз, — писал он, — возможность применения метода условных рефлексов в наших клинических условиях: измерения изменений сопротивления кожи при слабом электрической токе как раздражителе. С успехом подобная работа была сделана недавно физиологами в Эрлангене и еще где-то — вместо определения величин секреции слюны. Однако мы не смогли сделать значительной работы в этом направлении» (Крепс 1970, 328).

Позже Ляйман работал врачом в отрядах Народной армии Китая, боровшейся с японцами. В 1945–1961 гг. возглавлял неврологическую клинику в Нью-Йорке.

Конечно, приведенные данные об иностранных стажерах в лабораториях Павлова не могут претендовать на полноту информации о них. Они основаны на сведениях, опубликованных в различных источниках. В своей статье, посвященной этой теме, Меркулов упоминает, что в Физиологическом отделе ИЭМ велся специальный Журнал практикантов, но уже в 1906 г. его по каким-то причинам вести перестали (Меркулов 1961, 511). Поэтому сведения о работавших у Павлова иностранных коллегах приходилось получать из косвенных источников — летописи

жизни и деятельности Павлова, его переписки, воспоминаний коллег и т. п. В статье «И. П. Павлов и зарубежные ученые: взгляд на проблему» авторы Ю. А. Виноградов, Ю. П. Голиков и Т. И. Грекова приводят краткие сведения еще о нескольких иностранных стажерах, чьи имена не упомянуты в настоящем обзоре, а также обозначают хронологические рамки их пребывания в лабораториях Павлова. Это *Lopez de Verdage (Lopez de Verdage)* из Мексики (1899), *Йоганнес Орм (Johannes Orth)*, *А. Оппенгеймер (A. Oppenheimer)* и *Герман Мунк (Hermann Munk)* из Германии (1904), *Вальдемар Кох (Waldemar Koch)* из США (1904), *Орасио Пиньеро (Horasio Pinero)* из Аргентины (1906), *Мечислав Минковский (Mieczysław Minkowsky)* из Швейцарии (1907–1908 гг.) (Виноградов и др. 2005, 124, 137).

Будущие исследования этой темы наверняка внесут много новых фактов, которые позволят еще глубже и шире осветить пути взаимодействия Павлова с его иностранными коллегами и оценить распространение идей великого ученого за рубежами нашей страны.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Литература

- Виноградов, Ю. А., Голиков, Ю. П., Грекова, Т. И. (сост.). (2005) *И. П. Павлов: достоверность и полнота биографии*. СПб.: Росток, 416 с.
- Голиков, Ю. П., Ланге, К. А. (сост.). (1999) *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.: Изд-во РХГИ, 800 с.
- Громова, Л. И. (2020) «Фабрика желудочного сока» в лабораториях И. П. Павлова. *Интегративная физиология*, т. 1, № 1, с. 11–20. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-11-20>
- Гуреева, Н. М., Чебышева, Н. А. (сост.). (1969) *Летопись жизни и деятельности академика И. П. Павлова. Т. 1. (1849–1917)*. Л.: Наука, 223 с.
- Дмитриев, В. Д. (1949) Академик И. П. Павлов в Карловых Варах. *Природа*, № 2, с. 65–70.
- Збарский, Б. И., Каганов, В. М. (1936) *XV Международный физиологический конгресс. 9–17 августа 1935 г. (Ленинград — Москва): Обзор докладов на секционных заседаниях и др. материалы*. М.; Л.: Биомедгиз, 161 с.
- Квасов, Д. Г., Федорова-Грот, А. К. (1967) *Физиологическая школа И. П. Павлова: Портреты и характеристики сотрудников и учеников*. Л.: Наука, 299 с.
- Космачевская, Э. А., Громова, Л. И. (2006) Иван Петрович Павлов и Вильям Гент — встреча поколений, неизвестные фотографии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 92, № 1, с. 133–141.
- Крепс, Е. М. (ред.). (1967) *И. П. Павлов в воспоминаниях современников*. Л.: Наука, 384 с.
- Крепс, Е. М. (ред.). (1970) *Переписка И. П. Павлова*. Л.: Наука, 449 с.
- Мартинек, З. (1961) Традиционные связи чехословацких врачей с ленинградским Институтом экспериментальной медицины. В кн.: *Труды Института экспериментальной медицины АМН СССР. Ежегодник за 1960 г.* Л.: Медицина, с. 521–525.
- Меркулов, В. А. (1961) Работа немецких и австро-венгерских ученых в Физиологическом отделе Института экспериментальной медицины под руководством И. П. Павлова в 1902–1908 гг. В кн.: *Труды Института экспериментальной медицины АМН СССР. Ежегодник за 1960 г.* Л.: Медицина, с. 511–520.
- Николаи, Г. Ф. (1995) *Биология войны. Мысли естествоведа*. СПб.: Манускрипт, 304 с.
- Ноздрачев, А. Д., Поляков, Е. Л., Космачевская, Э. А. и др. (2011) *Павловская энциклопедия. Люди. События. Факты. В 2 т. Т. 1: А—П*. СПб.: Гуманистика, 637 с.
- Павлов, И. П. (1951a) *Полное собрание сочинений. Т. 1. 2-е изд., доп.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, 595 с.
- Павлов, И. П. (1951b) *Полное собрание сочинений. Т. 3. Кн. 1. 2-е изд., доп.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, 392 с.
- Павлов, И. П. (1951c) *Полное собрание сочинений. Т. 3. Кн. 2. 2-е изд., доп.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, 438 с.
- Труды Общества Русских врачей в Санкт-Петербурге за 1904–1905 гг.* (1905) СПб.: Типография Э. А. Пороховщиковой, 422 с.
- Труды Общества Русских врачей в Санкт-Петербурге за 1905–1906 гг.* (1906) СПб.: Типография газеты «Россия», 440 с.
- Уэллс, Г. (1958) *Россия во мгле*. М.: Государственное издательство политической литературы, 104 с.

References

- Dmitriev, V. D. (1949) Akademik I. P. Pavlov v Karlovykh Varakh [Academician I. P. Pavlov in Karlovy Vary]. *Priroda*, vol. 2, pp. 65–70. (In Russian)
- Golikov, Yu. P., Lange, K. A. (comp.). (1999) *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 work of I. P. Pavlov in the assessment of contemporaries and historians of science (to the 150th anniversary of his birth): Anthology]*. Saint Petersburg: Russian Christian Humanitarian Institute Publ., 800 p. (In Russian)
- Gromova, L. I. (2020) "Fabrika zheludochnogo soka" v laboratoriyakh I. P. Pavlova [Ivan Pavlov's laboratories: The factory of gastric juice]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 11–20. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-11-20> (In Russian)
- Gureeva, N. M., Chebysheva, N. A. (comp.). (1969) *Letopis' zhisni i deyatel'nosti akademika I. P. Pavlova [Chronicle of life and activity of the academician I. P. Pavlov]. Vol. 1. (1849–1917)*. Leningrad: Nauka Publ., 223 p. (In Russian)
- Kosmachevskaya, E. A., Gromova, L. I. (2006) Ivan Petrovich Pavlov i Vil'jam Gent — vstrecha pokolenij, neizvestnye fotografii [Ivan Petrovich Pavlov and William Gant — encounter of generations, unknown photos]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 92, no. 1, pp. 133–141. (In Russian)
- Kreps, E. M. (ed.). (1967) *I. P. Pavlov v vospominaniyakh sovremennikov [I. P. Pavlov in the memoirs of contemporaries]*. Leningrad: Nauka Publ., 384 p. (In Russian)
- Kreps, E. M. (ed.). (1970) *Perepiska I. P. Pavlova [I. P. Pavlov's correspondence]*. Leningrad: Nauka Publ., 449 p. (In Russian)
- Kvasov, D. G., Fedorova-Grot, A. K. (1967) *Fiziologicheskaya shkola I. P. Pavlova: Portrety i kharakteristiki sotrudnikov i uchenikov [I. P. Pavlov's physiological school: Portraits and characteristics of employees and students]*. Leningrad: Nauka Publ., 299 p. (In Russian)
- Martinek, Z. (1961) Traditsionnye svyazi chekhoslovatskikh vrachej s leningradskim Institutom eksperimental'noj meditsiny [Traditional connections of Czechoslovak doctors with the Leningrad Institute of Experimental Medicine]. In: *Trudy Instituta eksperimental'noj meditsiny AMN SSSR. Ezhegodnik za 1960 g. [Proceedings of the Institute of Experimental Medicine of the AMS USSR. Annual (1960)]*. Leningrad: Meditsina Publ., pp. 521–525. (In Russian)
- Merkulov, V. L. (1961) Rabota nemetskikh i avstro-vengerskikh uchenykh v Fiziologicheskom otdel' Institute eksperimental'noj meditsiny pod rukovodstvom I. P. Pavlova v 1902–1908 gg. [The work of German and Austro-Hungarian scientists in the Physiological Department of the Institute of Experimental Medicine under the direction of I. P. Pavlov in 1902–1908]. In: *Trudy Instituta eksperimental'noj meditsiny AMN SSSR. Ezhegodnik za 1960 g. [Proceedings of the Institute of Experimental Medicine of the AMS USSR. Annual (1960)]*. Leningrad: Meditsina Publ., pp. 511–520. (In Russian)
- Nikolai, G. F. (1995) *Biologiya vojny. Mysli estestvoveda [The Biology of War]*. Saint Petersburg: Manuscript Publ., 304 p. (In Russian)
- Nozdrachev, A. D., Polyakov, E. L., Gromova, L. I. et al. (2011) *Pavlovskaya entsiklopediya. Lyudi. Sobytiya. Fakty [Pavlov's encyclopedia. People. Events. Facts]: In 2 vols. Vol. 1: A—P*. Saint Petersburg: Gumanistika Publ., 637 p. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1951a) *Polnoe sobranie sochinenij [Complete works]. Vol. 1*. 2nd ed. Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the Soviet Union Publ., 595 p. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1951b) *Polnoe sobranie sochinenij [Complete works]. Vol. 3. Pt 1*. 2nd ed. Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the Soviet Union Publ., 392 p. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1951c) *Polnoe sobranie sochinenij [Complete works]. Vol. 3. Pt 2*. 2nd ed. Moscow; Leningrad: Academy of Sciences of the Soviet Union Publ., 438 p. (In Russian)
- Trudy Obshchestva russkikh vrachej v Sankt-Peterburge za 1904–1905 gg. [Works of Society of the Russian doctors in Saint Petersburg 1904–1905]* (1905) Saint Petersburg: E. L. Porokhovshchikov Printing house, 422 p. (In Russian)
- Trudy Obshchestva russkikh vrachej v Sankt-Peterburge za 1905–1906 gg. [Works of Society of the Russian doctors in Saint Petersburg 1905–1906]* (1906) Saint Petersburg: Gazeta "Rossiya" Printing house, 440 p. (In Russian)
- Vinogradov, Yu. A., Golikov, Yu. P., Grekova, T. I. (comp.). (2005) *I. P. Pavlov: dostovernost' i polnota biografii [I. P. Pavlov: Reliability and completeness of the biography]*. Saint Petersburg: Rostok Publ., 416 p. (In Russian)
- Wells, G. (1958) *Russia in the shadows*. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo politicheskoy literatury Publ., 104 p. (In Russian)
- Zbarskij, B. I., Kaganov, V. M. (1936) *XV Mezhdunarodnyj fiziologicheskij kongress. 9–17 avgusta 1935 g. (Leningrad — Moskva): Obzor dokladov na sektionnykh zasedaniyakh i dr. materialy [XV International Physiological Congress. 9–17 August, 1935 (Leningrad — Moscow): Review of reports at breakout sessions and other materials]*. Moscow; Leningrad: Biomedgiz Publ., 161 p. (In Russian)



УДК 57.011: 575.1+575.2

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-240-253>

Иван Петрович Павлов и генетика высшей нервной деятельности в Институте физиологии им. И. П. Павлова

Н. Г. Лопатина¹, А. В. Медведева¹, М. Б. Павлова¹, Н. А. Дюжикова^{✉1}

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

Сведения об авторах

Нина Георгиевна Лопатина,
SPIN-код: 2856-6180,
ScopusAuthorID: 35526198700,
ORCID: 0000-0003-1392-4002,
e-mail: lopatina_ng@infran.ru

Анна Владимировна Медведева,
SPIN-код: 4291-9615,
ScopusAuthorID: 16689705800,
ORCID: 0000-0001-7989-8746,
e-mail: medvedevanna@infran.ru

Марина Борисовна Павлова,
SPIN-код: 6457-5630,
ScopusAuthorID: 55159027700,
ORCID: 0000-0002-3674-906X,
e-mail: pavlova@infran.ru

Наталья Алековна Дюжикова,
SPIN-код: 6206-3889,
ScopusAuthorID: 6603486439,
ORCID: 0000-0002-7550-118X,
e-mail: dyuzhikova@infran.ru

Для цитирования:

Лопатина, Н. Г., Медведева, А. В., Павлова, М. Б., Дюжикова, Н. А. (2021) Иван Петрович Павлов и генетика высшей нервной деятельности в Институте физиологии им. И. П. Павлова. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 240–253.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-240-253>

Получена 24 июня 2021; прошла рецензирование 20 июля 2021; принята 21 июля 2021.

Финансирование: Работа не имела финансовой поддержки.

Права: © Н. Г. Лопатина, А. В. Медведева, М. Б. Павлова, Н. А. Дюжикова (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии ССВУ-NC 4.0.

Аннотация. В статье приводится краткий очерк истории учения И. П. Павлова об условных рефлексах, на долгие годы определившего программу исследований института, руководимого академиком Л. А. Орбели, и его значения в развитии новых научных направлений — генетики поведения (высшей нервной деятельности), нейрогенетики, физиологической генетики. Приведены сведения о роли профессора М. Е. Лобашева, выявлении и подчеркивании новых граней в учении И. П. Павлова об условных рефлексах, показавшего значение механизма условного рефлекса в координации многоклеточного организма в процессе тканевой и клеточной дифференциации, в ускорении адаптации организма к экстремальным факторам внешней среды (и таким образом «в какой-то мере выводящего организм из-под контроля элиминирующих факторов внешней среды»), функциональной преемственности в передаче индивидуально приобретаемого опыта между поколениями (и таким образом обеспечивая «сигнальную наследственность», необычайно расширившую приспособительные возможности организма). Описывается вклад профессоров М. Е. Лобашева и В. В. Пономаренко в дальнейшее развитие теории нервизма И. П. Павлова, гипотетически предположивших и экспериментально подтвердивших существенную роль нервной системы в регуляции активности генетического аппарата, в том числе самих нейронов по принципу обратной связи в соответствии с текущими нуждами организма, требованиями внешней среды и индивидуальным опытом. Освещены новые современные направления в исследованиях генетики поведения и нейрогенетики. Подчеркивается мировое признание учения И. П. Павлова об условных рефлексах и его роль в анализе теоретических генетических, биологических и физиологических проблем, в практике сельского хозяйства, медицины и педагогики.

Ключевые слова: Иван Петрович Павлов, Леон Абгарович Орбели, Михаил Ефимович Лобашев, физиология, биология, генетика условного рефлекса, исторический аспект.

I. P. Pavlov and higher nervous activity genetics in Pavlov Institute of Physiology

N. G. Lopatina¹, A. V. Medvedeva¹, M. B. Pavlova¹, N. A. Dyuzhikova^{✉1}

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

Authors

Nina G. Lopatina,
SPIN: 2856-6180,
ScopusAuthorID: 35526198700,
ORCID: 0000-0003-1392-4002,
e-mail: lopatina_ng@infran.ru

Anna V. Medvedeva,
SPIN: 4291-9615,
ScopusAuthorID: 16689705800,
ORCID: 0000-0001-7989-8746,
e-mail: medvedevanna@infran.ru

Marina B. Pavlova,
SPIN: 6457-5630,
ScopusAuthorID: 55159027700,
ORCID: 0000-0002-3674-906X,
e-mail: pavlova@infran.ru

Nataliya A. Dyuzhikova,
SPIN: 6206-3889,
ScopusAuthorID: 6603486439,
ORCID: 0000-0002-7550-118X,
e-mail: dyuzhikova@infran.ru

For citation:

Lopatina, N. G., Medvedeva, A. V., Pavlova, M. B., Dyuzhikova, N. A. (2021) I. P. Pavlov and higher nervous activity genetics in Pavlov Institute of Physiology. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 240–253. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-240-253>

Received 24 June 2021;
reviewed 20 July 2021;
accepted 21 July 2021.

Funding: This study had no financial support.

Copyright: © N. G. Lopatina, A. V. Medvedeva, M. B. Pavlova, N. A. Dyuzhikova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CCBY-NC License 4.0.

Abstract. The article provides a brief outline of the history of the Pavlov teachings about conditioned reflexes, which for many years determined the research program of the Institute headed by Academician L. A. Orbeli, and about its importance in the development of new scientific directions—behavioral genetics (higher nervous activity), neurogenetics, physiological genetics. Information about the role of Professor M. E. Lobashev, identifying and emphasizing new facets in the Pavlov teachings on conditioned reflexes, who showed the importance of the conditioned reflex mechanism in the coordination of a multicellular organism in the process of tissue and cell differentiation, in accelerating the adaptation of the organism to extreme environmental factors (and thus “to some extent, taking the organism out of the control of eliminating environmental factors”), functional continuity in the transfer of individually acquired experience between generations (and thus providing “signal heredity”, which has unusually expanded the adaptive capabilities of the organism). The contribution of professors M. E. Lobashev and V. V. Ponomarenko in the further development of I. P. Pavlov's teaching, who hypothetically suggested and experimentally confirmed the essential role of the nervous system in the regulation of the genetic apparatus activity, including the neurons themselves, in accordance with the current needs of the organism, the requirements of the external environment and individual experience. New modern trends in studies of genetics of behavior and neurogenetics are highlighted. The article emphasizes the world recognition of the Pavlov teachings on conditioned reflexes and his role in the analysis of theoretical genetic, biological and physiological problems, in the practice of agriculture, medicine and pedagogy.

Keywords: Ivan P. Pavlov, Leon A. Orbeli, Michail E. Lobashev, physiology, biology, genetics of the conditioned reflex, historical aspect.

Ивана Петровича Павлова по праву следует считать основателем отечественной генетики высшей нервной деятельности. Он создал мощную идейную (теория условного рефлекса) и материальную (лаборатория экспериментальной генетики высшей нервной деятельности и питомник для разведения и скрещивания собак) базы для исследования в этой области. Он разработал Программу исследований в области генетики ВНД, которую затем успешно

реализовала блестящая плеяда отечественных физиологов (Л. А. Орбели, В. К. Крассуский, Викт. К. Федоров, В. В. Пономаренко и мн. др.) и генетиков (М. Е. Лобашев, Л. В. Крушинский, С. Н. Давиденков, Н. А. Крышова и др.).

Интерес к генетике возник у И. П. Павлова в связи с его желанием понять эволюционные механизмы формирования врожденной безусловно-рефлекторной базы индивидуально приобретаемых организмом условных рефлексов.

В те годы (середина 10-х годов прошлого века) корпускулярная теория наследственности только еще зарождалась, и в биологии были сильны идеи ламаркизма. Поэтому не было ничего удивительного в предположении о том, что «все наши безусловные рефлексы были когда-то условными» (Павлов 1954, 618). Как известно, опыты одного из молодых учеников И. П. Павлова Николая Павловича Студенцова, казалось бы, прекрасно подтверждали возможность наследования условного рефлекса. Действительно, в течение пяти поколений число опытов, необходимых для образования условных связей у мышей, упало с 300 до 5–7 (Павлов 1951а, 471). Воодушевленный таким успехом Павлов рассказал об этом во время своей заграничной поездки физиологам Эдинбурга (1923 г.), несмотря на предупреждение отечественных генетиков (Н. К. Кольцов). По словам генетика Н. К. Кольцова (Кольцов 1967, 113), «они выслушали его с большим интересом и поверили». В американском журнале “Science” появилась статья, излагающая доклад И. П. Павлова. И в ней — предсказание: «у шестого или седьмого поколения мышей условный рефлекс родителей на звонок превратится в безусловный». Но этого не произошло. Восьмое поколение мышей тестировал уже другой сотрудник И. П. Павлова Е. А. Ганике. «Весь опыт был хорошо заново механизирован», как вспоминает Н. К. Кольцов: «мыши быстро после 5–7 опытов научились приходить на звонок». На вопрос Н. К.: “А пробовали ли Вы проводить через этот опыт таких мышей, предки которых не обучались?” Ответ был решительным: “Пробовал. Достали мышей из другого города, чтобы не было сомнений. В этом аппарате они обучались также через 5–7 опытов”» (Кольцов 1967, 113). Недоразумение было окончательно разъяснено. В 1927 году в газете «Правда» (№ 106 от 13 мая 1927 года) было опубликовано письмо И. П. Павлова, в котором говорилось: «...опыты с наследственной передачей условных рефлексов у... мышей... не подтверждаются, так что я не должен причисляться к авторам, стоящим за эту передачу».

Этот эпизод из истории генетики ВНД можно было бы и не вспоминать, если бы на него не ссылались в борьбе с генетиками (1948 г.) и физиологами (1950 г.), если бы имя великого ученого и светлого человека не было бы использовано мракобесами для разгрома истинной науки. Парадоксально, но факт, что отсутствие работ по наследственному закреплению условных рефлексов ставилось в вину ученику Павлова, второму великому физиологу Л. А. Орбели,

возглавившему после смерти Учителя его Институт, тщательно проанализировавшему и постаравшемуся развить те идеи, которые были заложены в Программе И. П. Павлова. Именно отсутствие работ в этом ложном направлении послужило одним из поводов к отстранению Орбели от должности. Уже в конце 1960-х годов в журнале «Природа» дискуссия на тему «наследуются ли условные рефлексы» вспыхнула еще раз. Окончательную черту под ней подвел акад. Д. К. Беляев (Беляев 1968, 121), досконально разобрав этот вопрос и заключив, что «мысль об адекватной наследственной изменчивости выглядит не более обоснованной, чем наивная мечта о перпетуум мобиле. В 1920-х годах этот вопрос еще мог обсуждаться в научном плане. Успехи молекулярной генетики довели до предельной прозрачности и ранее ясные причины того, что благоприобретенные признаки не наследуются». И далее: «...именно способность организмов заново вырабатывать характер поведения, наиболее адекватный в конкретной жизненной ситуации, обеспечивает оптимальное приспособление животных. В этом огромное биологическое значение наследования условных рефлексов, как и всех других изменений фенотипа, развившихся у организма под влиянием условий среды в пределах определенной генотипом нормы реакции» (Беляев 1968, 122).

«Перед генетикой сегодняшнего дня стоит задача — научиться управлять мутационным процессом, овладеть направленной наследственной изменчивостью и на этой основе эволюцией организма» (Беляев 1968, 123).

Неудачная попытка вторгнуться в чужую область знаний не обескуражила И. П. Павлова, а, напротив, заставила обратить серьезное внимание на смежные области биологии, на генетику. Многолетние наблюдения за поведением собак показали, что разные собаки ведут себя по-разному. Одни собаки, будучи приведенными в камеру для выработки условного рефлекса, начинают вырываться, биться, визжат, скулят, могут даже начать испражняться, другие, напротив, спокойны, деловиты, вскакивают на стол, проявляя лишь легкую ориентировочную реакцию. Систематизируя свои наблюдения и наблюдения своих сотрудников, И. П. Павлов (Павлов 1953) пришел к заключению о существовании неких типов (темпераментов) высшей нервной деятельности, которые оказалось возможным классифицировать по Гиппократу и выделить четыре типа: сангвиники, флегматики, холерики, меланхолики. В основу классификации были положены комбинации трех

основных свойств нервных процессов — силы, уравновешенности и подвижности раздражительного (возбудительного) и тормозного процессов. Позднее И. П. Павлов предупреждал: «Природа ... представляет массу переходов, массу градаций. Вариации и промежуточные типы нервной системы. Для понимания всех этих особенностей надо в голове держать возможные и действительно существующие в огромном количестве переходные типы» (Павлов 1949е, 264). «Вот теперь перед нами проходит разнообразие переходных типов. Конечно, их нужно знать, чтобы охватить с должным пониманием все вариации в людской массе... Мы постоянно должны вести списки этих промежуточных типов и обращать на них внимание» (Павлов 1949е, 267).

Первый пункт Программы и заключался в изучении врожденных типов (генотипов) высшей нервной деятельности, их классификации, принципов и методов их определения и характера наследования. Комбинируя родительские пары, И. П. Павлов планировал получать потомство с заданными свойствами. С этой целью в Колтушах была основана биостанция специально для исследования характера наследования типов высшей нервной деятельности (1929–1933 гг.). На фасаде здания центральной Лаборатории И. П. Павлов распорядился начертать аршинными буквами «Экспериментальная генетика высшей нервной деятельности», а перед зданием поставил бюст основателя классической генетики Грегора Менделя (Войно-Ясенецкий 1983, 55). Вспоминает Н. К. Кольцов (Кольцов 1967, 113–114): «И вот Иван Петрович Павлов строит планы организации нового большого и длительного эксперимента по изучению генетики темперамента собак. Для этого надо было организовать большой питомник для разведения собак, причем и первые производители, и их потомки в течение ряда поколений должны подвергаться экспериментальной проверке на темперамент. Советское правительство пошло навстречу этим начинаниям Ивана Петровича и отпустило большие средства на организацию станции по изучению генетики темперамента. В 1934 году я посетил Ивана Петровича в Колтушах. Тогда он сам наблюдал за постройкой лаборатории и питомника. Он с восторгом говорил мне о своем новом деле и развивал планы на будущее. Было трогательно видеть, как 85-ти летний ученый с таким воодушевлением приступает к работе, результаты которой могут быть получены лишь через десяток лет» (Кольцов 1967, 113–114).

Уолтер Бредфорд Кеннон, посетивший лабораторию экспериментальной генетики высшей

нервной деятельности во время заседания конгресса, вспоминает: «Павлов работал над проблемой наследования свойств нервной системы. Он скрещивал собак разных типов нервной деятельности и изучал полученные результаты» (Кеннон 1967, 288). А вот как говорил об этом сам И. П. Павлов на одной из «сред»: «Вы знаете, что в Колтушах теперь отделяется особая лаборатория, в которой будут разрабатываться вопросы генетики высшей нервной деятельности. Следовательно, всех животных, которые пойдут на эти генетические опыты, надо точно диагностировать» (Павлов 1949b, 26). «Когда мы говорим о типах нервной системы, то говорим, с чем животное рождается, что дано прямо с места рождения» (Павлов 1949b, 28). В созданной лаборатории И. П. Павлов планировал, подбирая для скрещивания самцов и самок с соответствующими свойствами, получать как идеальные нервные типы, так и самые захудалые, слабые. С энтузиазмом И. П. Павлов сообщает о первых успехах на избранном поприще. Предоставим ему слово: «Я считаю эти опыты торжеством Колтушской лаборатории, которая будет заниматься генетикой высшей нервной деятельности. Теперь я уверен в том, что Лаборатория будет правильно носить вывеску “Экспериментальная генетика высшей нервной деятельности”. Тут хорошо видно, что у родных братьев оказалась действительно одинаковая наследственно обусловленная подвижность» (Павлов 1949c, 408). Павлов в то же время выражает сожаление, что ему еще не удалось собрать в Колтушах большую группу ученых-генетиков. Он разговаривает с наркомом здравоохранения Г. Н. Каминским (1933 г.), которого убеждает в необходимости ввести во всех медвузах курсы генетики. О значении генетики И. П. Павлов говорит и на похоронах своего сына Всеволода, умершего от рака. Эту болезнь он считал наследственной: «Всеволод, даю тебе слово, что мучительный конец твоей надломленной и рано оборванной жизни не пропадет даром. Я имею некоторый голос среди молодежи. Этим голосом я расскажу твою роковую историю. Она лишней раз толкнет людское внимание в сторону уже давно известной важнейшей научной истины законов наследственности Менделя. Воплотившись, сделается жизненным правилом, а истина освободит человека из-под груди скорбей и обеспечит ему здоровое и радостное существование» (Павлова 1967, 360). И. П. Павлов верил в генетику.

...С первых же шагов определение типов нервной системы, в частности — силы нервных процессов, встретило большие трудности.

Поначалу все трусливые собаки, проявлявшие особое беспокойство в камере для изучения условных рефлексов и в установке, были отнесены И. П. Павловым к собакам слабого типа. В то же время специальные тесты на силу нервных процессов показывали обратное. Трусливые собаки, вздрагивающие от каждого шороха, обладали сильными нервными процессами. В чем дело? Анализ такого рода фактов позволил Павлову прийти к заключению, что «кроме генотипа, то есть прирожденных свойств нервной системы, должно признавать фенотип — характер, то есть такие черты, которые создаются условиями воспитания» (Павлов 1951a, 457). И далее: «Сейчас у нас есть поразительный пример пса, у которого генотип резко расходится с фенотипом. С одной стороны, это очень сильный пес, он легко выдерживает сильные раздражители, великолепно демонстрирует повышенную пищевую возбудимость, а рядом с этим имеет неимоверно развитую пассивно-оборонительную реакцию, так что, когда он переводится из одной камеры в другую, то не может работать нормально до полутора месяцев. В последний раз с ним произошел чрезвычайно интересный позорный случай. В камере упала какая-то чашка и разбилась. Испуг собаки сопровождался мочеиспусканием и дефекацией. Это чрезвычайно интересная иллюстрация тюремной собаки и противоречий в отношениях генотипа с фенотипом» (Павлов 1949d, 119). Это положение И. П. Павлов считал возможным распространить и на человека. На одной из «сред» он говорит: «Мы теперь стоим на том, что имеются врожденные качества человека, а с другой стороны и привитые ему обстоятельства жизни. Это ясно. Значит, если речь идет о врожденных качествах, это будет тип нервной системы, а если дело идет о характере, то это будет смесь прирожденных наклонностей, влечений, впечатлений» (Павлов 1949f, 244).

Изучение роли воспитания, влияния среды на формирования характера можно считать вторым пунктом Программы исследований И. П. Павлова в области генетики высшей нервной деятельности.

Поначалу Павлов высказывал соображение о том, что на поведении сказывается воспитание, в то время как тип нервной системы (темперамент) остается неизменным. Это совершенно правильное и по современным меркам положение должно быть откорректировано. Была признана и экспериментально доказана возможность усовершенствования основных свойств нервных процессов (силы, уравновешенности и подвижности) под влиянием упражнения. В качестве

примера И. П. Павлов приводит эксперимент на собаке Пострел (Павлов 1949a, 140). В протоколе одной из «сред» записано: «Прежде Пострел считался возбудимым типом и часто давал срывы в сторону возбуждения. Однако тренировка укрепила его тормозную функцию и теперь его приходится считать сильнейшим из уравновешенных». И далее: «Пострел располагает тормозной функцией, которая будучи в начале недостаточной, при тренировке смогла развиться до чрезвычайной силы и уравновесить сильный возбудительный процесс». И снова И. П. Павлов перекидывает «мостик» от собаки к человеку. В протоколе этого же заседания записано: «И. П. считает, что, если и нельзя говорить о свободе воли, но тем не менее тренировкой можно достигнуть большой степени управления своей волей».

Изучение способов тренировки, совершенствование врожденных свойств нервных процессов — третья большая задача Программы исследований И. П. Павлова в области генетики высшей нервной деятельности.

Изучение темпераментов животных и человека, которым Павлов занимался в последние годы, привело его к постановке проблемы экспериментальной патологии высшей нервной деятельности и нейро- и психопатологии человека. Первые Павловские клиники были организованы в сентябре 1931 года при Институте экспериментальной медицины. Нервная клиника была открыта на базе нервно-психиатрической больницы (на 15-й линии Васильевского острова). Ее заведующим был сначала проф. Б. Н. Бирман, а затем — проф. С. Н. Давиденков. Психиатрическая клиника была организована на базе психиатрической больницы им. Балинского (на 5-й линии Васильевского острова). Этой клиникой руководил проф. А. Г. Иванов-Смоленский. Клиники были тесно связаны с экспериментальными лабораториями Павлова. Родословные больных тщательно анализировались с целью выделения генетических детерминант и возможного влияния жизненных обстоятельств. А на животных ставились эксперименты с целью понять, какой именно тип нервной системы, какие свойства основных нервных процессов могут быть поставщиками в определенных условиях (и в каких именно) тех или иных нейро- и психопатологий человека (истерии, неврастении, астении и т. д. и т. п.).

Изучение наследственных и средовых факторов риска, условий воспитания можно считать четвертым пунктом Программы по исследова-

нию в области генетики высшей нервной деятельности.

Наблюдения за формированием условного рефлекса привели Павлова к необходимости выделить еще одно самостоятельно существующее свойство нервной системы, а именно ее тонус. «Значение тонуса коры больших полушарий — говорит И. П. Павлов, — факт хорошо нам известный, но его нужно подчеркнуть. Значение его настолько велико, что каждый из наших условников в каждый момент должен иметь его в голове» (Павлов 1949f, 207).

И, наконец, шестым пунктом Программы следует считать пожелание И. П. Павлова расширить видовой состав животных по изучению типов нервной системы и их генетики. Начало этим исследованиям было положено самим Павловым, который начал изучать высшую нервную деятельность шимпанзе, а его сотрудники использовали низших животных — асцидий (Е. М. Крепс), рыб (Ю. П. Фролов) и т. д.

Последнюю «среду» (за неделю до смерти) Иван Петрович Павлов провел 19 февраля 1936 года (Павлов 1949g, 415). На заседании, как обычно, обсуждались текущие дела, касавшиеся в основном уточнения способов определения врожденных типологических особенностей нервной системы у собак (о последовательном влиянии отношения ритма раздражителей и др.). Последние слова Ивана Петровича: «Тут одно обстоятельство нужно объяснить отдельно: почему раздражительный процесс в виде отношения держится дольше, чем тормозный. Это единственное еще затруднение. Теперь некогда уже. Я напомнил вам фактическую часть. А вы об этом подумайте. До свидания» (Павлов 1949g, 415).

27 февраля 1936 года Ивана Петровича Павлова не стало. Как же распорядились его наследием потомки? После смерти И. П. Павлова Биологическую станцию и Лабораторию экспериментальной генетики высшей нервной деятельности в Колтушах возглавил его ученик, 36 лет проработавший с ним, — Леон Абгарович Орбели. В 1939 году на базе Биостанции был создан Институт сравнительной физиологии высшей нервной деятельности, который вскоре был переименован в Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. Орбели стал директором Института, а также и Физиологического института им. И. П. Павлова АН СССР в Ленинграде. По воспоминаниям современников, Орбели так поставил дело, что коллектив обоих институтов представлял собой единую научную семью. Вспоминает А. В. Войно-Ясенецкий:

«Условия работы в Институте были идеальными. Лаборатории имели все необходимое по тому времени оборудование и преданный делу штат обслуживающих работников. Большой хорошо организованный виварий давал возможность содержать в нем в прекрасных условиях не только собак, требуемых для продолжения исследований генетики высшей нервной деятельности, начатых здесь еще Павловым, но и других разнообразных животных. В специальном заведении жили и работали на науку шимпанзе и низшие обезьяны, в других лабораториях вили гнезда птицы, и в инкубаторе ждали своей очереди попасть на эксперимент куриные эмбрионы. Не были забыты и насекомые, а амфибии и рыбы добывались в близлежащих озерах и болотах. В системе Института были и две клиники — нервная и психиатрическая — со своими физиологическими лабораториями. Все это давало возможность вести работу в широком эволюционном плане — от моллюска до человека, здорового и больного. Подобного Института не было в мире. Хотя в структуре Института значилось много лабораторий и заведующих ими, только в Лаборатории генетики высшей нервной деятельности было до десятка научных сотрудников, в остальных не больше двух-трех человек» (Войно-Ясенецкий 1983, 51).

В послевоенные годы исследования Института приобрели еще больший размах. Кстати, во время войны удалось сохранить часть собак из павловского генетического стада. В 1945 году Институт оказался в системе Академии медицинских наук, что очень благоприятствовало расширению исследований эволюции функций нервной системы от простейших ее механизмов до высшей нервной деятельности. Медики понимали их значение для теории медицины (Войно-Ясенецкий 1983).

В руководимых Л. А. Орбели Институтах генетика ВНД разрабатывалась в трех лабораториях. Рассматривая вопрос о наследовании типологических особенностей нервной системы как завещание великого учителя, Леон Абгарович взял на себя руководство этими исследованиями, оставив в неприкосновенности планы и методы исследования своего учителя. Продолжая в точном соответствии с планом Павлова исследования на собаках, Орбели считал возможным расширить исследования по проблеме наследственности типов высшей нервной деятельности, поручив Е. А. Ганике (давнему сотруднику Павлова) разработку на белых мышцах, а И. И. Канаеву — в нервной клинике. Не остались без внимания и плодовые мушки

дрозофилы (излюбленный объект классической генетики), у которых Р. А. Мазинг пыталась проследить наследование поведенческих особенностей при скрещивании особей с разным генотипом (Войно-Ясенецкий 1983, 55). Генетическими проблемами занимались и физиологи Л. В. Крушинский, В. К. Красусский, В. К. Федоров, А. Н. Промптов. В клинике продолжал работать известный невропатолог С. Н. Давиденков. Ими и другими исследователями продолжалась разработка стандартов по определению основных свойств нервных процессов — силы, уравновешенности, подвижности, а также характера их наследования. Ими впервые были выявлены некоторые закономерности в наследовании этих свойств нервных процессов, в частности явление матроклинии. Изучая родословную собак (виляцкие лайки) с той или иной формой оборонительного поведения, Л. В. Крушинский пришел к заключению, что оно имеет наследственную основу (Крушинский 1960). Л. В. Крушинский впервые показал значение уровня возбудимости (тонуса) нервной системы в реализации этих врожденных поведенческих программ. Клинические исследования были обобщены в книге С. Н. Давиденкова «Эволюционные и генетические проблемы в нейропатологии» (Давиденков 1947). Большое место в генетике высшей нервной деятельности отводилось изучению роли условных рефлексов в уточнении и перестройке врожденной безусловнорефлекторной базы. Вот как об этом пишет сам Орбели: «Работа Павлова по изучению условных рефлексов является аналогом работы химика-синтетика, в отличие от работы химика-аналитика, изучая процессы в нервной системе, И. П. взял за основу изучение вырабатывающегося нового рефлекторного акта и вскрыл те закономерности, которым подчинено формирование новых рефлексов и вклинивание этих новых рефлексов в ту врожденную деятельность, которая уже имелась налицо у животного, мало того, вклинивание новых рефлексов в совокупность тех безусловных врожденных и приобретенных условных рефлексов, которые животное накопило уже в своей индивидуальной жизни. Вот эти непрерывные возникновения новых реакций, их переплетение, их взаимное подавление, те противоречия, которые возникают в деле использования сравнительно ограниченного числа рефлекторных аппаратов, которыми располагает животное, вот это представляет собой картину того диалектического развития нервной системы, которое составляло центр внимания И. П.» (Орбели 1950, 168). И далее: «Условные рефлексы стро-

ятся на базе врожденных рефлексов, они с ними вступают в конфликт, они их перестраивают, и непрерывно в течение всей индивидуальной жизни идет эта перестройка. Приходится считаться с тем, что степень возможности этих перестроек не одинакова у разных представителей животного мира и на разных этапах онтогенетического развития» (Орбели 1950, 169). Эти мысли, основанные на анализе экспериментов, проводимых А. Н. Промптовым и Е. В. Лукиной (Промптов 1947), не только послужили прологом анализа инстинктов у насекомых с использованием метода условных рефлексов (Лопатина 1971), но и заложили основу эволюционно-генетическим подходам к проблемам высшей нервной деятельности, разработка которых началась отечественными учеными позднее. Леон Абгарович Орбели и работающие с ним по проблеме высшей нервной деятельности сотрудники занимали четкую позицию классической генетики. В беседах с сотрудниками Л. А. Орбели посмеивался над заявлениями Лысенко о том, что «если бы Л. А. захотел, он года за два бы смог показать изменения под влиянием средовых воздействий типа нервной системы собак» (Войно-Ясенецкий 1983, 98). Л. А. Орбели решительно заявил о своих взглядах в предисловии к книге С. Н. Давиденкова. Он писал: «Появление книги Сергея Николаевича Давиденкова “Эволюционные и генетические проблемы в нейропатологии” надо считать настоящим торжеством советской науки» (Войно-Ясенецкий 1983, 101).

Однако в 1948 году на августовской сессии Всесоюзной Академии сельскохозяйственных наук им. В. И. Ленина классическая генетика была подвергнута, как известно, критике. Уступая просьбам некоторых сотрудников Института, Орбели согласился обсудить поднятые на сессии вопросы на общем собрании. На собрании выступило всего несколько человек, потребовавших увольнения генетиков Канаева и Мазинг. «После этих выступлений Орбели заявил, что он никого не уволит. Единственным, кого он согласился уволить, был бюст Г. Менделя. Уволенными оказались и дрозофилы. Их Мазинг (без ведома Орбели) выпустила на свободу. Они собрались в стайку и улетели в неизвестном направлении, однако вскоре были обнаружены на потолке башенки, венчающей дом И. П. Павлова. Это дало повод острословам для шуточного утверждения, что мушки хотели найти защиту у великого физиолога» (Войно-Ясенецкий 1983, 513).

Окончательно подвела черту под этими исследованиями печально известная сессия двух

академий АМН и АН СССР, состоявшаяся в июле 1950 года. Орбели был снят со всех своих должностей. Ему оставили лишь маленькую лабораторию с четырьмя сотрудниками в Естественно-научном институте им. П. Ф. Лесгафта. Колтушский институт был слит с Институтом физиологии им. И. П. Павлова АН СССР. Директором его стал К. М. Быков. Не можем не отметить «большой душевной стойкости великого физиолога, нашедшего в себе силы великодушно отнестись к временным слабостям отдельных коллег из его окружения» (Воино-Ясенецкий 1983, 156). Мы думаем, всем понятно, что это были за слабости. Последуем примеру Л. А. Орбели и мы — не станем называть фамилии тех, кто принял участие, мягко говоря, в критике работ своего учителя и, даже более того, попытался возродить исследования по наследованию приобретенных свойств нервных процессов, как это предписывала сессия двух Академий. Нет нужды говорить о том, что получилось в результате. Вскоре эти исследования были забыты даже их авторами. Сложившаяся ситуация не могла не затормозить исследований по генетике высшей нервной деятельности. Затормозила, но не прервала. Эстафету подхватил генетик Михаил Ефимович Лобашев. Опального генетика (он был уволен из Университета в 1948 году) для руководства создаваемой лаборатории физиологии низших животных (первоначально — лаборатории по переделке безусловных рефлексов) еще в феврале 1949 года в возглавляемый им Институт в Колтушах пригласил академик Л. А. Орбели. Так же, как и И. П. Павлов в свое время любил повторять, что он физиолог и не желает заходить в чуждые ему области науки, М. Е. Лобашев заявлял, что он не физиолог. Но он, на наш взгляд, как никто другой, проник в самую суть учения И. П. Павлова, в самую суть метода условных рефлексов, усмотрел глубокий биологический смысл в феномене условного рефлекса, показал его значимость для физиологии и генетики. То, что И. П. Павлов наметил, как говорится, пунктиром, М. Е. Лобашев сформулировал ясно и четко. Принцип условных рефлексов стал доминантой научного творчества М. Е. Лобашева, а метод условных рефлексов — основным орудием для исследования адаптивных процессов в организме — от регуляции событий на клеточном уровне до самых сложных форм поведения. По М. Е. Лобашеву (Лобашев 1964, 7–9), механизм временной связи мог возникнуть до образования специализированных нервных клеток на основе синхронной сопряженной адаптации недифференцированных

клеток к одновременно действующим факторам внешней среды. Напомним слова И. П. Павлова: «Временная нервная связь есть универсальное физиологическое явление в животном мире и в нас самих» (Павлов 1951b, 125).

По М. Е. Лобашеву, механизм временной связи приобрел в ходе эволюции несколько значений, закрепленных естественным отбором в генетической системе вида животных:

1) Временная связь могла играть роль механизма координации многоклеточного организма в процессе тканевой и клеточной дифференциации.

2) Временная связь (условный рефлекс) — механизм активного индивидуального приспособления к внешней среде.

3) Временная связь участвует в процессе онтогенетической адаптации к действию безусловных, и что особенно важно подчеркнуть, в том числе — экстремальных факторов внешней среды. Эта роль условного рефлекса, как нам представляется, еще недостаточно оценена современниками, хотя полученные Лобашевым и его учениками (В. Б. Савватеев, В. В. Пономаренко) факты полностью подтвердили справедливость этого положения (Лобашев, Савватеев 1959; Пономаренко 1976). Сочетание воздействия экстремального фактора среды (например, высокой температуры, сильного звука) с основным пищевым подкреплением приводило в эксперименте к устойчивому повышению резистентности организма. При этом условный рефлекс служил механизмом повышения уровня возбудимости (тонуса) нервной системы. Неспецифическая роль условного рефлекса в повышении уровня функциональной активности нервной системы, способствующего более быстрой и эффективной мобилизации защитных сил организма (Лопатина, Пономаренко 1987), в полной мере проявилась в экспериментах по адаптации животных, стоящих на разных ступенях филогенетического развития (гидра, пиявка, дрозофила, рыбы, куры), к разного рода экстремальным факторам среды (Пономаренко 1976). Такая адаптация приводит к глубокой перестройке не только поведения, но и функционирования органов и тканей, «глубоким изменениям в функциональных свойствах ЦНС, способным сохраняться длительное время» (Лобашев 1957, 39). «Механизм временной связи как бы увеличивает размах нормы реакции онтогенетических функциональных адаптаций, чем способствует повышению роли индивидуального приспособления и в какой-то мере выводит организм из-под контроля элиминирующих факторов среды» (Лобашев 1961, 7).

Добавим, что механизм условного рефлекса, согласно которому одновременно активируемые нейроны связываются друг с другом, лег в основу развития идеи нейропластичности и в настоящее время широко используется с практической целью восстановления функций травмируемого мозга (Дойдж 2011).

4) Возникновение и совершенствование временной связи явилось механизмом «сигнальной наследственности», «обеспечивающей функциональную преемственность опыта между поколениями, родителями и потомством, членами сообщества или стада, а для человека — преемственность цивилизации» (Лобашев 1961, 4). «Сигнальная наследственность может намного опережать генеративную наследственность. Темпы эволюции первой, вероятно, иные чем второй, так как накопление индивидуального опыта может осуществляться значительно быстрее» (Лобашев 1961, 10). «Сигнальная наследственность приобретает особое значение для понимания развития человека и его цивилизации. Возникновение речи, слова как “сигнала сигналов” могло создать наиболее благоприятные условия для прогресса и возрастания роли именно сигнальной или, как ее можно еще назвать, условной наследственности, обеспечивающей преемственность опыта между поколениями и членами общества на основе физиологического механизма временной связи» (Лобашев 1961, 10).

Сформулированные Лобашевым представления о сигнальной наследственности были для него не только научной концепцией, но и этическим принципом, побуждающим человека отдавать людям все свои способности для того, чтобы увеличивать общее духовное состояние и оставить свой неповторимый след в обществе.

И, наконец, последнее:

5) Индивидуальный опыт (временная нервная связь, условный рефлекс) участвует в регуляции генетических и цитогенетических процессов.

К этому заключению, положившему начало новому, чрезвычайно плодотворному направлению в науке — физиологической генетике и ее части — нейрогенетике, генетике высшей нервной деятельности, М. Е. Лобашев шел долгие годы. Подробное описание пройденного пути, фактов, полученных сотрудниками руководимых М. Е. Лобашевым и В. В. Пономаренко лабораторий, кафедры генетики ЛГУ и многими другими отечественными и зарубежными исследователями (Amir, Stewart 1998), позволивших прийти к такому заключению, содержится в работах В. В. Пономаренко (Камышев и др. 1981; Лопатина, Пономаренко 1978; Пономарен-

ко 1976). Здесь хочется отметить только, что первые шаги в этом направлении были сделаны М. Е. Лобашевым в 1947 году, впервые высказавшим в докторской диссертации гипотезу о системном (организменном) контроле генетических и цитогенетических процессов. А заключительным «аккордом», явившимся итогом проведенных исследований и доводящим теорию невизма И. П. Павлова до логического конца, прозвучало положение, высказанное ученицей М. Е. Лобашева В. В. Пономаренко в 1970-е годы: «Одной из важнейших функций нервной системы является регуляция активности генетического аппарата, в том числе — самих нейронов, по принципу обратной связи в соответствии с текущими нуждами организма, требованиями внешней среды и его индивидуальным опытом» (Пономаренко 1970).

Таким образом, М. Е. Лобашев сумел, ассимилировав идеи И. П. Павлова, объединить усилия физиологов и генетиков в решении общепроцессуальной проблемы — «как происходит адаптивная реализация наследственной информации у многоклеточного организма, каким образом эти сложно организованные системы могут влиять на генетические процессы» (Лопатина, Пономаренко 1978, 124), а также дочерних проблем — нейропластичности и памяти.

В 1960-х годах М. Е. Лобашев вернулся в Ленинградский государственный университет и возглавил кафедру генетики и селекции. В середине 1960-х был восстановлен памятник Грегору Менделю. По колтушской легенде его бюст был сохранен завхозом, поскольку имел инвентарный номер. Примерно в это же время была реабилитирована в качестве объекта исследования и плодовая мушка дрозофила.

Прошли годы...

Сбылась мечта И. П. Павлова о молекулярной генетике высшей нервной деятельности. Фундаментальные основы высших функций мозга (механизмов адаптивного поведения, процессов нейропластичности, обучения и памяти) исследуются на молекулярном уровне, генетическом и эпигенетическом в норме и при патологии.

Возникло новое направление исследований — нейрогеномика — изучение роли архитектуры генома, 3D-конформации ДНК и отдельных последовательностей ДНК при их сетевом взаимодействии в контроле функций нервной системы в норме и при патологии.

Используются экспериментальные модели животных филогенетического ряда от млекопитающих до беспозвоночных (обезьяна — крыса — пчела — дрозофила — моллюск), что

позволяет приблизиться к выявлению древних универсальных молекулярных механизмов адаптации/дезадаптации и специализированных молекулярных функций мозга, определению факторов риска нарушений в его работе и выявлению мишеней для их последующей профилактики, направленной коррекции.

Внедрены новые генетические методы исследования, в частности бинарная генетическая система GAL/UAS, что позволяет изучать влияние нокдауна гена в конкретных областях мозга, изменять активность определенных групп нейронов. Используются методы секвенирования ДНК, нозерн-блоттинга, ОТ-ПЦР в реальном времени, конфокальная микроскопия для изучения механизмов, определяющих влияние гена на поведение.

В настоящее время реализуют идеи И. П. Павлова и М. Е. Лобашева в Институте физиологии, который носит имя И. П. Павлова, три генетические лаборатории: 1) старейшая лаборатория, созданная И. П. Павловым, — лаборатория генетики высшей нервной деятельности, 90 лет которой исполняется в 2023 году (зав. лаб. — д. б. н. Н. А. Дюжикова); 2) лаборатория сравнительной генетики поведения, созданная М. Е. Лобашевым, 70 лет которой исполнилось в августе 2020 года (зав. лаб. — д. б. н. Н. Г. Камышев); 3) сравнительно молодая лаборатория нейрогенетики, созданная в 1997 году и возглавляемая д. б. н. Е. В. Савватеевой-Поповой. Генетические представления и методы исследования широко используются и другими лабораториями нашего института для решения физиологических проблем.

Прошло более века с того момента, когда Иван Петрович Павлов произнес свою знаменитую Мадридскую речь (1903), на которой впервые прозвучало понятие «условный рефлекс». С течением времени все больше и больше осознаешь величие этого человека, который дал исследователям универсальный метод познания

живой материи, позволяющий изучать интимнейшие механизмы и устанавливать связи между сложнейшими формами поведения и молекулярно-генетическими явлениями.

Учение И. П. Павлова об условных рефлексах уже давно получило мировое признание, давно вышло за пределы нашего Отечества и широко используется в анализе теоретических генетических, биологических и физиологических проблем и в практике сельского хозяйства, медицины и педагогики.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Вклад авторов

Н. Г. Лопатина: разработка концепции обзора, написание рукописи.

А. В. Медведева: обсуждение и редактирование рукописи.

М. Б. Павлова: подготовка рукописи для публикации.

Н. А. Дюжикова: обсуждение концепции, окончательная подготовка рукописи.

Author contributions

N. G. Lopatina: development of the concept of the review, writing of the manuscript.

A. V. Medvedeva: discussion and editing of the manuscript.

M. B. Pavlova: preparation of the manuscript for publication.

N. A. Dyuzhikova: discussion of the concept, final preparation of the manuscript.

Литература

- Беляев, Д. К. (1968) Научный прогресс и старые заблуждения. *Природа*, № 11, с. 121–123.
- Войно-Ясенецкий, А. В. (1983) Главы из жизни Л. А. Орбели. В кн.: *Л. А. Орбели в воспоминаниях современников: К 100-летию со дня рождения*. Л.: Наука, с. 50–61.
- Давиденков, С. Н. (1947) *Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии*. Л.: Изд-во ГИУВ, 382 с.
- Дойдж, Н. (2011) *Пластичность мозга. Потрясающие факты о том, как мысли способны менять структуру и функции нашего мозга*. М.: Эксмо, 215 с.
- Камышев, Н. Г., Савватеева, Е. В., Пономаренко, В. В. (1981) О нейрогормональных факторах регуляции генетических и цитогенетических процессов. В кн.: В. Н. Черниговский (ред.). *Руководство по физиологии. Физиологическая генетика и генетика поведения*. Л.: Наука, с. 156–190.
- Кеннон, К. Дж. (1967) Дружба И. П. Павлова с У. Б. Кенноном. В кн.: Е. М. Крепс (ред.). *И. П. Павлов в воспоминаниях современников*. Л.: Наука, с. 285–288.
- Кольцов, Н. К. (1967) Труд жизни великого биолога. В кн.: Е. М. Крепс (ред.). *И. П. Павлов в воспоминаниях современников*. Л.: Наука, с. 111–116.

- Крушинский, А. В. (1960) *Формирование поведения животных в норме и патологии*. М.: Изд-во МГУ, 264 с.
- Лобашев, М. Е. (1957) О направленном формировании свойств высшей нервной деятельности в онтогенезе. В кн.: И. А. Барышников (ред.). *Вопросы физиологии сельскохозяйственных животных. Труды первого и второго совещаний*. М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 35–39.
- Лобашев, М. Е. (1961) Сигнальная наследственность. В кн.: *Исследования по генетике. Вып. 1*. Л.: Изд-во ЛГУ, с. 3–11.
- Лобашев, М. Е. (1964) О проблеме эволюции временной связи. В кн.: *Эволюция временных связей: материалы симпозиума*. Сухуми: Алашари, с. 7–9.
- Лобашев, М. Е., Савватеев, В. Б. (1959) *Физиология суточного ритма животных*. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 259 с.
- Лопатина, Н. Г. (1971) *Сигнальная деятельность в семье медоносной пчелы (Apis mellifera L.)*. Л.: Наука, 156 с.
- Лопатина, Н. Г., Пономаренко, В. В. (1978) Новые главы в науке — биология и генетика условного рефлекса. В кн.: С. Г. Инге-Вечтомов (ред.). *М. Е. Лобашев и проблемы современной генетики*. Л.: Изд-во ЛГУ, с. 109–134.
- Лопатина, Н. Г., Пономаренко, В. В. (1987) Исследование генетических основ высшей нервной деятельности. В кн.: А. С. Батуев (ред.). *Руководство по физиологии. Физиология поведения. Нейробиологические закономерности*. Л.: Наука, с. 9–59.
- Орбели, Л. А. (1950) Выступление. В кн.: *Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И. П. Павлова. 28 июня — 4 июля. Стенографический отчет*. М.: Изд-во АН СССР, с. 164–177.
- Павлов, И. П. (1949а) Пример исключительного значения тренировки тормозного процесса (Среда 29 апреля 1931 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. I. Стенограммы 1929–1933 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 139–140.
- Павлов, И. П. (1949б) Вопрос о классификации типов нервной системы и характеристика отдельных проб по определению типа нервной системы. (Среда 27 сентября 1933 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. II. Стенограммы 1933–1934 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 26–34.
- Павлов, И. П. (1949с) Генетическое значение чрезвычайной подвижности нервной системы у «Лиса» и «Змея». Преваляирование раздражительного процесса у «Лиса» и тормозного у «Змея» (Среда 30 мая 1934 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. II. Стенограммы 1933–1934 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 408–410.
- Павлов, И. П. (1949д) Еще раз о фенотипе. Первичный биологический рефлекс осторожности, панический рефлекс детей, пассивно-оборонительный рефлекс и ориентировочный рефлекс (наблюдения и самонаблюдения) (Среда 14 ноября 1934 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. II. Стенограммы 1933–1934 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 542–544.
- Павлов, И. П. (1949е) Вариации и промежуточные типы нервной системы (Среда 13 ноября 1935 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. III. Стенограммы 1935–1936 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 264–267.
- Павлов, И. П. (1949ф) Замечания о книге Кречмера «Строение тела и характер». Черты типа и черты характера (Среда 23 октября 1935 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. III. Стенограммы 1935–1936 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 244–246.
- Павлов, И. П. (1949г) О последовательном влиянии отношения (ритма) раздражителей (Среда 19 февраля 1936 г.). В кн.: Л. А. Орбели (ред.). *Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед: В 3 т. Т. III. Стенограммы 1935–1936 гг.* М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 414–415.
- Павлов, И. П. (1951а) Новые исследования по условным рефлексам. В кн.: *Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных: Условные рефлексы. Сборник статей, докладов, лекций и речей*. 7-е изд., с прил. М.: Медгиз, с. 469–472.
- Павлов, И. П. (1951б) Краткий очерк высшей нервной деятельности. В кн.: *Полное собрание сочинений: в 6 т. Т. 3. Кн. 2*. 2-е изд. М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 125.
- Павлов, И. П. (1953) *Физиологическое учение о типах нервной системы, темпераментах тож*. Киев: Госмедиздат УССР, 20 с.
- Павлов, И. П. (1954) Об инстинкте и темпераменте (Среда 29 ноября 1933 г.). В кн.: К. М. Быков (ред.). *Павловские клинические среды: Стенограммы заседаний в нервной и психиатрической клиниках (1931–1933 гг.)*. Т. I. М.; Л.: Изд-во АН СССР, с. 618–619.
- Павлова, Е. С. (1967) Воспоминание о И. П. Павлове. В кн.: Е. М. Крепс (ред.). *И. П. Павлов в воспоминаниях современников*. Л.: Наука, с. 354–362.
- Пономаренко, В. В. (1970) О некоторых молекулярных и системных аспектах генетического контроля поведения. В кн.: *XI съезд Всесоюзного Физиологического общества им. И. П. Павлова: в 2 т. Т. 1*. Л.: Наука, с. 97–101.

- Пономаренко, В. В. (1976) Генетика поведения. В кн.: М. Е. Лобашев, С. Г. Инге-Вечтомов (ред.). *Физиологическая генетика*. Л.: Медицина, с. 350–381.
- Промптов, А. Н. (1947) Опыт классификации имитационных явлений на основе экспериментального изучения поведения птиц. *Физиологический журнал*, т. 33, № 5, с. 595–601.
- Amir, S., Stewart, J. (1998) Induction of Fos expression in the circadian system by unsignaled light is attenuated as a result of previous experience with signaled light: A role for Pavlovian conditioning. *Neuroscience*, vol. 83, no. 3, pp. 657–661. [https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00514-9](https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00514-9)

References

- Amir, S., Stewart, J. (1998) Induction of Fos expression in the circadian system by unsignaled light is attenuated as a result of previous experience with signaled light: A role for Pavlovian conditioning. *Neuroscience*, vol. 83, no. 3, pp. 657–661. [https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00514-9](https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00514-9) (In English)
- Belyaev, D. K. (1968) Nauchnyj progress i starye zabluzhdeniya [Scientific progress and old misconceptions]. *Priroda*, no. 11, pp. 121–123. (In Russian)
- Davidenkov, S. N. (1947) *Evolyutsionno-geneticheskie problemy v nevropatologii [Evolutionary and genetic problems in neuropathology]*. Leningrad: GIUV Publ., 382 p. (In Russian)
- Doidge, N. (2011) *The brain that changes itself: Stories of personal triumph from the frontiers of brain science*. Moscow: EKSMO Publ., 215 p. (In Russian)
- Kamyshev, N. G., Savvateeva, E. V., Ponomarenko, V. V. (1981) O nejrogormonal'nykh faktorakh regulyatsii geneticheskikh i tsitogeneticheskikh protsessov [About neurohormonal factors of regulation of genetic and cytogenetic processes]. In: V. N. Chernigovskij (ed.). *Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologicheskaya genetika i genetika povedeniya [Manual of physiology. Physiological genetics and genetics of behavior]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 156–190. (In Russian)
- Kennon, K. Dzh. (1967) Druzhiba I. P. Pavlova s U. B. Kennonom [The friendship of I. P. Pavlov with W. B. Kennon]. In: E. M. Kreps (ed.). *I. P. Pavlov v vospominaniyakh sovremennikov [I. P. Pavlov in the memoirs of contemporaries]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 285–288. (In Russian)
- Kol'tsov, N. K. (1967) Trud zhizni velikogo biologa [The work of the life of a great biologist]. In: E. M. Kreps (ed.). *I. P. Pavlov v vospominaniyakh sovremennikov [I. P. Pavlov in the memoirs of contemporaries]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 111–116. (In Russian)
- Krushinskij, L. V. (1960) *Formirovanie povedeniya zhivotnykh v norme i patologii [Formation of animal behavior in norm and pathology]*. Moscow: Moscow State University Publ., 264 p. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1957) O napravlenom formirovanii svojstv vysshej nervnoj deyatel'nosti v ontogeneze [On the directed formation of the properties of higher nervous activity in ontogenesis]. In: I. A. Baryshnikov (ed.). *Voprosy fiziologii sel'skokhozyajstvennykh zhivotnykh. Trudy pervogo i vtorogo soveshchanij [Questions of the physiology of farm animals. Proceedings of the first and second meetings]*. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 35–39. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1961) Signal'naya nasledstvennost' [Signal heredity]. In: *Issledovaniya po genetike [Studies in genetics]. Iss. 1*. Leningrad: Leningrad State University Publ., pp. 3–11. (In Russian)
- Lobashev, M. E. (1964) O problem evolyutsii vremennoj svyazi [On the problem of the evolution of temporary communication]. In: *Evolyutsiya vremennykh svyazej: materialy simpoziuma [Evolution of temporary connections: Proceedings of the symposium]*. Sukhumi: Alashari Publ., pp. 7–9. (In Russian)
- Lobashev, M. E., Savvateev, V. B. (1959) *Fiziologiya sutochnogo ritma zhivotnykh [Physiology of the circadian rhythm of animals]*. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., 259 p. (In Russian)
- Lopatina, N. G. (1971) *Signal'naya deyatel'nost' v sem'e medonosnoj pchely (Apis mellifera L.) [Signaling activity in the honey bee colony (Apis mellifera L.)]*. Leningrad: Nauka Publ., 156 p. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Ponomarenko, V. V. (1978) Novye glavy v nauke — biologiya i genetika uslovnogo refleksa [New chapters in science — biology and genetics of the conditioned reflex]. In: S. G. Inge-Vechtomov (ed.). *M. E. Lobashev i problem sovremennoj genetiki [M. E. Lobashev and the problems of modern genetics]*. Leningrad: Leningrad State University Publ., pp. 109–134. (In Russian)
- Lopatina, N. G., Ponomarenko, V. V. (1987) Issledovanie geneticheskikh osnov vysshej nervnoj deyatel'nosti [Study of the genetic basis of higher nervous activity]. In: A. S. Batuev (ed.). *Rukovodstvo po fiziologii. Fiziologiya povedeniya. Nevrobiologicheskie zakonomernosti [Manual of physiology. Physiology of behavior. Neurobiological regularities]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 9–59. (In Russian)
- Orbeli, L. A. (1950) Vystuplenie [Speech]. In: *Nauchnaya sessiya, posvyashchennaya problemam fiziologicheskogo ucheniya akademika I. P. Pavlova. 28 iyunya — 4 iyulya. Stenograficheskij otchet [A scientific session devoted to the problems of the physiological teaching of Academician I. P. Pavlov. 28 June — 4 July. Verbatim report]*. Moscow: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 164–177. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949e) Variatsii i promezhutochnnye tipy nervnoj sistemy (Sreda 13 noyabrya 1935 g.). [Variations and intermediate types of the nervous system (Wednesday, 13 November 1935)]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. III. Stenogrammy 1935–1936 gg.*

- [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. III. Transcripts of 1935–1936]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 264–267. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949f) Zamechaniya o knige Krechmera “Stroenie tela i kharakter”. Cherty tipa i cherty kharaktera (Sreda 23 oktyabrya 1935 g.) [Remarks on Kretschmer's book “Body structure and character”. Type and personality traits (Wednesday, 23 October 1935)]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. III. Stenogrammy 1935–1936 gg.* [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. III. Transcripts of 1935–1936]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 244–246. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949a) Primer isklyuchitel'nogo znacheniya trenirovki tormoznogo protsessa (Sreda 29 aprelya 1931 g.) [An example of the exceptional value of training the inhibitory process (Wednesday, 29 April 1931)] In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. I. Stenogrammy 1929–1933 gg.* [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. I. Transcripts of 1929–1933]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 139–140. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949b) Vopros o klassifikatsii tipov nervnoj sistemy i kharakteristika otdel'nykh prob po opredeleniyu tipa nervnoj sistemy (Sreda 27 sentyabrya 1933 g.) [The question of the classification of types of the nervous system and the characteristics of individual samples to determine the type of the nervous system. (Wednesday, 27 September 1933)]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. II. Stenogrammy 1933–1934 gg.* [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. II. Transcripts of 1933–1934]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 26–34. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949c) Geneticheskoe znachenie chrezvychajnoj podvizhnosti nervnoj sistemy u “Lisa” i “Zmeya”. Prevalirovanie razdrzhitel'nogo protsessa u “Lisa” i tormoznogo u “Zmeya” (Sreda 30 maya 1934 g.) [The genetic significance of the extreme mobility of the nervous system in “Fox” and “Snake”. The predominance of the irritable process in the “Fox” and the inhibitory process in the “Snake” (Wednesday, 30 May 1934)]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. II. Stenogrammy 1933–1934 gg.* [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. II. Transcripts of 1933–1934]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 408–410. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949d) Eshche raz o fenotipe. Pervichnyj biologicheskij refleks ostorozhnosti, panicheskij refleks detej, passivno-oboronitel'nyj refleks i orientirovochnyj refleks (nablyudeniya i samonablyudeniya) (Sreda 14 noyabrya 1934 g.) [Once again about the phenotype. Primary biological reflex of caution, panic reflex of children, passive-defensive reflex and orientation reflex (observation and self-observation) (Wednesday, 14 November 1934)]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. II. Stenogrammy 1933–1934 gg.* [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. II. Transcripts of 1933–1934]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 542–544. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1949g) O posledovatel'nom vliyaniy otnosheniya (ritma) razdrzhitel'ev (Sreda 19 fevralya 1936 g.) [On the sequential influence of the attitude (rhythm) of stimuli (Wednesday, 19 February 1936)]. In: L. A. Orbeli (ed.). *Pavlovskie sredy. Protokoly i stenogrammy fiziologicheskikh besed: V 3 t. T. III. Stenogrammy 1935–1936 gg.* [Pavlov's Wednesdays. Protocols and transcripts of physiological conversations. In 3 vols. Vol. III. Transcripts of 1935–1936]. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 414–415 (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1951a) Novye issledovaniya po uslovnym refleksam [New studies on conditioned reflexes]. In: *Dvadsatiletnij opyt ob'ektivnogo izucheniya vysshej nervnoj deyatel'nosti (povedeniya) zhivotnykh: Uslovnye refleksy. Sbornikstatej, dokladov, leksij i rechej* [Twenty-year experience of objective study of higher nervous activity (behavior) of animals: Conditioned reflexes. Collection of articles, reports, lectures and speeches]. Moscow: Medgiz Publ., pp. 469–472. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1951b) Kratkij ocherk vysshej nervnoj deyatel'nosti [A brief outline of higher nervous activity]. In: *Polnoe sobranie sochineniy* [Full composition of writings]: In 6 vols. Vol. 3. Pt 2. 2nd ed. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., p. 125. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1953) *Fiziologicheskoe uchenie o tipakh nervnoj sistemy, temperamentakh tozh* [The physiological doctrine of the types of the nervous system, temperaments also]. Kiev: Gosmedizdat USSR, 20 p. (In Russian)
- Pavlov, I. P. (1954) Ob instinkte i temperamente (Sreda 29 noyabrya 1933 g.) [Instinct and temperament (Wednesday, 29 November 1933)]. In: K. M. Bykov (ed.). *Pavlovskie klinicheskie sredy: Stenogrammy zasedanij v nervnoj i psikiatricheskoy klinikakh (1931–1933 gg.)* [Pavlov's clinical Wednesdays: Transcripts of meetings in nervous and psychiatric clinics (1931–1933)]. Vol. I. Moscow; Leningrad: USSR Academy of Sciences Publ., pp. 618–619 (In Russian)
- Pavlova, E. S. (1967) Vospominanie o I. P. Pavlove [The memory of I. P. Pavlov]. In: E. M. Kreps (ed.). *I. P. Pavlov v vospominaniyakh sovremennikov* [I. P. Pavlov in the memoirs of contemporaries]. Leningrad: Nauka Publ., pp. 354–362. (In Russian)
- Ponomarenko, V. V. (1970) O nekotorykh molekulyarnykh i sistemnykh aspektakh geneticheskogo kontrolya povedeniya [On some molecular and systemic aspects of genetic control of behavior]. In: *XI s'ezd Vsesoyuznogo Fiziologicheskogo obshchestva im. I. P. Pavlova* [Proceedings of the XI Congress of the All-Union Physiological Society of I. P. Pavlov]: In 2 vols. Vol. I. Leningrad: Nauka Publ., pp. 97–101. (In Russian)

- Ponomarenko, V. V. (1976) Genetika povedeniya [Genetics of behavior]. In: M. E. Lobashev, S. G. Inge-Vechtomov (eds.). *Fiziologicheskaya genetika [Physiological genetics]*. Leningrad: Meditsina Publ., pp. 350–381. (In Russian)
- Promptov, A. N. (1947) Opyt klassifikatsii imitatsionnykh yavlenij na osnove eksperimental'nogo izucheniya povedeniya ptits [Experience of classification of simulation phenomena based on experimental study of bird behavior]. *Fiziologicheskij zhurnal*, vol. 33, no. 5, pp. 595–601. (In Russian)
- Vojno-Yasenetskij, A. V. (1983) Glavy iz zhizni L. A. Orbeli [Chapters from the life of L. A. Orbeli]. In: *L. A. Orbeli v vospominaniyakh sovremennikov: K 100-letiyu so dnyarozhdeniya [L. A. Orbeli in the memoirs of contemporaries: To the 100th anniversary of his birth]*. Leningrad: Nauka Publ., pp. 50–61. (In Russian)



UDC 578.23

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-254-260>

Adenoviruses for better brain function

D. Zelena^{✉1, 2}

¹ Laboratory of Behavioural and Stress Studies, Institute of Experimental Medicine,
12 Szigeti Str., 7624 Pécs, Hungary

² Centre for Neuroscience, Szentágothai Research Centre, Institute of Physiology,
Medical School, University of Pécs, 20 Ifjúság Str., 7624 Pécs, Hungary

Author

Dóra Zelena,
Scopus AuthorID: 6602752896,
ORCID: 0000-0001-5616-1100,
e-mail: dora.zelena@aok.pte.hu

For citation:

Zelena, D.
(2021) Adenoviruses for better brain
function. *Integrative Physiology*,
vol. 2, no. 3, pp. 254–260.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-254-260>

Received 29 June 2021;
reviewed 8 July 2021;
accepted 8 July 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. Using adenoviruses for therapy became well accepted due to some vaccines against COVID-19 pandemic. Actually, not the native viruses, but a recombinant form lacking fertility—a so called vector—is used with the aim to transfer genetic materials to adult cells. Decades of research preceded this development. Although the most important field of utilization is the vaccines, but neurological and even psychiatric disorders may also benefit from viral vectors. Neurons seem to be especially convenient target for viral vectors as they are considered as non-dividing cells. Extra genetic information provided by the viral vectors is not integrated into the genome rather remains in the cytoplasm as plasmid. During repeated cell divisions the cell loses this extra information, it is “diluted” and finally disappears. It is not the case in the slow dividing cells including neurons. For preclinical research purposes canine adenovirus 2 is widely used. It is a retrograde transporter therefore especially good in marking specific pathways between remote brain areas and providing a useful tool for functional brain mapping. Therapeutic usages include restoration of missing enzymes or parts of sensory systems and treatment of cancer. All in all, at present most of the studies on brain utilizing adenoviral vectors are still in preclinical phase and focus on studying mechanisms. However, we should be aware of this important topic, which may be an everyday therapy in the future.

Keywords: adenovirus, vaccine, cancer, Parkinson’s disease, mechanisms.

Introduction

For decades viruses were considered as harmful, pathogen agents. However, recently using adenoviruses for therapy became well accepted due to some vaccines against COVID-19 (like Gamaleya (Sputnik V, Gam-COVID-Vak), AstraZeneca, Johnson & Johnson). However, people may still be concerned with safety issues. Especially the long-term consequences seem to be problematic as there was not enough time for proper, long-term clinical trials with these vaccines. To soothe the feeling of uncertainty that arose due to this question here we briefly summarised decades of research results on adenoviral vectors with the main focus on the nervous system.

Why viruses?

In the debate of nature or nurture genes always were considered substantial. Nowadays for the

development of disorders the Engel’s biopsychosocial model (Engel 1978) (also known as three hit theory (Daskalakis et al. 2013)) is well accepted, with major genetic contribution to health and disease. Using knockout animals (especially mice) to reveal the role of specific genes was a big breakthrough. However, lifelong deficiency leaves much room for development of alternative routes and compensation. Moreover, it cannot be really used for therapy. Therefore, genetic engineering of adult cells was utmost need. Since the discovery of viruses we know that they can reprogram adult cells adding their own genetic information to them. The development of gene technology allows us to modify these viruses removing genes responsible for replication and disease and replacing them with useful genetic information.

Adenoviruses (Ad) are widespread (there are more than 200 types) and although several (more than 90) types are capable of infecting humans, most of the infections are asymptomatic or mild

upper respiratory symptoms, conjunctivitis or gastroenteritis (Junyent, Kremer 2015). Only neonates or those with immunodeficiency may develop fatal symptoms. Adenoviruses can carry up to 30kb genetic information, which are relatively big and sufficient for a lot of purposes.

Why the brain?

Our skull is like a sealed can, the material injected into it will most likely not come out. Therefore, using viral vectors in the brain seems to be rather safe, making these kinds of experimentations attractive. However, this feature may also be a limitation of clinical treatments for neurological and psychiatric disorders, as viral vectors need to be delivered directly to the brain. Moreover, since they are non-reproducing viruses (lacking genes necessary to replications), they can only act on a small area of the brain, where they are injected.

Another attractive feature of our neurons for gene transfer is that they do not (i. e., only to a small extent) divide. Recombinant adenoviruses are unlikely (only with 10^{-5} – 10^{-7} /cell frequency) to be incorporated into the genome of the host (Stephen et al. 2010). The genetic information of the vector will be present in the cell as an extrachromosomal element, which will be “diluted” and maybe even lost during serial divisions. Although from the 80s it is widely accepted that there is a neurogenesis in our brain (Goldman, Nottebohm 1983; Nottebohm 1985), it only takes place in special areas (subventricular) (Kumar et al. 2019) and rather slowly. Therefore, neurons seem to be an especially ideal target for viral vector treatments. It was already confirmed that permanent phenotypic changes (at least for a year) can be induced in neurons by a single injection of viral vectors (Bienemann et al. 2003; Geddes et al. 1997; Ideno et al. 2003). These studies utilized the vasopressin-deficient Brattleboro rats having diabetes insipidus thereby drinking and urinating a lot. This feature makes it very convenient for studying the effectiveness of a gene therapy as only a drop in water consumption should be measured.

Safety

The first question that arises in everyone is how safe these vectors are, since they are viruses. Although for research purposes canine pathogens are used extensively, some vaccines contain adenoviruses specific for chimpanzees (AstraZeneca), while some contain even human pathogens (Sputnik V, Johnson & Johnson). Be aware, that these are not native, but recombinant viruses unable to replicate and induce diseases.

Using as a vaccine it is important that these virus vectors more or less activate our immune system (Lee et al. 2017). In all cases, the efficiency of gene transfer is impaired if the recipient’s organism has previously been infected, i. e., it already has an antibody against the vector. 90% of people are protected against some human adenovirus (mainly against Ad5 serotype), but some other serotypes (for example Ad26) are uncommon in Europe. Accordingly, repeated administration of the same serotype may be problematic due to the appearance of neutralizing antibodies (see different serotypes of Sputnik V vaccine, rAd26 and rAd5). For modification of the brain function, the immunogenic properties of the adenoviral vectors are not favorable. Therefore, non-human pathogen viruses should be used.

Indeed, in neurological research the most commonly used adenovirus is the canine adenovirus type 2 (CAV-2), which is a non-human pathogen (Junyent, Kremer 2015). Its attenuated version was used to vaccinate dogs since the 80s (against the more infectious variants e. g. CAV-1) (Curtis et al. 1978), making it the best known non-human adenovirus. Further CAV-2 developments began with the idea that humans are not immune to it, meaning gene transfer can be more efficient with them (Bru et al. 2010). This idea has also been demonstrated for both humoral and cellular immune responses, but unfortunately some cross-reactivity with antibodies to human adenoviruses may occur in vivo.

Experimentally administered CAV-2 primarily infects neural elements despite various route of administration (intramuscular, intranasal, intracerebral). This makes it an important element of nervous system research and therapies. Although CAV-2 administration can activate the innate immune response not only in host dogs, but also in humans or experimental mice and rats, it is relatively non-immunogenic and does not interfere with neuronal homeostasis. Adenoviruses enter cells through the well-known coxsackievirus and adenovirus receptors (CARs), which have at least two splice variants and two corresponding isoforms in humans. In addition to the epithelium (see primary respiratory tract infection), such receptors are widely present in the nervous system, but are also found in the heart (Junyent, Kremer 2015). Because CAR is expressed also in humans, adenoviruses are the most effective means of introducing genes into us (Lee et al. 2017).

As we interfere with the genetic material (the adenovirus is a double-stranded DNA virus), we also reprogram the cell cycle. Thus, even cancerous degeneration may occur. Indeed, for example, natural herpes viruses are responsible for

a number of cancers, and administration of some retroviral vectors has in some cases been genotoxic (incorporated into chromosomes and damaged them), specifically causing leukemia (Stephen et al. 2010). However, with genetic modification, artificial herpes viruses can also acquire oncolytic properties and thus be excellent for use in anti-cancer therapy (Yura 2017). That is, the carcinogenic effect of vectors depends largely on the genes it introduces. Adenovirus vectors, also provided with tumor-specific promoters, may selectively attack and kill cancer cells (“tumor-specific adenoviral vectors”) (Jooss, Chirmule 2003). That is, the cytolytic (cell-killing) property of viruses is particularly useful in this case. But sequences that inhibit DNA synthesis can also be introduced into tumor cells using viral vectors (Huang et al. 2007).

Another important note is that only those segments of DNA that help the adenovirus to enter the host cell and express the delivered genes remain intact in the recombinant viral vector (hence they were also called “gutless” viruses). Thus, the vectors do not carry the pathological characteristics of the original virus and the specific disease(s) cannot be developed.

It can also be reassuring from a security point of view that decades (since the early 1990s) experience

was gained on therapeutic usage of adenovirus vectors (Junyent, Kremer 2015; Lee et al. 2017). That is, the claims that they are non-toxic and the dosages and routes of administration considered to be the safest are well-developed and well-founded (Junyent, Kremer 2015; Lee et al. 2017).

CAV-2 as one of the best vectors in neuroscience

One of the goals of preclinical research is to better understand physiological and pathological processes. In this respect, CAV-2 is “the best friend of neuroscientists” (Junyent, Kremer 2015).

CAV-2 is retrogradely transported along the axons to the cell body of neurons. Most likely, this can be explained by the fact that its receptor, CAR, occurs primarily at the axon terminal, in the presynaptic fraction (Planul, Dalkara 2017). It is transported in endosomes, intracellular organelles, which provide protection even during long transport (Bru et al. 2010). This feature can be used to study the relationships between brain areas and provide a tool for manipulating these connections. For example, we may inject a CAV-2 vector containing a recombinase enzyme (Cre) to the target area (near the axon) (Fig. 1). At the same time with the help

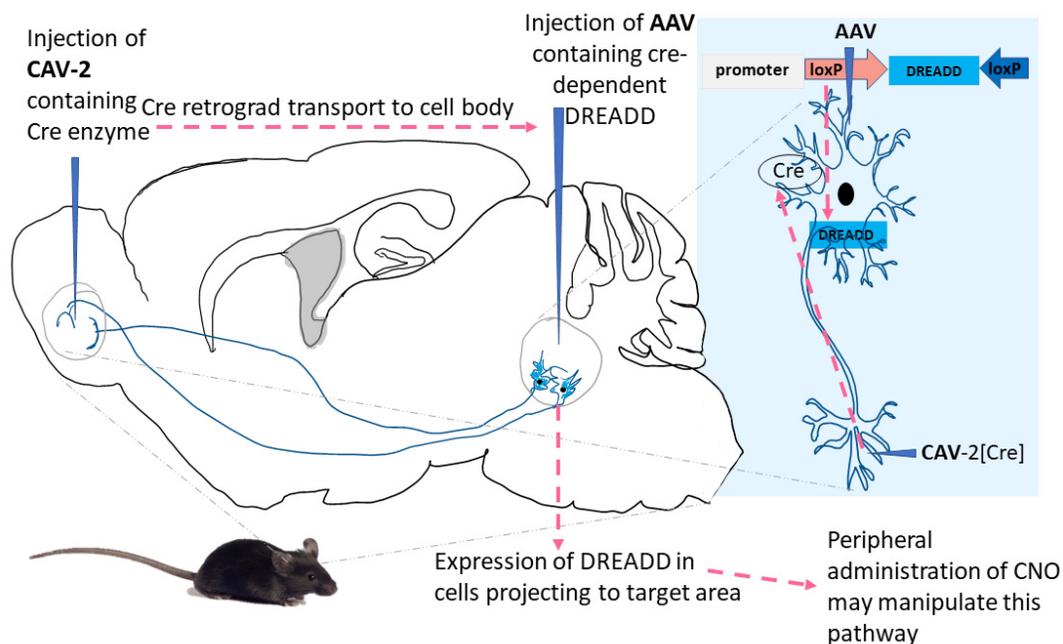


Fig. 1. Manipulating neuronal pathway with the help of an adenoviral vector. CAV-2 (canin adenovirus serotype 2) transfer Cre recombinase enzyme from the axon terminals to the cell bodies. Neurons sending axons to this area will contain this enzyme and—only!—in these cells a DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drug) receptor will be expressed which was delivered here with the help of a direct injection of a AAV (adenoassociated virus vector) between two loxP locuses (recognition sites of the Cre enzyme). After viral injection at least 4 weeks have to be pass before all these genetic modifications occur. Finally, during tests this specific pathway may be manipulated (stimulated or inhibited depending of the nature of DREADD) by peripheral (mostly intraperitoneal, or per os with the drinking water) administration of clozapine-N-oxide, the arteficial specific ligand of these receptors.

of another viral vector (mostly adeno-associated virus vector, AAV) a specific ligand-sensitive artificial receptor (designer receptor exclusively activated by designer drug; DREADD) between two gene locus (loxP) will be delivered to the cell bodies. The CAV-2 will transfer the Cre from the target area to the cell body where it will recognize the loxP locus and consequently the DREADD sequence will be converted into a correct reading direction and will be expressed. Thus, only neurons projecting to this specific area will express DREADD and can be manipulated (stimulated or inhibited depending on the type of DREADD) with its specific artificial ligand (clozapine-N-oxide). This method can be used for *functional mapping of neural networks*. By inserting a fluorescent signaling protein into the AAV in place of the artificial receptor and even labeling the cell body inputs with another rabies virus vector, we can map the inputs and outputs of the same neuron at the same time (TRIO: Tracing the Relationship Between Input and Output) (Planul, Dalkara 2017). This technique takes advantage of the specific properties of adeno-, AAV and rabies viral vectors (e. g. antero- or retrograde propagation).

Another possible field of application is the study of the *etiology and progression of diseases*, for example by animal models created with the help of viral vectors. Parkinson's disease is a highly researched disease, not only because of its relative high prevalence, but also because of its well-known, defined brain disease (characterized by the selective destruction of dopaminergic cells in the substantia nigra). In this case, for example, CAV-2 vectors can be used to model the course of the disease by introducing a putative protein, a mutant gene, that leads to neuronal death (Junyent, Kremer 2015; Planul, Dalkara 2017).

Virus vectors for therapy: Preclinical research

Perhaps an even more important preclinical research direction is the search for possible therapies. Because viral vectors can be used to deliver genetic information into cells, their obvious potential use is to correct gene defects with gene therapy, i. e., to use genetic material as a medicine.

Due to the easy accessibility of the *eye*, it is at the forefront of the viral vector research (Planul, Dalkara 2017). However, most cells of the eye cannot be easily reached by adenoviruses, only by the much smaller (approximately 20nm vs. 100nm adenovirus) AAVs (beyond synthetic vectors). AAVs are also popular vectors because they have no known pathological properties and are unable to proliferate on their own, even in their native form

(i. e., without recombination). Because of all this, they can be used with greater safety and fewer side effects (e. g., almost without activating the immune system). In their case, however, the size of the genetic material to be introduced will be limited (about 5kb for AAV, while for adenoviruses it can be up to 30kb) (Del Rio et al. 2019). Therefore, adenovirus vectors still have their own field of application (Lam et al. 2014).

Although vision is our most important sensory organ, *hearing* loss affects also hundreds of thousands of people worldwide (Richardson, Atkinson 2015). A common cause of deafness is the destruction of sensory cells (hair cells) in the cochlea, which can be replaced—at least in part—by spontaneous differentiation of supporting or reserve cells. This regeneration is initiated by a transcription factor (Atoh-1), which can also be introduced into the inner ear using adenovirus vectors. In addition to direct injection, this vector also efficiently passes through the round window, which can be aided by the addition of hyaluronic acid. However, regeneration is only possible for a limited time because then the supporting cells are also killed. In guinea pigs, it was shown that 7 days after a noise exposure, enough hair cells remained for an adenovirus vector to deliver Atoh-1 gene and restore hearing. Human adenovirus vectors were used in these experiments, of which Ad28 appeared to be the most effective. Clinical phase 1 safety studies are currently underway into this direction (Safety, tolerability, and efficacy... 2019).

Enzyme defects such as cerebral mucopolysaccharidosis have also been considered. Mucopolysaccharidosis is a rare, autosomal recessive disease group that results from a lack of catabolism of glucosaminoglycans and often involves the nervous system (Del Rio et al. 2019). Because of the extensive changes in the brain, vectors need to be administered to multiple sites or genes need to be delivered neonatally. Indeed, gene therapy with CAV-2 has been shown to be effective in many cases in both mouse and dog models (Junyent, Kremer 2015). Because the immune response (which is an advantage when used as a vaccine, but for gene therapy it might be a disadvantage) may limit the gene transfer efficiency of the CAV-2 vector, transient immunosuppression may be required. Combination (CAV-2 + immunosuppression) therapy has also been shown to increase efficacy in mice (Del Rio et al. 2019).

Even in the case of *stroke*, it was possible to reduce the harmful effects of oxidative stress using CAV-2 vector—containing several genes—in a rat model of hypertension (Ord et al. 2013).

Virus vectors for therapy: Clinical trials

Most clinical gene transfer experiments have been based on adenovectors (Stephen et al. 2010). Human adenovirus vectors have been shown to be effective primarily in *vaccination* and *cancer therapy* due to their immune activating properties. The first adenovirus-based drug, Gendicine, was registered in China in 2003 to treat cancer patients carrying the p53 mutation. (P53 is the central coordinator of apoptosis in tumor cells, but in normal cells it is the “genome guardian”.) According to information from more than 30,000 patients, adenovirus vector therapy in combination with chemotherapy and radiotherapy has been shown to be more effective than standard therapies alone.

However, AAV-based genetic modifications are the most popular treatment for ophthalmic and neurological diseases (Li, Samulski 2020). Most of the treatment options for neurodegenerative diseases, including Parkinson’s disease, utilize various neurotrophic factors (substances that promote nerve cell growth) into the substantia nigra (Del Rio et al. 2019; Junyent, Kremer 2015). Unfortunately, most clinical trials have been ineffective, probably because such trials can only be performed in the final stages of the disease, when the amount of “reserve” cells that could still be stimulated by these factors is small. In any case, further neurological studies in all directions from genetic Huntington’s disease through Alzheimer’s disease to amyotrophic lateral sclerosis are ongoing (Chen et al. 2020). Recently the first gene therapy utilizing AAV9 was approved to treat children less than two years of age with spinal muscular atrophy (SMA) (Zolgensma). One-time intravenous administration can correct genetic problems and ensure better and longer life for these children.

In the brain, adenovirus vectors—in accordance with their general use—have been used primarily for the treatment of *tumors*, which have also been the subject of several phase 1 clinical trials (Vecil, Lang 2003). One possible theoretical solution is to introduce proliferating viruses into the tumor using their cell-killing (cytolytic) properties. Because

many viral particles will be released upon lysis of each cell, they can be used to treat tumors of a large enough size. But it can also be a limitation, as it is difficult to prevent them from spreading in the tissue. Modern genetic engineering has succeeded in creating mutants (such as ONYX-015) that are able to reproduce in tumorous, but not in normal cells. Some replication-selective virus (conditionally replicative adenovirus; CRAAd) variants have already passed the safety filter of a phase 1 clinical trial. The most promising seems to be a combination of gene and viral therapy, i. e., when the gene region encoding the p53 protein is delivered to tumor tissue using well-prevalent CRAs. Clinical testing of this is yet to come. CAV-2 as a vector is also expected to become more widespread, as with their help larger genetic information can be introduced into the nervous system, retrograde transport is also possible (note: peripheral administration) and in human it has relative low immunogenicity (From brain gene transfer... 2016).

Conclusion

Viral vectors have been an important tool in research for decades and have been tested in several clinical conditions. Adenoviruses have so far been considered primarily in vaccines and in cancers, but their wider use in the nervous system is also underway. Perhaps the main barrier to this is that we still do not fully understand the normal and pathological functions of the brain, so we do not really know what we should be influencing. In any case, long-term treatment of wide variety of diseases (including neurological and psychiatric conditions) with viral vectors may become more common in the future.

Conflict of interest

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

Funding

The study did not receive any external funding.

References

- Bienemann, A. S., Martin-Rendon, E., Cosgrave, A. S. et al. (2003) Long-term replacement of a mutated nonfunctional CNS gene: Reversal of hypothalamic diabetes insipidus using an EIAV-based lentiviral vector expressing arginine vasopressin. *Molecular Therapy*, vol. 7, no. 5, pp. 588–596. [https://www.doi.org/10.1016/s1525-0016\(03\)00069-8](https://www.doi.org/10.1016/s1525-0016(03)00069-8) (In English)
- Bru, T., Salinas, S., Kremer, E. J. (2010) An update on canine adenovirus type 2 and its vectors. *Viruses*, vol. 2, no. 9, pp. 2134–2153. <https://www.doi.org/10.3390/v2092134> (In English)

- Chen, W., Hu, Y., Ju, D. (2020) Gene therapy for neurodegenerative disorders: Advances, insights and prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 10, no. 8, pp. 1347–1359. <https://www.doi.org/10.1016/j.apsb.2020.01.015> (In English)
- Curtis, R., Jemmett, J. E., Furminger, I. G. (1978) The pathogenicity of an attenuated strain of canine adenovirus type 2 (CAV-2). *Veterinary Record*, vol. 103, no. 17, pp. 380–381. <https://doi.org/10.1136/vr.103.17.380> (In English)
- Daskalakis, N. P., Bagot, R. C., Parker, K. J. et al. (2013) The three-hit concept of vulnerability and resilience: Toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 38, no. 9, pp. 1858–1873. <https://www.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.008> (In English)
- Del Rio, D., Beucher, B., Lavigne, M. et al. (2019) CAV-2 vector development and gene transfer in the central and peripheral nervous systems. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 12, article 71. <https://www.doi.org/10.3389/fnmol.2019.00071> (In English)
- Engel, G. L. (1978) The biopsychosocial model and the education of health professionals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 310, no. 1, pp. 169–187. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1978.tb22070.x> (In English)
- From brain gene transfer towards gene therapy: Pharmacological assessment of AAV, CAV and LVV. (2016) *CORDIS: Résultats de la recherche de l'UE*. [Online]. Available at: <https://cordis.europa.eu/project/id/286071/reporting/fr> (accessed 25.06.2021). (In English)
- Geddes, B. J., Harding, T. C., Lightman, S. L., Uney, J. B. (1997) Long-term gene therapy in the CNS: Reversal of hypothalamic diabetes insipidus in the Brattleboro rat by using an adenovirus expressing arginine vasopressin. *Nature Medicine*, vol. 3, no. 12, pp. 1402–1404. <https://www.doi.org/10.1038/nm1297-1402> (In English)
- Goldman, S. A., Nottebohm, F. (1983) Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 80, no. 8, pp. 2390–2394. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.80.8.2390> (In English)
- Huang, B.-J., Liu, R.-Y., Huang, J.-L. et al. (2007) Long-term toxicity studies in Canine of E10A, an adenoviral vector for human endostatin gene. *Human Gene Therapy*, vol. 18, no. 3, pp. 207–221. <https://www.doi.org/10.1089/hum.2006.149> (In English)
- Ideno, J., Mizukami, H., Honda, K. et al. (2003) Persistent phenotypic correction of central diabetes insipidus using adeno-associated virus vector expressing arginine-vasopressin in Brattleboro rats. *Molecular Therapy*, vol. 8, no. 6, pp. 895–902. <https://www.doi.org/10.1016/j.ymthe.2003.08.019> (In English)
- Jooss, K., Chirmule, N. (2003) Immunity to adenovirus and adeno-associated viral vectors: Implications for gene therapy. *Gene Therapy*, vol. 10, no. 11, pp. 955–963. <https://www.doi.org/10.1038/sj.gt.3302037> (In English)
- Junyent, E., Kremer, E. J. (2015) CAV-2 — why a canine virus is a neurobiologist's best friend. *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 24, pp. 86–93. <https://www.doi.org/10.1016/j.coph.2015.08.004> (In English)
- Kumar, A., Pareek, V., Faiq, M. A. et al. (2019) Adult neurogenesis in humans: A review of basic concepts, history, current research, and clinical implications. *Innovations in Clinical Neuroscience*, vol. 16, no. 5-6, pp. 30–37. PMID: 31440399. (In English)
- Lam, S., Cao, H., Wu, J. et al. (2014) Highly efficient retinal gene delivery with helper-dependent adenoviral vectors. *Genes & Diseases*, vol. 1, no. 2, pp. 227–237. <https://www.doi.org/10.1016/j.gendis.2014.09.002> (In English)
- Lee, C. S., Bishop, E. S., Zhang, R. et al. (2017) Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes & Diseases*, vol. 4, no. 2, pp. 43–63. <https://www.doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001> (In English)
- Li, C., Samulski, R. J. (2020) Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nature Reviews Genetics*, vol. 21, no. 4, pp. 255–272. <https://www.doi.org/10.1038/s41576-019-0205-4> (In English)
- Nottebohm, F. (1985) Neuronal replacement in adulthood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 457, no. 1, pp. 143–161. <https://www.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb20803.x> (In English)
- Ord, E. N. J., Shirley, R., McClure, J. D. et al. (2013) Combined antiapoptotic and antioxidant approach to acute neuroprotection for stroke in hypertensive rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 33, no. 8, pp. 1215–1224. <https://www.doi.org/10.1038/jcbfm.2013.70> (In English)
- Planul, A., Dalkara, D. (2017) Vectors and gene delivery to the retina. *Annual Review of Vision Science*, vol. 3, pp. 121–140. <https://www.doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061413> (In English)
- Richardson, R. T., Atkinson, P. J. (2015) Atoh1 gene therapy in the cochlea for hair cell regeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 15, no. 3, pp. 417–430. <https://www.doi.org/10.1517/14712598.2015.1009889> (In English)
- Safety, tolerability, and efficacy of intra labyrinthine (IL) CGF166 in patients with severe-to-profound hearing loss. (2019) *ClinicalTrials.gov*. [Online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132130> (accessed 25.06.2021). (In English)
- Stephen, S. L., Montini, E., Sivanandam, V. G. et al. (2010) Chromosomal integration of adenoviral vector DNA in vivo. *Journal of Virology*, vol. 84, no. 19, pp. 9987–9994. <https://www.doi.org/10.1128/JVI.00751-10> (In English)

- Vecil, G. G., Lang, F. F. (2003) Clinical trials of adenoviruses in brain tumors: A review of Ad-p53 and oncolytic adenoviruses. *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 65, no. 3, pp. 237–246. <https://www.doi.org/10.1023/b:neon.0000003653.45635.32> (In English)
- Yura, Y. (2017) Presage of oncolytic virotherapy for oral cancer with herpes simplex virus. *Japanese Dental Science Review*, vol. 53, no. 2, pp. 53–60. <https://www.doi.org/10.1016/j.jdsr.2016.10.001> (In English)



УДК 612.8

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-261-278>

Двигательная дисфункция нетравматического генеза

А. А. Попов^{1,2}, Н. С. Меркульева^{1,2}, П. Е. Мусиенко^{✉1,2}

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

² Институт трансляционной медицины Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Сведения об авторах

Александр Анатольевич Попов,
ORCID: 0000-0003-4336-5942,
e-mail: margeit@yandex.ru

Наталья Сергеевна Меркульева,
SPIN-код: 1636-5663,
Scopus AuthorID: 55800162000,
ResearcherID: J-7847-2018,
ORCID: 0000-0003-1276-1918,
e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Павел Евгеньевич Мусиенко,
SPIN-код: 5584-3709,
Scopus AuthorID: 8559287000,
ResearcherID: L-6677-2015,
ORCID: 0000-0002-7324-9021,
e-mail: pol-spb@mail.ru

Для цитирования:

Попов, А. А., Меркульева, Н. С.,
Мусиенко, П. Е.

(2021) Двигательная дисфункция
нетравматического генеза.

Интегративная физиология,
т. 2, № 3, с. 261–278.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-261-278>

Получена 10 мая 2021; прошла
рецензирование 7 августа 2021;
принята 18 августа 2021.

Финансирование: Работа
выполнена в рамках проекта
Санкт-Петербургского
государственного университета
№ 73025408 (Н. С. Меркульева),
при поддержке грантов РФФИ
№ 17-29-01034_офи_м
(А. А. Попов) и № 20-015-00568
(П. Е. Мусиенко).

Права: © А. А. Попов,
Н. С. Меркульева, П. Е. Мусиенко
(2021). Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Ряд современных аспектов двигательного поведения и условий жизни накладывают отпечаток на характер двигательной активности человека. Например, повсеместное использование транспортных средств приводит к ограничению полноценной подвижности, длительное пребывание в статическом положении меняет нервно-мышечную активность и вызывает развитие болевых синдромов. Около 90% людей испытывают ограничение подвижности и боль в спине или суставах конечностей. Однако, на сегодняшний день этиопатогенез болевых синдромов опорно-двигательного аппарата нетравматического генеза остается малоизученным, несмотря на то, что актуальность вопроса крайне высока. В данном обзоре разбирается научная литература о функциональной природе таких состояний, в основе которых лежат двигательные дисфункции. Доказывается, что при этом происходят системные функциональные и структурные изменения нейронального аппарата спинного и головного мозга. Приводится исторический экскурс в изучение данной проблемы, сопоставление клинических признаков и методов лечения. Обсуждается роль афферентации, спинальных и супраспинальных механизмов в развитии двигательных дисфункций нетравматического генеза. Предполагается, что дальнейшее изучение на экспериментальных моделях значения отдельных афферентных систем в реорганизации нейронного аппарата спинного мозга, а также возможных внутрисегментарных и межсегментарных рефлекторных влияний, поможет разобраться в патофизиологических основах развития двигательной дисфункции с целью разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: соматическая дисфункция, боль в спине, боль в суставах, нейропластичность, остеопатия, мотонейрон, спинной мозг, супраспинальный контроль, афферентация.

Motor dysfunction of non-traumatic genesis

A. A. Popov^{1,2}, N. S. Merkulyeva^{1,2}, P. E. Musienko^{✉1,2}

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

² Institute of Translational Medicine of Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb.,
Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Aleksander A. Popov,
ORCID: 0000-0003-4336-5942,
e-mail: margeit@yandex.ru

Nataliya S. Merkulyeva,
SPIN: 1636-5663,
Scopus AuthorID: 55800162000,
ResearcherID: J-7847-2018,
ORCID: 0000-0003-1276-1918,
e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Pavel E. Musienko,
SPIN: 5584-3709,
Scopus AuthorID: 8559287000,
ResearcherID: L-6677-2015,
ORCID: 0000-0002-7324-9021,
e-mail: pol-spb@mail.ru

For citation:

Popov, A. A., Merkulyeva, N. S.,
Musienko, P. E.
(2021) Motor dysfunction of non-
traumatic genesis. *Integrative
Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 261–278.
[https://www.doi.org/10.33910/2687-
1270-2021-2-3-261-278](https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-261-278)

Received 10 May 2021;
reviewed 7 August 2021;
accepted 18 August 2021.

Funding: The work was carried out
as part of the project
of St. Petersburg State University
No. 73025408 (NM), with the
support of RFBR grants
No. 17-29-01034_ofi_m (AP)
and No. 20-015-00568 (PM).

Copyright: © A. A. Popov, N. S.
Merkulyeva, P. E. Musienko (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. About 90% of people faced in their lives with limited mobility and pain in the back or joints of the limbs. But, to date, the etiology and pathogenesis of non-traumatic musculoskeletal pain remains poorly understood despite their relevance is extremely high. This review aims to analyze the current literature data on functional nature of such conditions, which are primary based on somatic dysfunction, accompanied by systemic functional and structural changes in the brain and spinal cord neural pathways. A historical insight into the problem, comparison of clinical signs, methods of treatment are given. Possible role of biomechanics, afferentation, spinal and supraspinal mechanisms in the development of non-traumatic somatic dysfunctions are discussed. We propose that further studies on experimental models of the specific afferent systems and their influence on the reorganization of the spinal neural circuitry, as well as possible intrasegmental and intersegmental reflexes will help to understand the pathophysiological outlines of motor dysfunction in order to develop the effective methods of prevention and treatment.

Keywords: somatic dysfunction, low back pain, osteoarthritis, neuroplasticity, osteopathy, motoneuron, spinal cord, supraspinal control, afferentation.

Актуальность

Ряд современных аспектов двигательного поведения и условий жизни накладывают отпечаток на характер двигательной активности человека. Например, повсеместное использование транспортных средств приводит к ограничению полноценной подвижности (De Carvalho, Callaghan 2015), длительное пребывание в статическом положении меняет нервно-мышечную активность и приводит к развитию болевых синдромов (Shin et al. 2009). Физическая

активность, например силовые нагрузки в фитнес-клубах, которые традиционно расцениваются как необходимость здорового образа жизни, могут способствовать разбалансировке двигательных паттернов (Sparto et al. 1997). Все вышеперечисленное может приводить к нарушениям естественного статического и динамического стереотипов. Это вызывает пластические изменения архитектуры нейронального контроля при выполнении двигательных задач.

В англоязычной литературе такие состояния часто именуется «musculoskeletal disorders»,

включающие в себя нарушения опорно-двигательного аппарата, как травматического, так и нетравматического генеза. В настоящем обзоре мы будем использовать термин «двигательные дисфункции», понимая под ним функционально измененное состояние сенсомоторного контроля, не являющееся синдромом конкретной нозологии, но обнаруживаемое, например, при стандартном остеопатическом обследовании у пациентов с болевыми синдромами нетравматического генеза.

Одним из основных клинических проявлений двигательных дисфункций является мышечно-скелетная боль или «non-traumatic musculoskeletal pain» (Lewis, O'Sullivan 2018; Louw et al. 2016) в англоязычной литературе. Около 90% населения планеты, так или иначе, сталкивались за свою жизнь с болью в спине или суставах конечностей. Работы, направленные на изучение мышечно-скелетной боли, в большей части основаны на субъективных оценках результатов лечения. При этом вопросы этиопатогенеза данных состояний остаются во многом не исследованными. Как следствие, постановка диагноза таких состояний вызывает значительные трудности, а тактика лечения не может опереться на суть патологии (Lewis, O'Sullivan 2018; Pelletier et al. 2015). Во-первых, зачастую врачами-клиницистами не учитывается само наличие двигательных дисфункций и их связь с мышечно-скелетной болью у пациента. Во-вторых, такой ситуации способствует повсеместное и незамедлительное применение препаратов класса нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), маскирующих и заглушающих клинические симптомы и включенных в рекомендации для врачей по лечению болей в спине и суставах как в международной практике (National Institute for Health and Care Excellence (Великобритания) 2014), так и в РФ (Яхно, Кукушкин 2011). В-третьих, фундаментальные исследования, так или иначе затрагивающие вопрос генеза мышечно-скелетной боли, в подавляющем большинстве направлены на раскрытие механизмов, происходящих в ноцицептивной системе, ее пластических перестроек на спинальном и супраспинальном уровнях. Несмотря на это, распространенность мышечно-скелетной боли в популяции не только не снизилась, но, по прогнозам, будет только расти (Dagenais et al. 2008). Кроме того, на сегодняшний день, почти у всех пациентов, например с болью в спине, невозможно определить конкретную ноцицептивную причину (Hartvigsen et al. 2018).

При этом изучение изменений работы двигательной нервной системы и ее гипотетической пусковой роли в инициации двигательных дисфункций нетравматического генеза и как следствие — формирование мышечно-скелетной боли, проводится в гораздо меньшей степени. При всей статистически доказанной эффективности купирования болевых синдромов методами остеопатических манипуляционных техник на протяжении более чем 100 лет (Degenhardt et al. 2014; Howell et al. 2006; Klein et al. 2013; Parsons, Marcer 2006) измененные параметры движения в суставах лежат в основе такого лечения; изучение нарушения работы двигательных систем вне связи с ноцицепцией при таких состояниях практически отсутствует.

Настоящая работа посвящена обсуждению литературных источников о физиологических механизмах, вовлеченных в формирование мышечно-скелетной боли нетравматического генеза. Приводятся данные об изменениях, происходящих в двигательной нервной системе, как гипотетически первичного исполнительного звена в механизмах мышечно-скелетной боли посредством формирования двигательных дисфункций нетравматического генеза. С учетом представленного анализа литературы отмечаются экспериментальные направления, способствующие дальнейшему изучению данной проблемы.

Межпозвонковый диск и двигательная дисфункция

На сегодняшний день в мировой научной литературе накоплен значительный объем данных об исследованиях патогенеза и этиологии болевого синдрома, сопровождающегося теми или иными изменениями межпозвонкового диска (МПД). Наиболее часто в литературе можно встретить исследования болей в поясничном отделе позвоночника, которые, как правило, сопровождаются ограничением локальной подвижности отдельных суставов и двигательного поведения в целом. В иностранных литературных источниках при таких состояниях используется термин *low back pain* (Albert et al. 2008; Flavell et al. 2016). Большая часть из них посвящена исследованию состояния МПД, его патологическим дегенеративным изменениям, измененной иннервации (Miyagi et al. 2014), как одной из главных причин боли в поясничном отделе позвоночника (Yin et al. 2015).

В отечественной номенклатуре это состояние называется остеохондроз — дегенеративный процесс МПД с последующим вовлечением тел

смежных позвонков, межпозвонковых суставов и связочного аппарата позвоночника (Кавалерский и др. 2005). В нашей стране сам термин «остеохондроз позвоночника» нашел научное развитие и широкое практическое применение. Этому способствовали работы академика Юмашева, профессора Попелянского и других (Попелянский 1974; Юмашев, Фурман 1984). Одним из осложнений остеохондроза является пролапс (грыжа) межпозвонкового диска, способная вызвать неврологические осложнения, в том числе, в виде невропатической боли. Но следует отметить, что по данным наиболее масштабных исследований с применением стандартной анкеты PainDETECT, распространенность в популяции невропатического компонента при боли в спине составляет всего около 4% (Яхно, Кукушкин 2011). Здесь стоит добавить, что как в иностранной, так и в российской литературе (Спирин, Киселев 2015) также выделяют отдельную нозологию — «фасеточный синдром» и его морфологический субстрат — спондилоартроз. Суть данного наименования — в гипотезе, что источником боли в спине могут быть дегенеративные изменения межпозвонковых суставов. Но так как предполагаемый этиопатогенез данного состояния схож и отчасти является следствием этиопатогенеза остеохондроза, а рекомендованные методы лечения идентичны (преимущественно медикаментозно — НПВС), мы не будем здесь отдельно выделять это понятие.

За последние годы изменились взгляды на роль остеохондроза в развитии поясничной боли. Имеются веские данные полагать, что комплекс изменений пульпозного ядра и фиброзного кольца МПД представляют собой естественные возрастные изменения (Ланская, Андриянова 2014). Очевидно, что такие осложнения остеохондроза, как грыжи МПД, могут являться источником неврологических осложнений, а также болевого синдрома в спине. Однако по данным литературы до 50% больных с изменениями МПД, выявленными инструментальными методами исследований (МРТ), не испытывают боли в спине (Telles et al. 2016). И наоборот, многие пациенты, испытывающие боль в спине, а также пациенты, отмечающие боль в суставах конечностей, не имеют никаких признаков патологии в данных рентгенологических и МРТ исследований (Corniola et al. 2016). Следует отметить, что еще более 20 лет назад основоположник специальности «мануальная терапия» Карел Левит отмечал отсутствие четкой связи между рентгенологической картиной дегенеративных изменений позвоночника

и интенсивностью болевого синдрома (Левит и др. 1993). Любопытен тот факт, что у морских млекопитающих, таких как дельфины и дюгоны, процент дегенеративных признаков в позвоночнике достаточно высок (около 10%) (Nganvongpanit et al. 2017), а у некоторых псовых (гривистый волк) доходит до 40% (Rothschild et al. 2001). Это может указывать на то, что гипотеза о связи бипедальности человека с развитием дегенеративных процессов в структуре позвоночника хотя и вероятна, но далеко не очевидна.

С успешным развитием методов молекулярной биологии изучение процессов дегенерации позвоночника и так называемой «дискогенной» боли (Tonosu et al. 2016) все больше основывается на анализе молекулярного состава матрикса МПД и функции его клеток, анализе экспрессии в них отдельных генов, а также выяснении эпигенетических изменений, происходящих в клетках дегенеративного МПД. Так, значительный интерес представляет исследование, в котором показана связь между клиническими проявлениями боли в спине и интенсивностью экспрессии матриксного белка, участвующего в процессах дифференциации клеток, — *SPARC* — гликопротеина внеклеточного матрикса, а также с метилированием промотора *SPARC*. Установлено, что при выраженной дегенерации МПД снижена концентрация белка *SPARC*, а метилирование промотора *SPARC* соответственно увеличено (Tajerian et al. 2011). С использованием иммуногистохимических методов и изучения поведенческих реакций выявлено, что при ускоренной экспериментальной дегенерации МПД у мышей, лишенных гена *SPARC*, отмечается повышенная болевая реакция. Авторы связывают развивающуюся хроническую боль с повышенной иннервацией и усиленной пластичностью ноцицептивной системы (Miyagi et al. 2014). Китайские физиологи, изучая взаимосвязь полиморфизма участка промотора *Caspase-9* и дискогенной боли в спине, показали, что *Caspase-9*, являясь инициатором каспазного каскада в апоптозе, играет важную роль в формировании дискогенных заболеваний. Экспрессия каспазы 9 значительно усилена в дегенеративном диске, а полиморфизм участка промотора гена *Caspase-9* увеличивает его транскрипционную активность, «модулируя» таким образом восприимчивость к заболеванию. Выявлено, в частности, что генотип *Caspase-9* с полиморфизмом 1263A/G имеет значительно более высокий риск «дискогенной» поясничной боли (Guo et al. 2011).

По-видимому, дальнейшие исследования также будут направлены на изучение генетических

и особенно эпигенетических изменений клеток МПД, выявляя все больше неизвестных до сих пор механизмов, возможно, задействованных при формировании боли в спине.

Функциональная природа двигательных нарушений нетравматического генеза

Нарушения работы опорно-двигательного аппарата у пациентов с болевыми синдромами успешно лечатся широко практикуемыми во всем мире методами остеопатии (Pomykala et al. 2008; Strutt et al. 2008). Это косвенно свидетельствует, что патогенез боли в спине и суставах может иметь, по крайней мере первоначально, «функциональную» природу без каких-либо структурных изменений тканевой организации. И лишь длительное нарушение функции может в дальнейшем приводить к дегенеративным изменениям, обнаруживаемым инструментально. Последнее подтверждается данными исследований о взаимосвязи мышечно-скелетных болей и функциональных изменений с результатами инструментальных методов диагностики, в которых было четко показано отсутствие достоверной прямой зависимости (Andersen 2011; Duygu et al. 2012; Halpin et al. 1991). Примечательно, что The Royal College of Radiologists (Великобритания) рекомендует не проводить рентгенографию и МРТ исследование при болях в спине, если они не сопровождаются моторным дефицитом либо не сочетаются с остеопорозом или онкологией.

Как известно, основным компонентом, на который направлено воздействие классической структуральной остеопатии, является соматическая дисфункция — зона относительно «измененной» подвижности, увеличенной напряженности (restriction, strain) в каком-либо суставе, выявляемая ручными методами обследования (Howell et al. 2006; Klein et al. 2013; Parsons, Marcer 2006). Термин «соматическая дисфункция» был включен в список нозологий Всемирной организацией здравоохранения в 70-х годах XX века. Весомый вклад в изучение физиологической основы остеопатического манипуляционного лечения и патогенеза «остеопатической» соматической дисфункции внес физиолог Корр. Работая вместе с Денслоу еще в середине прошлого века, он ввел понятие «фасилитированного» сегмента спинного мозга — участка, по его предположению, характеризуемого повышенной возбудимостью, которая, в свою очередь, формируется путем повышенной афферентации от измененных периферических тканей, иннервируемых одним

сегментом (Denslow et al. 1947). Источником повышенной афферентации по данной гипотезе могут быть и сигналы от висцеральных систем. Предполагается, что возникающая повышенная возбудимость будет «распространяться» на близлежащие нейрональные популяции в пределах одного сегмента с вовлечением вегетативных нейронов боковых рогов. Как следствие, усиливается поток обратной афферентации в данный сегмент и формируется своеобразный «порочный круг» (Korr et al. 1962; 1964). Далее эта гипотеза развивалась в работах ван Баскик (van Buskirk 1990) и Фраер (Fryer 1999), где неотъемлемым звеном поддержания дисфункции была ноцицептивная афферентация и висцеросоматический рефлекс.

Таким образом, согласно работам И. Корр и др., поддержанию соматической дисфункции может способствовать повышенная афферентация от периферических структур. Однако, возникает резонный вопрос: что же первично в этой схеме? Э. Ледерман, критикуя данные работы, отмечает, что остеопатическое понимание происходящих изменений начинается и заканчивается на «фасилитированном» сегменте, указывая на нерепрезентативность и многочисленные неточности в вышеупомянутых статьях (Lederman 1997). Позднее гипотеза «порочного круга» была поставлена под сомнение, когда установили, что при формировании мышечной тканевой боли путем введения гипертонического солевого раствора, не наблюдается каких-либо изменений в активности афферентации от мышечных веретен (Fazalbhoy et al. 2013; Smith et al. 2019).

С целью обобщить исследования взаимосвязи степени двигательных дисфункций с выраженностью болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе специалистами из колледжа хиропрактики в Портленде (Boal, Gillette 2004) проведен анализ тематических публикаций в нейрофизиологических журналах. Отмечена роль изменений синаптической пластичности: долговременной потенциации и долговременной депрессии в клетках задних рогов в развитии болевого синдрома. Как и остеопатические гипотезы начала XX века (MacDonald, Hargrave-Wilson 1935), так и современные гипотезы нейрофизиологов (Pelletier et al. 2015) первичным пусковым механизмом двигательной дисфункции и мышечно-скелетной боли признают механическое воздействие, повреждающее ткани, и создание длительного болевого раздражения, приводящее к модификации работы спинальных нейрональных сетей.

Роль мотонейрона и мышечного тонуса в развитии двигательной дисфункции

Пациенты в значительном числе случаев не могут связать появившуюся боль в теле с каким-либо травматическим воздействием. Остеопатические гипотезы описывают это как «вторичное компенсаторное» изменение, имеющее «рефлекторную природу» (MacDonald, Hargrave-Wilson 1935). Вне зависимости от начальной причины пускового механизма двигательной дисфункции конечным ее проявлением является измененный моторный выход. Таким образом, если принимать за основу двигательной дисфункции мышечный компонент, и, соответственно, изменение активности отдельных мотонейронов или их небольших групп, то одной из причин ее развития может быть повышенное тоническое сокращение определенных групп мышц, либо отдельных волокон, незначительно изменяющих амплитуду и вектор движения в суставе. Это находит подтверждение в работах на тех участках тела, где с высокой достоверностью можно провести точный анализ активности не только всей мышцы, но и отдельных ее частей. Например, в работе Р. Меллор с соавторами приводятся данные о положительной корреляции между выраженностью боли в коленном суставе и степенью асинхронности сокращений мышц-синергистов бедра — медиальной и латеральной головок четырехглавой мышцы (Mellor, Hodges 2005). Анализ активности мотонейронов, иннервирующих эти мышцы, позволил предположить, что помимо основных пулов мотонейронов, свойственных обоим мышцам-синергистам, для каждой из них существуют особые мотонейроны с низкой (<5 Гц) частотой разрядки. Однако, как именно нервная система осуществляет координацию активности разных мотонейронов, управляющих мышцами-синергистами, до сих пор неясно (Laine et al. 2015). Д. Экхофф с соавторами показал, что боль в коленном суставе может возникать по причине измененной осевой ротации коленного сустава (Eckhoff et al. 1997), что может указывать на нарушение мотонейронального контроля мышц-флексоров коленного сустава, осуществляющих одновременно и ротацию голени.

По размеру α -мотонейроны подразделяют на большие и малые. Большие α -мотонейроны относятся к фазическим, иннервируют белые мышечные волокна, способные к быстрому сокращению. Меньшие по размеру тонические α -мотонейроны, ответственные за поддержание мышечного тонуса, иннервируют красные,

медленно сокращающиеся мышечные волокна. Тонические мотонейроны имеют тонкие медленно проводящие аксоны и создают лишь незначительное мышечное напряжение (Сафронов 2015). У. Тэн разделил тонические мотонейроны на три типа, различающиеся размером и частотой импульсной активности, и предположил, что крупные α -мотонейроны более восприимчивы к потенциации и что малые тонические α -мотонейроны ингибируются большими α -мотонейронами (Tan 1975a; 1975b). Помимо этого, есть данные в пользу молекулярных особенностей регуляции активности мотонейронов разных типов. В частности, показано, что так называемые «стойкие самоподдерживающиеся токи мотонейронов (persistent inward currents (PICs))», зависящие от кальциевых и натриевых каналов и определяющие длительную самоподдерживающуюся активность мотонейронов, в большем числе обнаруживаются в мотонейронах мышц-разгибателей, чем мышц-сгибателей, как у экспериментальных животных, так и у человека (Wilson et al. 2015).

По-видимому, так называемая «остеопатическая» соматическая дисфункция имеет в своей основе стойкое повышение активности тонических α -мотонейронов. В процесс развития дисфункции, вероятно, вовлечены и сопряженные с ними γ -мотонейроны, иннервирующие мышечные веретена, регулирующие поступление импульсации по афферентным волокнам. На роль γ -мотонейронов в механизмах соматической дисфункции указывает также И. Корр (Korr 1975). В этой связи примечателен тот факт, что наибольшую плотность мышечных веретен имеют мышцы, совершающие ротационные движения (Banks 2006). Это хорошо соотносится с тем, что «остеопатическая» соматическая дисфункция практически всегда содержит в себе компонент ротации (MacDonald, Hargrave-Wilson 1935; Parsons, Marcer 2006), по-видимому, имея в своей основе изменения активности мышц, ответственных за ротационные движения в суставе. Относительно двигательных дисфункций в позвоночнике данные факты могут соотноситься с гипотезой Фраер о том, что причиной «остеопатической» соматической дисфункции является торможение мотонейронов глубоких сегментарных мышц (ротаторов) ноцицептивной афферентацией и, наоборот, гиперактивностью мотонейронов поверхностных мышц (Liem 2016). Уместно также упомянуть несколько отличную от предыдущих гипотезу «энергетического кризиса», которая основана на феномене Cinderella fibers, то есть двигательных единицах — «Золушках» — медленных

тонических двигательных единицах, которые в силу малого размера мотонейрона активируются первыми и на длительный срок (Kadefors et al. 1999; Minerbi, Vulfsons 2018). Эти двигательные единицы не могут выключиться в течение многих часов и, истощая свой энергетический потенциал, предположительно вызывают боль вследствие гипоксии. Таким образом, по данной гипотезе пусковым механизмом, инициирующим мышечно-скелетную боль является изменение работы именно двигательной нервной системы. Имеются работы, в которых обращается внимание на необычно большое количество мышечных веретен в мышцах и их сцепленность с территориями медленных оксидативных мышечных волокон, что еще раз указывает на роль мышечных веретен в патогенезе боли (Kokkogiannis 2008).

Косвенно механизм «остеопатической» соматической дисфункции, где первичным звеном является изменение механизмов нейронального контроля скелетной мышцы, может сопоставляться с результатом так называемого *остеопатического манипуляционного воздействия*. Это воздействие проявляется в том, что при успешном выполнении его техники достигается быстрый, по-видимому, рефлекторный эффект, приводящий к нормализации тонуса мышцы и активности иннервирующих ее мотонейронов. Как качественно, так и количественно амплитуда движения в суставе после этого увеличивается, нормализуется и «жесткость» движения, которая оценивается при ручном обследовании, но, соответственно, носит субъективный характер, что признают и сами остеопаты (Но 2015). Ряд исследований показали, что такие изменения развиваются у пациента немедленно вместе с купированием болевого синдрома (Левит и др. 1993; Degenhardt et al. 2014). Рассматривая возможные варианты механизмов формирования боли при соматической дисфункции, К. Левит предполагал, что происходящие изменения рабочего диапазона движений в суставе достаточны для раздражения многочисленных болевых рецепторов, расположенных в суставной капсуле (Левит и др. 1993).

При исследовании мотонейронов, вовлеченных в нарушение подвижности суставов, их функциональное состояние у человека часто оценивается по Н-рефлексу (Niazi et al. 2015; Orakifar et al. 2012; Place et al. 2009). Так, с использованием методики Н-рефлекса после остеопатической манипуляции на поясничном отделе позвоночника у здоровых людей наблюдалось кратковременное (60 с), но значимое снижение мотонейрональной активности

поясничного отдела (Dishman et al. 2002). Манипуляции на шейном отделе позвоночника никак не влияли на мотонейрональную активность поясничного отдела. Эта информация крайне важна, принимая во внимание бесконтрольное использование манипуляционных техник мануальными терапевтами, опирающихся на сомнительные гипотезы о «глобальном» эффекте такого рода воздействий.

Значение головного мозга в развитии двигательной дисфункции

Очевидно, что роль головного мозга в патогенезе мышечно-скелетной боли и двигательной дисфункции чрезвычайно велика. Говоря о супраспинальном контроле двигательных дисфункций, можно вспомнить утверждение Сеченова, что «все бесконечное разнообразие внешних проявлений мозговой деятельности сводится окончательно к одному лишь явлению — мышечному движению» (Сеченов 2014). Левит пишет, что двигательная система находится под контролем психики и отражает психические процессы. «Напряжение, неразрывно связанное с ощущением боли, — психический и одновременно мышечный феномен» (Левит и др. 1993). Стоит обратить внимание, что уже и ранние остеопаты придавали важное значение высшей нервной деятельности в генезе двигательных дисфункций (Littlejohn 2000). К настоящему времени описано влияние психологического состояния на формирование болевого синдрома (Vasseljen, Westgaard 1996), выявлены регулирующие супраспинальные влияния на спинальные механизмы боли (Zheng et al. 2015). В одном из последних обзоров о патогенезе двигательных дисфункций представлены убедительные факты о чрезвычайно высокой роли нейропластичности сенсорного и моторного звеньев не только на спинальном, но и на супраспинальном уровнях (Pelletier et al. 2015). В связи с вышеуказанными положениями следует вспомнить ряд работ, выполненных на пациентах, страдающих поясничной болью, у которых выявлено изменение степени вовлечения роли моторной зоны коры головного мозга в контроле двигательных функций (Massé-Alarie et al. 2017; Schabrun et al. 2018). Установлено, что и сенсорные, и моторные области коры могут реорганизовываться в ответ на возникшие повреждения и формировать новые двигательные навыки (Tsao et al. 2010). В недавнем исследовании авторы предполагают, что в первичной моторной коре (область M1) сложное движение формируется как единая система, а не как комплекс

простых двигательных актов (Lu, Ashe 2015). Важно упомянуть и о нисходящих влияниях головного мозга на мотонейроны спинного мозга (Сафронов 2015; Dal Maso et al. 2017). Функциональная значимость фоновой нисходящей активности состоит в том, что она позволяет отдельным нейронам, мотонейронам в частности, находиться на таком уровне возбуждения, относительно которого может как увеличиваться, так и уменьшаться их активность, что обеспечивает плавность реагирования на входные сигналы (Сафронов 2015).

Известным фактом является то, что состояния, схожие с дегенеративными мышечно-скелетными нарушениями у человека, такими, как остеоартроз, остеоартрит, спондилоартроз, где главными качественными признаками являются морфологические изменения тканей, наблюдаются и у других млекопитающих. Однако оценки распространенности этих состояний разнятся, по-видимому, из-за методик анализа. Например, по одним данным, у 20% домашних собак уже на втором году жизни (исследование фармацевтической компанией Pfizer с привлечением 200 ветеринаров, 1996) выявляются признаки остеоартрита любой локализации (Johnson et al. 2020), а у 50% домашних кошек разных возрастов наблюдались признаки дегенеративных изменений в коленном суставе (Lascelles et al. 2010). С другой стороны, при изучении скелетов животных процент коленного остеоартрита, а именно — его дегенеративных проявлений коленного сустава (остеоартроза), у собак и кошек описывается всего как 2–5%, а у человека около 50% (Nganvongpanit et al. 2017).

Тем не менее процент распространенности дегенеративных изменений у домашних и диких животных резко отличается. Существуют виды диких животных, у которых дегенеративные изменения не были обнаружены вовсе (овца, лев, импала, лиса и т. д.) (Nganvongpanit et al. 2017; Rothschild et al. 2001). Сравнительные данные в пределах семейства псовых показывают, что признаки дегенеративных изменений остеоартрита наблюдались только у особей, контактирующих с человеческой средой (домашнее содержание, зоопарки) (Rothschild et al. 2001). Поскольку трудно предположить, что в естественной среде животные подвержены травматическому воздействию меньше, чем в домашних условиях, гипотеза о ключевой роли травматического воздействия, или, как часто указывают и остеопаты, и врачи, «микротравмы», в развитии двигательных дисфункций представляется не столь однозначной. Таким образом, по-видимому, как и у человека, так

и у других млекопитающих, поведенческий компонент и, соответственно, высшая нервная деятельность головного мозга, могут быть определяющими в повышении вероятности развития дегенеративных изменений.

Афферентные механизмы развития двигательной дисфункции

Еще одним существенным отличием естественной от искусственной среды обитания у животных, в том числе и человека, является, по-видимому, относительный дефицит полноценной проприоцептивной афферентации в течение всей жизни. Эволюционно заложенные условия среды должны определять и поведенческий компонент двигательной активности. Преодоление природных препятствий, преследование, побег и, возможно, двигательные социальные контакты, например ритуальные танцы в первобытнообщинном строе у человека, позволяют в полной мере активизировать все генетически заложенные паттерны двигательного контроля. Сниженная не только количественно, но и качественно в искусственной среде обитания (оседлый образ жизни у человека, содержание животных либо в зоопарках, либо в домах) двигательная активность избыточно создает повышение проприоцептивной афферентации от одних мышц и снижает от других.

Известно, что у человека активность мышц нижней конечности при беге отлична не только от активности при ходьбе, но и качественно зависит от скорости бега (Dorn et al. 2012). Таким образом, количественно сниженная естественная физическая активность у современного человека может создавать постоянную диспропорцию афферентных сигналов в течение всей жизни. С другой стороны, повторяющиеся стереотипные движения и поза у современного человека, например, искусственно созданные физические упражнения, через проприоцептивную афферентацию приводят к кратковременным пластическим изменениям в соматосенсорной коре (S1) (Schwenkreis et al. 2001). Важно отметить, что временная экспериментально измененная афферентация путем иммобилизации сустава у новорожденных крыс приводит к перманентным тонким изменениям паттерна активности мышц, даже без значимых кинематических изменений (Westerga, Gramsbergen 1993). Эти данные сочетаются с частым отсутствием у пациентов с мышечно-скелетной болью кинематических изменений походки, оцениваемых визуально и инструментально в клинической практике (Collins et al. 2014).

Говоря об измененной афферентации, возможно, влияющей на поддержание мотонейронов в длительно активном состоянии, стоит выделить работы, показывающие торможение проприоцептивной афферентации мышцами-антагонистами в зависимости от локомоторных и поструральных задач как ипсилатерально (Baudry, Епока 2009; Sato et al. 1999), так и контралатерально (Amiridis et al. 2015). Кроме того, высказывается предположение о супраспинальном контроле такого торможения (Lundbye-Jensen, Nielsen 2008).

Следует отметить, что и основные экспериментальные модели по изучению двигательных дисфункций и мышечно-скелетных болей, особенно на животных, часто основаны на моделировании афферентного контроля. Одной из них является модель иммобилизации суставов. Данная модель, как указывалось выше, позволяет экспериментально влиять на двигательный контроль посредством измененной афферентации. Например, в экспериментальной модели иммобилизации позвоночных сегментов крысы было показано изменение структуры синапсов и увеличение плотности их распределения в задних рогах спинного мозга (Bakkum et al. 2007). Также в этой модели у животных были обнаружены морфологические и биохимические изменения мотонейронального аппарата (He, Dishman 2010). Но и при создании двигательной гиперактивности у крыс выявляются пластические изменения мотонейронов в зависимости от их типов (Beaumont, Gardiner 2002), что может быть одной из причин нарушения естественных механизмов двигательного контроля при регулярной искусственно созданной физической активности у человека.

Известно, что болевой синдром в спине является достаточно частым симптомом у космонавтов во время космических полетов в отсутствии опорной афферентации (Pool-Goudzwaard et al. 2015; Sayson, Hargens 2008). Значительный вклад в изучение механизма двигательной дисфункции и роли в этом нейропластичности может внести модель антиортостатического вывешивания задних конечностей животного, позволяющая создать условия отсутствия опорной афферентации. На этой модели изменение мотонейронального аппарата было выявлено электрофизиологическими (Canu et al. 2001; Cormery et al. 2005) и морфологическими методами на спинальном (Ren et al. 2012) и супраспинальном (Trinel et al. 2013) уровнях. Таким образом, данная модель позволяет изучать влияние ключевого условия для всех наземных

животных — опорной афферентации на патогенез двигательных дисфункций.

Нам не удалось найти ни одной работы, стройно объясняющей этиопатогенез и механизмы двигательных дисфункций нетравматического генеза. Развивающиеся при этом адаптивные нейропластические процессы также остаются во многом неизученными. Как и в других научных областях, будущий прогресс в этой теме будет зависеть от выбора исследовательских подходов и адекватных экспериментальных моделей.

Заключение

Проведенный обзор литературы доказывает, что происходят системные функциональные и структурные изменения нейронального аппарата спинного и головного мозга при состояниях, связанных с ограничением подвижности, болью в спине и суставах. И если работы, касающиеся вовлеченности сенсорных систем, часто встречаются в литературе, то роль мотонейрона как ключевого звена в формировании соматической дисфункции и развития болевого синдрома в спине и/или суставах изучена в меньшей степени. Исходя из этого, актуальными являются экспериментальные исследования пластичности мотонейронного аппарата в этих условиях.

Использование *in vivo* моделей нарушений двигательной функции нетравматического генеза, таких как антиортостатическое вывешивание или иммобилизация суставов, позволит выявить влияние отдельных каналов афферентных систем на реорганизацию нейронного аппарата спинного мозга, возможные внутрисегментарные и межсегментарные рефлекторные механизмы, лежащие в основе формирования двигательной дисфункции. Это поможет разобраться в патофизиологических основах развития двигательной дисфункции с целью разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Вклад авторов

- а. Александр Анатольевич Попов — написание первичного манускрипта;
- б. Наталья Сергеевна Меркульева — написание и редактирование текста;
- с. Павел Евгеньевич Мусиенко — написание и редактирование текста.

Author contributions

- a. Aleksandr A. Popov—writing the primary manuscript;
- b. Nataliya S. Merkulyeva—writing and editing text;
- c. Pavel E. Musienko—writing and editing text.

Литература

- Кавалерский, Г. М., Силин, А. Л., Гаркавин, А. В. (2005) *Травматология и ортопедия*. М.: Академия, 624 с.
- Ланская, О. В., Андриянова, Е. Ю. (2014) *Функциональная пластичность спинальных двигательных центров на фоне компрессии пояснично-крестцовых нервных корешков*. М.: Инфра-М, 104 с.
- Левит, К., Захсе, Й., Янда, В. (1993) *Мануальная медицина*. М.: Медицина, 512 с.
- Попелянский, Я. Ю. (1974) *Вертеброгенные заболевания нервной системы: Руководство для врачей и студентов. Т. 1. Вертеброгенные синдромы поясничного остеохондроза*. Казань: Изд-во Казанского университета, 258 с.
- Сафронов, В. А. (2015) *Тоническая регуляция моторных реакций: в глубинах процессов функционирования мозга*. М.: URSS, 312 с.
- Сеченов, И. М. (2014) *Рефлексы головного мозга: попытка свести способ происхождения психических явлений на физиологические основы: с биографией И. М. Сеченова*. 7-е изд. М.: Ленанд, 123 с.
- Спирин, Н. Н., Киселев, Д. В. (2015) Проблема хронической боли в спине: Фасеточный синдром. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*, № 17, с. 1025–1030.
- Юмашев, Г. С., Фурман, М. Е. (1984) *Остеохондрозы позвоночника*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 382 с.
- Яхно, Н. Н., Кукушкин, М. А. (ред.). (2011) *Боль: практическое руководство для врачей*. М.: Изд-во РАМН, 512 с.
- Albert, H. B., Kjaer, P., Jensen, T. S. et al. (2008) Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Medical Hypotheses*, vol. 70, no. 2, pp. 361–368. <https://www.doi.org/10.1016/J.MEHY.2007.05.014>
- Amiridis, I. G., Mani, D., Almklass, A. et al. (2015) Modulation of motor unit activity in biceps brachii by neuromuscular electrical stimulation applied to the contralateral arm. *Journal of Applied Physiology*, vol. 118, no. 12, pp. 1544–1552. <https://www.doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00031.2015>
- Andersen, J. C. (2011) Is immediate imaging important in managing low back pain? *Journal of Athletic Training*, vol. 46, no. 1, pp. 99–102. <https://www.doi.org/10.4085/1062-6050-46.1.99>
- Bakkum, B. W., Henderson, C. N. R., Hong, S.-P., Cramer, G. D. (2007) Preliminary morphological evidence that vertebral hypomobility induces synaptic plasticity in the spinal cord. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 30, no. 5, pp. 336–342. <https://www.doi.org/10.1016/J.JMPT.2007.04.007>
- Banks, R. W. (2006) An allometric analysis of the number of muscle spindles in mammalian skeletal muscles. *Journal of Anatomy*, vol. 208, no. 6, pp. 753–768. <https://www.doi.org/10.1111/J.1469-7580.2006.00558.X>
- Baudry, S., Enoka, R. M. (2009) Influence of load type on presynaptic modulation of Ia afferent input onto two synergist muscles. *Experimental Brain Research*, vol. 199, no. 1, pp. 83–88. <https://www.doi.org/10.1007/S00221-009-1951-X>
- Beaumont, E., Gardiner, P. (2002) Effects of daily spontaneous running on the electrophysiological properties of hindlimb motoneurons in rats. *The Journal of Physiology*, vol. 540, no. 1, pp. 129–138. <https://www.doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2001.013084>
- Boal, R. W., Gillette, R. G. (2004) Central neuronal plasticity, low back pain and spinal manipulative therapy. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 27, no. 5, pp. 314–326. <https://www.doi.org/10.1016/J.JMPT.2004.04.005>
- Canu, M., Falempin, M., Orsal, D. (2001) Fictive motor activity in rat after 14 days of hindlimb unloading. *Experimental Brain Research*, vol. 139, no. 1, pp. 30–38. <https://www.doi.org/10.1007/S002210100734>
- Collins, A. T., Richardson, R. T., Higginson, J. S. (2014) Interlimb symmetry of dynamic knee joint stiffness and co-contraction is maintained in early stage knee osteoarthritis. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 24, no. 4, pp. 497–501. <https://www.doi.org/10.1016/J.JELEKIN.2014.03.010>
- Cormery, B., Beaumont, E., Csukly, K., Gardiner, P. (2005) Hindlimb unweighting for 2 weeks alters physiological properties of rat hindlimb motoneurons. *The Journal of Physiology*, vol. 568, no. 3, pp. 841–850. <https://www.doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2005.091835>
- Corniola, M.-V., Stienen, M. N., Joswig, H. et al. (2016) Correlation of pain, functional impairment, and health-related quality of life with radiological grading scales of lumbar degenerative disc disease. *Acta Neurochirurgica*, vol. 158, no. 3, pp. 499–505. <https://www.doi.org/10.1007/S00701-015-2700-5>

- Cubukcu, D., Sarsan, A., Alkan, H. (2012) Relationships between pain, function and radiographic findings in osteoarthritis of the knee: A cross-sectional study. *Arthritis*, vol. 2012, article 984060. <https://www.doi.org/10.1155/2012/984060>
- Dagenais, S., Caro, J., Haldeman, S. (2008) A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *The Spine Journal*, vol. 8, no. 1, pp. 8–20. <https://www.doi.org/10.1016/j.spinee.2007.10.005>
- Dal Maso, F., Longcamp, M., Cremoux, S., Amarantini, D. (2017) Effect of training status on beta-range corticomuscular coherence in agonist vs. antagonist muscles during isometric knee contractions. *Experimental Brain Research*, vol. 235, no. 10, pp. 3023–3031. <https://www.doi.org/10.1007/S00221-017-5035-Z>
- De Carvalho, D. E., Callaghan, J. P. (2015) Spine posture and discomfort during prolonged simulated driving with self-selected lumbar support prominence. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, vol. 57, no. 6, pp. 976–987. <https://www.doi.org/10.1177/0018720815584866>
- Degenhardt, B. F., Johnson, J. C., Gross, S. R. et al. (2014) Preliminary findings on the use of osteopathic manipulative treatment: Outcomes during the formation of the practice-based research network, DO-Touch.NET. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 114, no. 3, pp. 154–170. <https://www.doi.org/10.7556/jaoa.2014.033>
- Denslow, J. S., Korr, I. M., Krems, A. D. (1947) Quantitative studies of chronic facilitation in human motoneuron pools. *The American Journal of Physiology*, vol. 150, no. 2, pp. 229–238. <https://www.doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.150.2.229>
- Dishman, J. D., Cunningham, B. M., Burke, J. (2002) Comparison of tibial nerve H-reflex excitability after cervical and lumbar spine manipulation. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 25, no. 5, pp. 318–325. <https://www.doi.org/10.1067/mmt.2002.124420>
- Dorn, T. W., Schache, A. G., Pandy, M. G. (2012) Muscular strategy shift in human running: Dependence of running speed on hip and ankle muscle performance. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 215, no. 11, pp. 1944–1956. <https://www.doi.org/10.1242/jeb.064527>
- Eckhoff, D. G., Brown, A. W., Kilcoyne, R. F., Stamm, E. R. (1997) Knee version associated with anterior knee pain. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 339, pp. 152–155. <https://www.doi.org/10.1097/00003086-199706000-00020>
- Fazalbhoy, A., Macefield, V. G., Birznieks, I. (2013) Tonic muscle pain does not increase fusimotor drive to human leg muscles: Implications for chronic muscle pain. *Experimental Physiology*, vol. 98, no. 6, pp. 1125–1132. <https://www.doi.org/10.1113/expphysiol.2012.071670>
- Flavell, C. A., Gordon, S., Marshman, L. (2016) Classification characteristics of a chronic low back pain population using a combined McKenzie and patho-anatomical assessment. *Manual Therapy*, vol. 26, pp. 201–207. <https://www.doi.org/10.1016/j.math.2016.10.002>
- Fryer, G. (1999) Somatic dysfunction: Updating the concept. *Australian Journal of Osteopathy*, vol. 10, no. 2, pp. 14–19.
- Guo, T.-M., Liu, M., Zhang, Y.-G. et al. (2011) Association between Caspase-9 promoter region polymorphisms and discogenic low back pain. *Connective Tissue Research*, vol. 52, no. 2, pp. 133–138. <https://www.doi.org/10.3109/03008207.2010.487621>
- Halpin, S. F., Yeoman, L., Dundas, D. D. (1991) Radiographic examination of the lumbar spine in a community hospital: An audit of current practice. *British Medical Journal*, vol. 303, no. 6806, pp. 813–815. <https://www.doi.org/10.1136/bmj.303.6806.813>
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A. et al. (2018) What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*, vol. 391, no. 10137, pp. 2356–2367. [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- He, X., Dishman, V. (2010) Spinal motor neuronal degeneration after knee joint immobilization in the guinea pig. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 33, no. 5, pp. 328–337. <https://www.doi.org/10.1016/j.jmpt.2010.05.001>
- Ho, R. W. H. (2015) Imaging technology and somatic dysfunction theory. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 115, no. 5, pp. 288–292. <https://www.doi.org/10.7556/jaoa.2015.059>
- Howell, J. N., Cabell, K. S., Chila, A. G., Eland, D. C. (2006) Stretch reflex and Hoffmann reflex responses to osteopathic manipulative treatment in subjects with Achilles tendinitis. *Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 106, no. 9, pp. 537–545. PMID: 17079523.
- Johnson, K. A., Lee, A. H., Swanson, K. S. (2020) Nutrition and nutraceuticals in the changing management of osteoarthritis for dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 256, no. 12, pp. 1335–1341. <https://www.doi.org/10.2460/javma.256.12.1335>
- Kadefors, R., Forsman, M., Zoéga, B., Herberts, P. (1999) Recruitment of low threshold motor-units in the trapezius muscle in different static arm positions. *Ergonomics*, vol. 42, no. 2, pp. 359–375. <https://www.doi.org/10.1080/001401399185711>
- Klein, R., Bareis, A., Schneider, A., Linde, K. (2013) Strain-counterstrain to treat restrictions of the mobility of the cervical spine in patients with neck pain — a sham-controlled randomized trial. *Complementary Therapies in Medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.ctim.2012.11.003>
- Kokkorigiannis, T. (2008) Two enigmas in proprioception: Abundance and location of muscle spindles. *Brain Research Bulletin*, vol. 75, no. 5, pp. 495–496. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.10.001>

- Korr, I. M. (1975) Proprioceptors and somatic dysfunction. *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 74, no. 7, pp. 638–650. PMID: [124754](#).
- Korr, I. M., Wright, H. M., Chace, J. A. (1964) Cutaneous patterns of sympathetic activity in clinical abnormalities of the musculoskeletal system. *Acta Neurovegetativa*, vol. 25, no. 4, pp. 589–606. <https://www.doi.org/10.1007/BF01228446>
- Korr, I. M., Wright, H. M., Thomas, P. E. (1962) Effects of experimental myofascial insults on cutaneous patterns of sympathetic activity in man. *Acta Neurovegetativa*, vol. 23, no. 3, pp. 329–355. <https://www.doi.org/10.1007/BF01239851>
- Laine, C. M., Martinez-Valdes, E., Falla, D. et al. (2015) Motor neuron pools of synergistic thigh muscles share most of their synaptic input. *The Journal of Neuroscience*, vol. 35, no. 35, pp. 12207–12216. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0240-15.2015>
- Lascelles, B. D. X., Henry III, J. B., Brown, J. et al. (2010) Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Veterinary Surgery*, vol. 39, no. 5, pp. 535–544. <https://www.doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x>
- Lederman, E. (1997) *Fundamentals of manual therapy: Physiology, neurology, and psychology*. New York; London: Churchill Livingstone Publ., 232 p.
- Lewis, J., O’Sullivan, P. (2018) Is it time to reframe how we care for people with non-traumatic musculoskeletal pain? *British Journal of Sports Medicine*, vol. 52, no. 24, pp. 1543–1544. <https://www.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099198>
- Liem, T. (2016) A. T. Still’s osteopathic lesion theory and evidence-based models supporting the emerged concept of somatic dysfunction. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 116, no. 10, pp. 654–661. <https://www.doi.org/10.7556/jaoa.2016.129>
- Littlejohn, J. M. (2000) The principle of osteopathy. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 100, no. 3, pp. 191–200. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2000.100.3.191>
- Liu, X. G., Morton, C. R., Azkue, J. J. et al. (1998) Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A δ -fibres in the adult rat. *European Journal of Neuroscience*, vol. 10, no. 10, pp. 3069–3075. <https://www.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00310.x>
- Louw, A., Zimney, K., Puentedura, E. J., Diener, I. (2016) The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiotherapy Theory and Practice*, vol. 32, no. 5, pp. 332–355. <https://doi.org/10.1080/09593985.2016.1194646>
- Lu, X., Ashe, J. (2015) Dynamic reorganization of neural activity in motor cortex during new sequence production. *European Journal of Neuroscience*, vol. 42, no. 5, pp. 2172–2178. <https://www.doi.org/10.1111/ejn.12979>
- Lundbye-Jensen, J., Nielsen, J. B. (2008) Central nervous adaptations following 1 wk of wrist and hand immobilization. *Journal of Applied Physiology*, vol. 105, no. 1, pp. 139–151. <https://www.doi.org/10.1152/jappphysiol.00687.2007>
- MacDonald, G., Hargrave-Wilson, W. (1935) *The osteopathic lesion*. London: William Heinemann Medical Books Publ., 562 p.
- Massé-Alarie, H., Beaulieu, L.-D., Preuss, R., Schneider, C. (2017) The side of chronic low back pain matters: Evidence from the primary motor cortex excitability and the postural adjustments of multifidi muscles. *Experimental Brain Research*, vol. 235, no. 3, pp. 647–659. <https://www.doi.org/10.1007/s00221-016-4834-y>
- Mellor, R., Hodges, P. W. (2005) Motor unit synchronization is reduced in anterior knee pain. *The Journal of Pain*, vol. 6, no. 8, pp. 550–558. <https://www.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.03.006>
- Minerbi, A., Vulfsons, S. (2018) Challenging the Cinderella hypothesis: A new model for the role of the motor unit recruitment pattern in the pathogenesis of myofascial pain syndrome in postural muscles. *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 9, no. 3, article e0021. <https://www.doi.org/10.5041/RMMJ.10336>
- Miyagi, M., Millicamps, M., Danco, A. T. et al. (2014) ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine*, vol. 39, no. 17, pp. 1345–1354. <https://www.doi.org/10.1097/BRS.0000000000000334>
- Nganvongpanit, K., Soponteerakul, R., Kaewkumpai, P. et al. (2017) Osteoarthritis in two marine mammals and 22 land mammals: Learning from skeletal remains. *Journal of Anatomy*, vol. 231, no. 1, pp. 140–155. <https://www.doi.org/10.1111/joa.12620>
- Niazi, I. K., Türker, K. S., Flavel, S. et al. (2015) Changes in H-reflex and V-waves following spinal manipulation. *Experimental Brain Research*, vol. 233, no. 4, pp. 1165–1173. <https://www.doi.org/10.1007/s00221-014-4193-5>
- Orakifar, N., Kamali, F., Pirouzi, S., Jamshidi, F. (2012) Sacroiliac joint manipulation attenuates alpha-motoneuron activity in healthy women: A quasi-experimental study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 93, no. 1, pp. 56–61. <https://www.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.05.027>
- Parsons, J., Marcer, N. (2006) *Osteopathy: Models for diagnosis, treatment and practice*. 2nd ed. Edinburg; New York: Churchill Livingstone Publ., 341 p.
- Pelletier, R., Higgins, J., Bourbonnais, D. (2015) Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 16, article 25. <https://www.doi.org/10.1186/s12891-015-0480-y>

- Place, N., Duclay, J., Lepers, R., Martin, A. (2009) Unchanged H-reflex during a sustained isometric submaximal plantar flexion performed with an EMG biofeedback. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 19, no. 6, pp. e395–e402. <https://www.doi.org/10.1016/j.jelekin.2009.01.001>
- Pomykala, M., McElhinney, B., Beck, B. L., Carreiro, J. E. (2008) Patient perception of osteopathic manipulative treatment in a hospitalized setting: A survey-based study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 108, no. 11, pp. 665–668. PMID: [19011230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011230/).
- Pool-Goudzwaard, A. L., Belavý, D. L., Hides, J. A. et al. (2015) Low back pain in microgravity and bed rest studies. *Aerospace Medicine and Human Performance*, vol. 86, no. 6, pp. 541–547. <https://www.doi.org/10.3357/AMHP.4169.2015>
- Randić, M., Jiang, M. C., Cerne, R. (1993) Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 12, pp. 5228–5241. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-12-05228.1993>
- Ren, J.-C., Fan, X.-L., Song, X.-A. et al. (2012) Prolonged hindlimb unloading leads to changes in electrophysiological properties of L5 dorsal root ganglion neurons in rats after 14 days. *Muscle & Nerve*, vol. 45, no. 1, pp. 65–69. <https://www.doi.org/10.1002/mus.22234>
- Rothschild, B. M., Rothschild, C., Woods, R. J. (2001) Inflammatory arthritis in canids: Spondyloarthropathy. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, vol. 32, no. 1, pp. 58–64. [https://www.doi.org/10.1638/1042-7260\(2001\)032\[0058:IAICS\]2.0.CO;2](https://www.doi.org/10.1638/1042-7260(2001)032[0058:IAICS]2.0.CO;2)
- Sato, T., Tsuboi, T., Miyazaki, M., Sakamoto, K. (1999) Post-tetanic potentiation of reciprocal Ia inhibition in human lower limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 9, no. 1, pp. 59–66. [https://www.doi.org/10.1016/S1050-6411\(98\)00024-8](https://www.doi.org/10.1016/S1050-6411(98)00024-8)
- Sayson, J. V., Hargens, A. R. (2008) Pathophysiology of low back pain during exposure to microgravity. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, vol. 79, no. 4, pp. 365–373. <https://www.doi.org/10.3357/ASEM.1994.2008>
- Schabrun, S. M., Burns, E., Thapa, T., Hodges, P. (2018) The response of the primary motor cortex to neuromodulation is altered in chronic low back pain: A preliminary study. *Pain Medicine*, vol. 19, no. 6, pp. 1227–1236. <https://www.doi.org/10.1093/pm/pnx168>
- Schwenkreis, P., Pleger, B., Höffken, O. et al. (2001) Repetitive training of a synchronised movement induces short-term plastic changes in the human primary somatosensory cortex. *Neuroscience Letters*, vol. 312, no. 2, pp. 99–102. [https://www.doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02196-6](https://www.doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02196-6)
- Shin, G., D'Souza, C., Liu, Y.-H. (2009) Creep and fatigue development in the low back in static flexion. *Spine*, vol. 34, no. 17, pp. 1873–1878. <https://www.doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181aa6a55>
- Smith, L. J., Macefield, V. G., Birznieks, I., Burton, A. R. (2019) Effects of tonic muscle pain on fusimotor control of human muscle spindles during isometric ankle dorsiflexion. *Journal of Neurophysiology*, vol. 121, no. 4, pp. 1143–1149. <https://www.doi.org/10.1152/jn.00862.2018>
- Sparto, P. J., Parnianpour, M., Reinsel, T. E., Simon, S. (1997) The effect of fatigue on multijoint kinematics and load sharing during a repetitive lifting test. *Spine*, vol. 22, no. 22, pp. 2647–2654. <https://www.doi.org/10.1097/00007632-199711150-00013>
- Strutt, R., Shaw, Q., Leach, J. (2008) Patients' perceptions and satisfaction with treatment in a UK osteopathic training clinic. *Manual Therapy*, vol. 13, no. 5, pp. 456–467. <https://www.doi.org/10.1016/j.math.2007.05.013>
- Tajerian, M., Alvarado, S., Millegamps, M. et al. (2011) DNA methylation of SPARC and chronic low back pain. *Molecular Pain*, vol. 7, article 65. <https://www.doi.org/10.1186/1744-8069-7-65>
- Tajino, J., Ito, A., Nagai, M. et al. (2015) Discordance in recovery between altered locomotion and muscle atrophy induced by simulated microgravity in rats. *Journal of Motor Behavior*, vol. 47, no. 5, pp. 397–406. <https://www.doi.org/10.1080/00222895.2014.1003779>
- Tan, U. (1975a) Firing rate and size distribution of the hind limb extensor and flexor motoneuronal units. *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*, vol. 357, no. 1–2, pp. 101–112. <https://www.doi.org/10.1007/BF00584548>
- Tan, U. (1975b) Post-tetanic changes in the discharge pattern of the extensor alpha motoneurons. *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*, vol. 353, no. 1, pp. 43–57. <https://www.doi.org/10.1007/BF00584510>
- Tannor, A. Y. (2017) Lumbar spine X-Ray as a standard investigation for all low back pain in Ghana: Is it evidence based? *Ghana Medical Journal*, vol. 51, no. 1, pp. 24–29. <https://www.doi.org/10.4314/gmj.v51i1.5>
- Telles, S., Bhardwaj, A. K., Gupta, R. K. et al. (2016) A randomized controlled trial to assess pain and magnetic resonance imaging-based (MRI-based) structural spine changes in low back pain patients after yoga practice. *Medical Science Monitor*, vol. 22, pp. 3228–3247. <https://www.doi.org/10.12659/msm.896599>
- Todd, A. J. (2015) Plasticity of inhibition in the spinal cord. In: H.-G. Schaible (ed.). *Pain control*. Berlin; Heidelberg: Springer, pp. 171–190. (Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 227). https://www.doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2_9
- Tonosu, J., Inanami, H., Oka, H. et al. (2016) Diagnosing discogenic low back pain associated with degenerative disc disease using a medical interview. *PLoS One*, vol. 11, no. 11, article e0166031. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0166031>

- Trinel, D., Picquet, F., Bastide, B., Canu, M.-H. (2013) Dendritic spine remodeling induced by hindlimb unloading in adult rat sensorimotor cortex. *Behavioural Brain Research*, vol. 249, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.015>
- Tsao, H., Galea, M. P., Hodges, P. W. (2010) Driving plasticity in the motor cortex in recurrent low back pain. *European Journal of Pain*, vol. 14, no. 8, pp. 832–839. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.01.001>
- Van Buskirk, R. L. (1990) Nociceptive reflexes and the somatic dysfunction: A model. *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 90, no. 9, pp. 792–794,797–809. PMID: 2211195.
- Vasseljen, O. Jr., Westgaard, R. H. (1996) Can stress-related shoulder and neck pain develop independently of muscle activity? *Pain*, vol. 64, no. 2, pp. 221–230. [https://www.doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00103-4](https://www.doi.org/10.1016/0304-3959(95)00103-4)
- Vult von Steyern, F., Lømo, T. (2005) Postnatal appearance of 5-HT_{2A} receptors on fast flexor and slow extensor rat motor neurons. *Neuroscience*, vol. 136, no. 1, pp. 87–93. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.07.059>
- Westerga, J., Gramsbergen, A. (1993) The effect of early movement restriction: An EMG study in the rat. *Behavioural Brain Research*, vol. 59, no. 1–2, pp. 205–209. [https://www.doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90167-o](https://www.doi.org/10.1016/0166-4328(93)90167-o)
- Wilson, J. M., Thompson, C. K., Miller, L. C., Heckman, C. J. (2015) Intrinsic excitability of human motoneurons in biceps brachii versus triceps brachii. *Journal of Neurophysiology*, vol. 113, no. 10, pp. 3692–3699. <https://www.doi.org/10.1152/jn.00960.2014>
- Yin, P., Lv, H., Zhang, L. et al. (2015) Semaphorin 3A: A potential target for low back pain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 7, article 216. <https://www.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00216>
- Young, W. (2015) Electrical stimulation and motor recovery. *Cell Transplantation*, vol. 24, no. 3, pp. 429–446. <https://www.doi.org/10.3727/096368915X686904>
- Zheng, G., Hong, S., Hayes, J. M., Wiley, J. W. (2015) Chronic stress and peripheral pain: Evidence for distinct, region-specific changes in visceral and somatosensory pain regulatory pathways. *Experimental Neurology*, vol. 273, pp. 301–311. <https://www.doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.09.013>

References

- Albert, H. B., Kjaer, P., Jensen, T. S. et al. (2008) Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Medical Hypotheses*, vol. 70, no. 2, pp. 361–368. <https://www.doi.org/10.1016/J.MEHY.2007.05.014> (In English)
- Amiridis, I. G., Mani, D., Almklass, A. et al. (2015) Modulation of motor unit activity in biceps brachii by neuromuscular electrical stimulation applied to the contralateral arm. *Journal of Applied Physiology*, vol. 118, no. 12, pp. 1544–1552. <https://www.doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00031.2015> (In English)
- Andersen, J. C. (2011) Is immediate imaging important in managing low back pain? *Journal of Athletic Training*, vol. 46, no. 1, pp. 99–102. <https://www.doi.org/10.4085/1062-6050-46.1.99> (In English)
- Bakkum, B. W., Henderson, C. N. R., Hong, S.-P., Cramer, G. D. (2007) Preliminary morphological evidence that vertebral hypomobility induces synaptic plasticity in the spinal cord. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 30, no. 5, pp. 336–342. <https://www.doi.org/10.1016/J.JMPT.2007.04.007> (In English)
- Banks, R. W. (2006) An allometric analysis of the number of muscle spindles in mammalian skeletal muscles. *Journal of Anatomy*, vol. 208, no. 6, pp. 753–768. <https://www.doi.org/10.1111/J.1469-7580.2006.00558.X> (In English)
- Baudry, S., Enoka, R. M. (2009) Influence of load type on presynaptic modulation of Ia afferent input onto two synergist muscles. *Experimental Brain Research*, vol. 199, no. 1, pp. 83–88. <https://www.doi.org/10.1007/S00221-009-1951-X> (In English)
- Beaumont, E., Gardiner, P. (2002) Effects of daily spontaneous running on the electrophysiological properties of hindlimb motoneurons in rats. *The Journal of Physiology*, vol. 540, no. 1, pp. 129–138. <https://www.doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2001.013084> (In English)
- Boal, R. W., Gillette, R. G. (2004) Central neuronal plasticity, low back pain and spinal manipulative therapy. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 27, no. 5, pp. 314–326. <https://www.doi.org/10.1016/J.JMPT.2004.04.005> (In English)
- Canu, M., Falempin, M., Orsal, D. (2001) Fictive motor activity in rat after 14 days of hindlimb unloading. *Experimental Brain Research*, vol. 139, no. 1, pp. 30–38. <https://www.doi.org/10.1007/S002210100734> (In English)
- Collins, A. T., Richardson, R. T., Higginson, J. S. (2014) Interlimb symmetry of dynamic knee joint stiffness and co-contraction is maintained in early stage knee osteoarthritis. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 24, no. 4, pp. 497–501. <https://www.doi.org/10.1016/J.JELEKIN.2014.03.010> (In English)
- Cormery, B., Beaumont, E., Csukly, K., Gardiner, P. (2005) Hindlimb unweighting for 2 weeks alters physiological properties of rat hindlimb motoneurons. *The Journal of Physiology*, vol. 568, no. 3, pp. 841–850. <https://www.doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2005.091835> (In English)
- Corniola, M.-V., Stienen, M. N., Joswig, H. et al. (2016) Correlation of pain, functional impairment, and health-related quality of life with radiological grading scales of lumbar degenerative disc disease. *Acta Neurochirurgica*, vol. 158, no. 3, pp. 499–505. <https://www.doi.org/10.1007/S00701-015-2700-5> (In English)
- Cubukcu, D., Sarsan, A., Alkan, H. (2012) Relationships between pain, function and radiographic findings in osteoarthritis of the knee: A cross-sectional study. *Arthritis*, vol. 2012, article 984060. <https://www.doi.org/10.1155/2012/984060> (In English)

- Dagenais, S., Caro, J., Haldeman, S. (2008) A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *The Spine Journal*, vol. 8, no. 1, pp. 8–20. <https://www.doi.org/10.1016/j.spinee.2007.10.005> (In English)
- Dal Maso, F., Longcamp, M., Cremoux, S., Amarantini, D. (2017) Effect of training status on beta-range corticomuscular coherence in agonist vs. antagonist muscles during isometric knee contractions. *Experimental Brain Research*, vol. 235, no. 10, pp. 3023–3031. <https://www.doi.org/10.1007/S00221-017-5035-Z> (In English)
- De Carvalho, D. E., Callaghan, J. P. (2015) Spine posture and discomfort during prolonged simulated driving with self-selected lumbar support prominence. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, vol. 57, no. 6, pp. 976–987. <https://www.doi.org/10.1177/0018720815584866> (In English)
- Degenhardt, B. E., Johnson, J. C., Gross, S. R. et al. (2014) Preliminary findings on the use of osteopathic manipulative treatment: Outcomes during the formation of the practice-based research network, DO-Touch.NET. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 114, no. 3, pp. 154–170. <https://www.doi.org/10.7556/jaoa.2014.033> (In English)
- Denslow, J. S., Korr, I. M., Krems, A. D. (1947) Quantitative studies of chronic facilitation in human motoneuron pools. *The American Journal of Physiology*, vol. 150, no. 2, pp. 229–238. <https://www.doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.150.2.229> (In English)
- Dishman, J. D., Cunningham, B. M., Burke, J. (2002) Comparison of tibial nerve H-reflex excitability after cervical and lumbar spine manipulation. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 25, no. 5, pp. 318–325. <https://www.doi.org/10.1067/mmt.2002.124420> (In English)
- Dorn, T. W., Schache, A. G., Pandy, M. G. (2012) Muscular strategy shift in human running: Dependence of running speed on hip and ankle muscle performance. *The Journal of Experimental Biology*, vol. 215, no. 11, pp. 1944–1956. <https://www.doi.org/10.1242/jeb.064527> (In English)
- Eckhoff, D. G., Brown, A. W., Kilcoyne, R. F., Stamm, E. R. (1997) Knee version associated with anterior knee pain. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 339, pp. 152–155. <https://www.doi.org/10.1097/00003086-199706000-00020> (In English)
- Fazalbhoy, A., Macefield, V. G., Birznieks, I. (2013) Tonic muscle pain does not increase fusimotor drive to human leg muscles: Implications for chronic muscle pain. *Experimental Physiology*, vol. 98, no. 6, pp. 1125–1132. <https://www.doi.org/10.1113/expphysiol.2012.071670> (In English)
- Flavell, C. A., Gordon, S., Marshman, L. (2016) Classification characteristics of a chronic low back pain population using a combined McKenzie and patho-anatomical assessment. *Manual Therapy*, vol. 26, pp. 201–207. <https://www.doi.org/10.1016/j.math.2016.10.002> (In English)
- Fryer, G. (1999) Somatic dysfunction: Updating the concept. *Australian Journal of Osteopathy*, vol. 10, no. 2, pp. 14–19. (In English)
- Guo, T.-M., Liu, M., Zhang, Y.-G. et al. (2011) Association between Caspase-9 promoter region polymorphisms and discogenic low back pain. *Connective Tissue Research*, vol. 52, no. 2, pp. 133–138. <https://www.doi.org/10.3109/03008207.2010.487621> (In English)
- Halpin, S. F., Yeoman, L., Dundas, D. D. (1991) Radiographic examination of the lumbar spine in a community hospital: An audit of current practice. *British Medical Journal*, vol. 303, no. 6806, pp. 813–815. <https://www.doi.org/10.1136/bmj.303.6806.813> (In English)
- Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A. et al. (2018) What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet*, vol. 391, no. 10137, pp. 2356–2367. [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X) (In English)
- He, X., Dishman, V. (2010) Spinal motor neuronal degeneration after knee joint immobilization in the guinea pig. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, vol. 33, no. 5, pp. 328–337. <https://www.doi.org/10.1016/j.jmpt.2010.05.001> (In English)
- Ho, R. W. H. (2015) Imaging technology and somatic dysfunction theory. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 115, no. 5, pp. 288–292. <https://www.doi.org/10.7556/jaoa.2015.059> (In English)
- Howell, J. N., Cabell, K. S., Chila, A. G., Eland, D. C. (2006) Stretch reflex and Hoffmann reflex responses to osteopathic manipulative treatment in subjects with Achilles tendinitis. *Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 106, no. 9, pp. 537–545. PMID: 17079523. (In English)
- Johnson, K. A., Lee, A. H., Swanson, K. S. (2020) Nutrition and nutraceuticals in the changing management of osteoarthritis for dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 256, no. 12, pp. 1335–1341. <https://www.doi.org/10.2460/javma.256.12.1335> (In English)
- Kadefors, R., Forsman, M., Zoéga, B., Herberts, P. (1999) Recruitment of low threshold motor-units in the trapezius muscle in different static arm positions. *Ergonomics*, vol. 42, no. 2, pp. 359–375. <https://www.doi.org/10.1080/001401399185711> (In English)
- Kavalerskij, G. M., Silin, L. L., Garkavin, A. V. (2005) *Травматология и ортопедия [Traumatology and orthopedic]*. Moscow: Academia Publ., 624 p. (In Russian)
- Klein, R., Bareis, A., Schneider, A., Linde, K. (2013) Strain-counterstrain to treat restrictions of the mobility of the cervical spine in patients with neck pain — a sham-controlled randomized trial. *Complementary Therapies in Medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.ctim.2012.11.003> (In English)

- Kokkorogiannis, T. (2008) Two enigmas in proprioception: Abundance and location of muscle spindles. *Brain Research Bulletin*, vol. 75, no. 5, pp. 495–496. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.10.001> (In English)
- Korr, I. M. (1975) Proprioceptors and somatic dysfunction. *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 74, no. 7, pp. 638–650. PMID: 124754. (In English)
- Korr, I. M., Wright, H. M., Chase, J. A. (1964) Cutaneous patterns of sympathetic activity in clinical abnormalities of the musculoskeletal system. *Acta Neurovegetativa*, vol. 25, no. 4, pp. 589–606. <https://www.doi.org/10.1007/BF01228446> (In English)
- Korr, I. M., Wright, H. M., Thomas, P. E. (1962) Effects of experimental myofascial insults on cutaneous patterns of sympathetic activity in man. *Acta Neurovegetativa*, vol. 23, no. 3, pp. 329–355. <https://www.doi.org/10.1007/BF01239851> (In English)
- Laine, C. M., Martinez-Valdes, E., Falla, D. et al. (2015) Motor neuron pools of synergistic thigh muscles share most of their synaptic input. *The Journal of Neuroscience*, vol. 35, no. 35, pp. 12207–12216. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0240-15.2015> (In English)
- Lanskaya, O. V., Andriyanova, E. Yu. (2014) *Funktsional'naya plastichnost' spinal'nykh dvigatel'nykh tsentrov na fone kompressii poyasnichno-krestcovykh nervnykh koreshkov [Functional plasticity of the spinal motor centers against the background of compression of the lumbosacral nerve roots]*. Moscow: Infra-M Publ., 104 p. (In Russian)
- Lascelles, B. D. X., Henry III, J. B., Brown, J. et al. (2010) Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Veterinary Surgery*, vol. 39, no. 5, pp. 535–544. <https://www.doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x> (In English)
- Lederman, E. (1997) *Fundamentals of manual therapy: Physiology, neurology, and psychology*. New York; London: Churchill Livingstone Publ., 232 p. (In English)
- Levit, K., Zakhse, Y., Yanda, V. (1993) *Manual'naya meditsina [Manipulative therapy. Musculoskeletal medicine]*. Moscow: Meditsina Publ., 512 p. (In Russian)
- Lewis, J., O'Sullivan, P. (2018) Is it time to reframe how we care for people with non-traumatic musculoskeletal pain? *British Journal of Sports Medicine*, vol. 52, no. 24, pp. 1543–1544. <https://www.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099198> (In English)
- Liem, T. (2016) A. T. Still's osteopathic lesion theory and evidence-based models supporting the emerged concept of somatic dysfunction. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 116, no. 10, pp. 654–661. <https://www.doi.org/10.7556/jaoa.2016.129> (In English)
- Littlejohn, J. M. (2000) The principle of osteopathy. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 100, no. 3, pp. 191–200. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2000.100.3.191> (In English)
- Liu, X. G., Morton, C. R., Azkue, J. J. et al. (1998) Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A δ -fibres in the adult rat. *European Journal of Neuroscience*, vol. 10, no. 10, pp. 3069–3075. <https://www.doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00310.x> (In English)
- Louw, A., Zimney, K., Puenteadura, E. J., Diener, I. (2016) The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiotherapy Theory and Practice*, vol. 32, no. 5, pp. 332–355. <https://doi.org/10.1080/09593985.2016.1194646> (In English)
- Lu, X., Ashe, J. (2015) Dynamic reorganization of neural activity in motor cortex during new sequence production. *European Journal of Neuroscience*, vol. 42, no. 5, pp. 2172–2178. <https://www.doi.org/10.1111/ejn.12979> (In English)
- Lundbye-Jensen, J., Nielsen, J. B. (2008) Central nervous adaptations following 1 wk of wrist and hand immobilization. *Journal of Applied Physiology*, vol. 105, no. 1, pp. 139–151. <https://www.doi.org/10.1152/jappphysiol.00687.2007> (In English)
- MacDonald, G., Hargrave-Wilson, W. (1935) *The osteopathic lesion*. London: William Heinemann Medical Books Publ., 562 p. (In English)
- Massé-Alarie, H., Beaulieu, L.-D., Preuss, R., Schneider, C. (2017) The side of chronic low back pain matters: Evidence from the primary motor cortex excitability and the postural adjustments of multifidi muscles. *Experimental Brain Research*, vol. 235, no. 3, pp. 647–659. <https://www.doi.org/10.1007/s00221-016-4834-y> (In English)
- Mellor, R., Hodges, P. W. (2005) Motor unit synchronization is reduced in anterior knee pain. *The Journal of Pain*, vol. 6, no. 8, pp. 550–558. <https://www.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.03.006> (In English)
- Minerbi, A., Vulfsons, S. (2018) Challenging the Cinderella hypothesis: A new model for the role of the motor unit recruitment pattern in the pathogenesis of myofascial pain syndrome in postural muscles. *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 9, no. 3, article e0021. <https://www.doi.org/10.5041/RMMJ.10336> (In English)
- Miyagi, M., Millecamps, M., Danco, A. T. et al. (2014) ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine*, vol. 39, no. 17, pp. 1345–1354. <https://www.doi.org/10.1097/BRS.0000000000000334> (In English)
- Nganvongpanit, K., Soponteerakul, R., Kaewkumpai, P. et al. (2017) Osteoarthritis in two marine mammals and 22 land mammals: Learning from skeletal remains. *Journal of Anatomy*, vol. 231, no. 1, pp. 140–155. <https://www.doi.org/10.1111/joa.12620> (In English)

- Niazi, I. K., Türker, K. S., Flavel, S. et al. (2015) Changes in H-reflex and V-waves following spinal manipulation. *Experimental Brain Research*, vol. 233, no. 4, pp. 1165–1173. <https://www.doi.org/10.1007/s00221-014-4193-5> (In English)
- Orakifar, N., Kamali, F., Pirouzi, S., Jamshidi, F. (2012) Sacroiliac joint manipulation attenuates alpha-motoneuron activity in healthy women: A quasi-experimental study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 93, no. 1, pp. 56–61. <https://www.doi.org/10.1016/j.apmr.2011.05.027> (In English)
- Parsons, J., Marcer, N. (2006) *Osteopathy: Models for diagnosis, treatment and practice*. 2nd ed. Edinburg; New York: Churchill Livingstone Publ., 341 p. (In English)
- Pelletier, R., Higgins, J., Bourbonnais, D. (2015) Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 16, article 25. <https://www.doi.org/10.1186/s12891-015-0480-y> (In English)
- Place, N., Duclay, J., Lepers, R., Martin, A. (2009) Unchanged H-reflex during a sustained isometric submaximal plantar flexion performed with an EMG biofeedback. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 19, no. 6, pp. e395–e402. <https://www.doi.org/10.1016/j.jelekin.2009.01.001> (In English)
- Pomykala, M., McElhinney, B., Beck, B. L., Carreiro, J. E. (2008) Patient perception of osteopathic manipulative treatment in a hospitalized setting: A survey-based study. *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 108, no. 11, pp. 665–668. PMID: 19011230. (In English)
- Pool-Goudzwaard, A. L., Belavý, D. L., Hides, J. A. et al. (2015) Low back pain in microgravity and bed rest studies. *Aerospace Medicine and Human Performance*, vol. 86, no. 6, pp. 541–547. <https://www.doi.org/10.3357/AMHP.4169.2015> (In English)
- Popelyanskij, Ya. Yu. (1974) *Vertebrogennye zabolovaniya nervnoj sistemy: Rukovodstvo dlya vrachej i studentov. T. 1. Vertebrogennye sindromy poyasnichnogo osteokhondroza [Vertebral diseases of the nervous system: A guide for physicians and students. Vol. 1. Vertebrogenic syndromes of lumbar osteochondrosis]*. Kazan: Kazan University Publ., 258 p. (In Russian)
- Randić, M., Jiang, M. C., Cerne, R. (1993) Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, vol. 13, no. 12, pp. 5228–5241. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-12-05228.1993> (In English)
- Ren, J.-C., Fan, X.-L., Song, X.-A. et al. (2012) Prolonged hindlimb unloading leads to changes in electrophysiological properties of L5 dorsal root ganglion neurons in rats after 14 days. *Muscle & Nerve*, vol. 45, no. 1, pp. 65–69. <https://www.doi.org/10.1002/mus.22234> (In English)
- Rothschild, B. M., Rothschild, C., Woods, R. J. (2001) Inflammatory arthritis in canids: Spondyloarthropathy. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, vol. 32, no. 1, pp. 58–64. [https://www.doi.org/10.1638/1042-7260\(2001\)032\[0058:IAICS\]2.0.CO;2](https://www.doi.org/10.1638/1042-7260(2001)032[0058:IAICS]2.0.CO;2) (In English)
- Safronov, V. A. *Tonicheskaya regulyatsiya motornykh reaksij: v glubinakh protsessov funkcionirovaniya mozga [Tonic regulation of motor reactions: In the depths of the processes of brain functioning]*. Moscow: URSS Publ., 312 p. (In Russian)
- Sato, T., Tsuboi, T., Miyazaki, M., Sakamoto, K. (1999) Post-tetanic potentiation of reciprocal Ia inhibition in human lower limb. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, vol. 9, no. 1, pp. 59–66. [https://www.doi.org/10.1016/s1050-6411\(98\)00024-8](https://www.doi.org/10.1016/s1050-6411(98)00024-8) (In English)
- Sayson, J. V., Hargens, A. R. (2008) Pathophysiology of low back pain during exposure to microgravity. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, vol. 79, no. 4, pp. 365–373. <https://www.doi.org/10.3357/asem.1994.2008> (In English)
- Schabrun, S. M., Burns, E., Thapa, T., Hodges, P. (2018) The response of the primary motor cortex to neuromodulation is altered in chronic low back pain: A preliminary study. *Pain Medicine*, vol. 19, no. 6, pp. 1227–1236. <https://www.doi.org/10.1093/pm/pnx168> (In English)
- Schwenkreis, P., Pleger, B., Höffken, O. et al. (2001) Repetitive training of a synchronised movement induces short-term plastic changes in the human primary somatosensory cortex. *Neuroscience Letters*, vol. 312, no. 2, pp. 99–102. [https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02196-6](https://www.doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02196-6) (In English)
- Sechenov, I. M. (2014) *Refleksy golovnogo mozga: popytka svesti sposob proiskhozhdeniya psikhicheskikh yavlenij na fiziologicheskie osnovy: s biografiej I. M. Sechenova [Brain reflexes: An attempt to reduce the method of origin of mental phenomena to physiological foundations: With the biography of I. M. Sechenov]*. 7th ed. Moscow: Lenand Publ., 123 p. (In Russian)
- Shin, G., D'Souza, C., Liu, Y.-H. (2009) Creep and fatigue development in the low back in static flexion. *Spine*, vol. 34, no. 17, pp. 1873–1878. <https://www.doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181aa6a55> (In English)
- Smith, L. J., Macefield, V. G., Birznieks, I., Burton, A. R. (2019) Effects of tonic muscle pain on fusimotor control of human muscle spindles during isometric ankle dorsiflexion. *Journal of Neurophysiology*, vol. 121, no. 4, pp. 1143–1149. <https://www.doi.org/10.1152/jn.00862.2018> (In English)
- Sparto, P. J., Parnianpour, M., Reinsel, T. E., Simon, S. (1997) The effect of fatigue on multijoint kinematics and load sharing during a repetitive lifting test. *Spine*, vol. 22, no. 22, pp. 2647–2654. <https://www.doi.org/10.1097/00007632-199711150-00013> (In English)

- Spirin, N. N., Kiselev, D. V. (2015) Problema khronicheskoy boli v spine: Fasetochnyj sindrom [Chronic back pain problem: Facet syndrome]. *Russkij meditsinskij zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*, no. 17, pp. 1025–1030. (In Russian)
- Strutt, R., Shaw, Q., Leach, J. (2008) Patients' perceptions and satisfaction with treatment in a UK osteopathic training clinic. *Manual Therapy*, vol. 13, no. 5, pp. 456–467. <https://www.doi.org/10.1016/j.math.2007.05.013> (In English)
- Tajerian, M., Alvarado, S., Millecamps, M. et al. (2011) DNA methylation of SPARC and chronic low back pain. *Molecular Pain*, vol. 7, article 65. <https://www.doi.org/10.1186/1744-8069-7-65> (In English)
- Tajino, J., Ito, A., Nagai, M. et al. (2015) Discordance in recovery between altered locomotion and muscle atrophy induced by simulated microgravity in rats. *Journal of Motor Behavior*, vol. 47, no. 5, pp. 397–406. <https://www.doi.org/10.1080/00222895.2014.1003779> (In English)
- Tan, U. (1975a) Firing rate and size distribution of the hind limb extensor and flexor motoneuronal units. *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*, vol. 357, no. 1–2, pp. 101–112. <https://www.doi.org/10.1007/BF00584548> (In English)
- Tan, U. (1975b) Post-tetanic changes in the discharge pattern of the extensor alpha motoneurons. *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*, vol. 353, no. 1, pp. 43–57. <https://www.doi.org/10.1007/BF00584510> (In English)
- Tannor, A. Y. (2017) Lumbar spine X-Ray as a standard investigation for all low back pain in Ghana: Is it evidence based? *Ghana Medical Journal*, vol. 51, no. 1, pp. 24–29. <https://www.doi.org/10.4314/gmj.v51i1.5> (In English)
- Telles, S., Bhardwaj, A. K., Gupta, R. K. et al. (2016) A randomized controlled trial to assess pain and magnetic resonance imaging-based (MRI-based) structural spine changes in low back pain patients after yoga practice. *Medical Science Monitor*, vol. 22, pp. 3228–3247. <https://www.doi.org/10.12659/msm.896599> (In English)
- Todd, A. J. (2015) Plasticity of inhibition in the spinal cord. In: H.-G. Schaible (ed.). *Pain control*. Berlin; Heidelberg: Springer, pp. 171–190. (Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 227). https://www.doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2_9 (In English)
- Tonosu, J., Inanami, H., Oka, H. et al. (2016) Diagnosing discogenic low back pain associated with degenerative disc disease using a medical interview. *PLoS One*, vol. 11, no. 11, article e0166031. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0166031> (In English)
- Trinel, D., Picquet, F., Bastide, B., Canu, M.-H. (2013) Dendritic spine remodeling induced by hindlimb unloading in adult rat sensorimotor cortex. *Behavioural Brain Research*, vol. 249, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.015> (In English)
- Tsao, H., Galea, M. P., Hodges, P. W. (2010) Driving plasticity in the motor cortex in recurrent low back pain. *European Journal of Pain*, vol. 14, no. 8, pp. 832–839. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.01.001> (In English)
- Van Buskirk, R. L. (1990) Nociceptive reflexes and the somatic dysfunction: A model. *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 90, no. 9, pp. 792–794, 797–809. PMID: 2211195. (In English)
- Vasseljen, O. Jr., Westgaard, R. H. (1996) Can stress-related shoulder and neck pain develop independently of muscle activity? *Pain*, vol. 64, no. 2, pp. 221–230. [https://www.doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00103-4](https://www.doi.org/10.1016/0304-3959(95)00103-4) (In English)
- Vult von Steyern, E., Lømo, T. (2005) Postnatal appearance of 5-HT_{2A} receptors on fast flexor and slow extensor rat motor neurons. *Neuroscience*, vol. 136, no. 1, pp. 87–93. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.07.059> (In English)
- Westerga, J., Gramsbergen, A. (1993) The effect of early movement restriction: An EMG study in the rat. *Behavioural Brain Research*, vol. 59, no. 1–2, pp. 205–209. [https://www.doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90167-o](https://www.doi.org/10.1016/0166-4328(93)90167-o) (In English)
- Wilson, J. M., Thompson, C. K., Miller, L. C., Heckman, C. J. (2015) Intrinsic excitability of human motoneurons in biceps brachii versus triceps brachii. *Journal of Neurophysiology*, vol. 113, no. 10, pp. 3692–3699. <https://www.doi.org/10.1152/jn.00960.2014> (In English)
- Yakhno, N. N., Kukushkin, M. L. (eds.). (2011) *Bol': prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej [Pain: A practical guide for doctors]*. Moscow: Russian Academy of Medical Sciences Publ., 512 p. (In Russian)
- Yin, P., Lv, H., Zhang, L. et al. (2015) Semaphorin 3A: A potential target for low back pain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 7, article 216. <https://www.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00216> (In English)
- Young, W. (2015) Electrical stimulation and motor recovery. *Cell Transplantation*, vol. 24, no. 3, pp. 429–446. <https://www.doi.org/10.3727/096368915X686904> (In English)
- Yumashev, G. S., Furman, M. E. (1984) *Osteokhondrozy pozvonochnika [Osteochondrosis of the spine]*. 2nd ed., rev. Moscow: Meditsina Publ., 382 p. (In Russian)
- Zheng, G., Hong, S., Hayes, J. M., Wiley, J. W. (2015) Chronic stress and peripheral pain: Evidence for distinct, region-specific changes in visceral and somatosensory pain regulatory pathways. *Experimental Neurology*, vol. 273, pp. 301–311. <https://www.doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.09.013> (In English)



УДК: 57.05+612.43+613.735

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-279-296>

Роль гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы человека в адаптации к физическим нагрузкам

С. Е. Жуйкова^{✉1}

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

Сведения об авторе

Светлана Евгеньевна Жуйкова,
SPIN-код: 6982-1601,
Scopus AuthorID: 6602912010,
ORCID: 0000-0002-6095-0214,
e-mail: zhuikovase@infran.ru

Для цитирования:

Жуйкова, С. Е.
(2021) Роль гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы человека в адаптации к физическим нагрузкам. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 279–296.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-279-296>

Получена 27 июня 2021; прошла рецензирование 17 августа 2021; принята 22 августа 2021.

Финансирование: Работа не имела финансовой поддержки.

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

Аннотация. Регулярная физическая нагрузка, особенно связанная с развитием аэробных способностей, способствует укреплению физического и психического здоровья человека. Повышение уровня тренированности снижает риск общей смертности как здоровых людей, так и людей с хроническими заболеваниями. Физические упражнения сопровождаются активацией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС), степень которой зависит в первую очередь от интенсивности и длительности нагрузки. Глюкокортикоиды надпочечников, гормоны конечного звена ГТАКС и их синтетические аналоги могут оказывать положительное влияние на физическую форму человека. Они способствуют адаптации углеводного и жирового обмена к энергетическим потребностям организма во время выполнения физических упражнений; оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, защищая работающие мышцы от повреждений. Адаптация к регулярным физическим нагрузкам изменяет реактивность ГТАКС чаще всего в сторону уменьшения ее восприимчивости к отрицательной обратной связи. Она также сопровождается изменениями чувствительности тканей к глюкокортикоидам, что может быть связано с появлением вариаций в количестве и чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. В обзоре рассматриваются факторы, влияющие на реакцию ГТАКС в ответ на однократные и регулярные физические упражнения, обсуждается ее роль в адаптации человека к физическим нагрузкам. Подчеркивается большое влияние на уровень реактивности ГТАКС во время упражнений индивидуальных особенностей человека.

Ключевые слова: физические упражнения, здоровые добровольцы, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, глюкокортикоиды, рецепторы глюкокортикоидных гормонов.

The role of the human hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in adaptation to physical exercise

S. E. Zhuikova✉¹

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

Author

Svetlana E. Zhuikova,
SPIN: 6982-1601,
Scopus AuthorID: 6602912010,
ORCID: 0000-0002-6095-0214,
e-mail: zhuikovase@infran.ru

For citation:

Zhuikova, S. E.
(2021) The role of the human hypothalamus-pituitary-adrenocortical system in adaptation to physical exercise. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 279–296. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-279-296>

Received 27 June 2021;
reviewed 17 August 2021;
accepted 22 August 2021.

Funding: This study had no financial support.

Copyright: © S. E. Zhuikova (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. Regular physical activity, especially associated with the development of aerobic abilities, helps to improve the physical and mental health of a person. Increasing the level of fitness reduces the risk of overall mortality for both healthy people and people with chronic diseases. Exercise is accompanied by activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (HPA). The degree of its activation depends primarily on the intensity and duration of the load. Glucocorticoids of the adrenal glands which are hormones of the final link of the HPA, and their synthetic analogs can have a positive effect on the physical form of people. They adapt carbohydrate and fat metabolism to the energy needs of the body during exercise; have anti-inflammatory and immunosuppressive effects, protecting working muscles from damage. Adaptation to regular physical activity changes the reactivity of HPA most often in the direction of decreasing its susceptibility to negative feedback. It is also accompanied by changes in the sensitivity of tissues to glucocorticoids, which may be associated with the appearance of variations in the number and sensitivity of glucocorticoid receptors. The review describes the factors influencing the reaction of the HPA system in response to acute and chronic exercise, discusses the role of this system in adaptation of a person to physical activity. The great influence of individual characteristics of a person on the level of HPA reactivity during exercise is emphasized.

Keywords: physical exercise, healthy volunteers, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, glucocorticoids, glucocorticoid receptors.

Введение

Длительное введение человеку глюкокортикоидов в качестве противовоспалительных и иммунодепрессивных средств вызывает такие негативные эффекты, как повреждение желудочно-кишечного тракта, остеопороз, гипертония, атипичное ожирение (с отложением жира в области лица и шеи), снижение мышечной массы, а также развитие надпочечниковой недостаточности после отмены приема препаратов (Paragliola et al. 2017). Длительную активацию ГПАКС со значительным увеличением уровня глюкокортикоидов во время и после стресса связывают с развитием депрессии, ухудшением памяти и познавательных способностей, нарушением структурной и функциональной пластичности мозга (Chen et al. 2017).

Физические упражнения, которые так же, как и другие виды стресса, активируют ГПАКС и сопровождаются увеличением уровня кортизола (КЛ), наоборот, способствуют укреплению физического и психического здоровья человека,

снижают риск общей смертности, обладают антидепрессивным эффектом (Chen et al. 2017). Этот феномен вызывает большой интерес у исследователей. Его механизмы активно изучаются в экспериментах на животных (Chen et al. 2017; Kraemer et al. 2020; Stranahan, Lee 2008; Tharp 1975; Yarushkina et al. 2020). В опытах на человеке это сделать гораздо труднее, но определенные успехи в изучении роли ГПАКС человека в адаптации к физическим нагрузкам все же достигнуты. В обзоре обобщены данные о факторах, определяющих величину ответа ГПАКС в ответ на физические упражнения, и о влиянии глюкокортикоидов на физическую работоспособность человека, уровень которой положительно коррелирует со снижением риска общей смертности (Куу et al. 2016). Кроме этого, приведены сведения об изменении реактивности ГПАКС и чувствительности тканей к глюкокортикоидам при регулярных занятиях спортом в качестве одного из возможных механизмов защиты от негативного действия этих гормонов.

Изменение уровней кортикотропин-рилизинг гормона, адренкортикотропного гормона и кортизола в ответ на физические упражнения

В подавляющем большинстве работ показано, что в определенных условиях острые физические упражнения вызывают активацию ГНАКС, что приводит к повышению уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) и КЛ. Одним из основных условий, влияющих на высвобождение АКТГ и КЛ, является интенсивность упражнений: упражнения малой и средней интенсивности чаще всего не изменяют или уменьшают содержание этих гормонов в слюне и плазме, большой — увеличивают (табл. 1).

Критическим фактором также является фактор продолжительности упражнений. Показано, что упражнения продолжительностью менее 15–20 минут даже большой интенсивности не всегда вызывают повышение АКТГ и КЛ в плазме крови к концу упражнений (Duclos et al. 1997; Lac et al. 1999; Yanovski et al. 2000). Это может быть связано с особенностями метаболизма гормонов. По расчетам Г. Лац с соавторами, которые учли скорость выработки КЛ и скорость его распада и выведения из организма, уровень КЛ крови может увеличиться через 15 минут после стимуляции его выброса не более чем на 12%. Они предполагают, что повышение КЛ, зарегистрированное для всех видов краткосрочных тестов, может быть результатом

Табл. 1. Влияние физических упражнений на уровень адренкортикотропного гормона и кортизола

Основной эффект	Испытуемые	Вид нагрузки	Источник
Базальный уровень гормонов			
Уровень гормонов не изменяется	Молодые ♂ со средним уровнем тренированности	Регулярные тренировки выносливости	Duclos et al. (2001), Luger et al. (1987)
	Пожилые ♂ со средним уровнем подготовки	Регулярный бег на длинные дистанции	Strüder et al. (1998; 1999)
Уровень гормонов возрастает	Молодые ♀, профессиональные спортсменки	Регулярный бег на средние и длинные дистанции	Villanueva et al. (1986), Loucks et al. (1989), de Souza et al. (1994), Lindholm et al. (1995)
	Молодые ♂ с высоким уровнем подготовки	Регулярный бег на длинные дистанции	Luger et al. (1987)
Уровень гормонов уменьшается	Пожилые ♀ и ♂ с разным уровнем тренированности	Умеренные аэробные упражнения	Lucertini et al. (2015), Alghadir, Gabr (2020)
Уровень во время и сразу после острых физических упражнений*			
Уровень гормонов не меняется	Молодые ♂ со средним и низким уровнем тренированности	Упражнения с нагрузкой 40–70% от МПК	de Meirleir et al. (1986), Jacks et al. (2002), Wahl et al. (2010), Ponce et al. (2019)
	Молодые ♂, профессиональные спортсмены	Упражнения с нагрузкой менее 90% от МПК	Rahkila et al. (1988), Witten Wittert et al. (1991)
	Молодые ♂ с низким уровнем тренированности и спортсмены	Упражнение длится менее 20–40 мин	Duclos et al. (1997), Jacks et al. (2002)

Табл. 1. Продолжение

Уровень гормонов возрастает	Молодые ♀ и ♂ со средним и низким уровнем тренированности	Упражнения с нагрузкой не менее 80% от МПК или до изнеможения	de Meirleir et al. (1986), Coiro et al. (1988), Elias et al. (1991), Port (1991), Duclos et al. (1997), Lac et al. (1999), de Vries et al. (2000), Jacks et al. (2002), Wahl et al. (2010), Coiro et al. (2011), Yanovski et al. (2000), van der Pompe et al. (2001), Traustadóttir et al. (2004), Farrell et al. (1983), Hötting et al. (2016)
	Молодые ♀ и ♂ со средним и низким уровнем тренированности	Упражнения, начиная с нагрузки 50% от МПК	Bramnert (1987), Luger et al. (1987), Viru et al. (1992), Hill et al. (2008), Ponce et al. (2019), Galliven et al. (1997), Strüder et al. (1998; 1999)
	Молодые ♂, профессиональные спортсмены	Упражнения с нагрузкой не менее 90% от МПК и до изнеможения	Inder et al. (1998), Rojas Vega et al. (2006), Bonato et al. (2017), Rahkila et al. (1988), Wittert et al. (1991)
	Молодые ♀ и ♂, профессиональные спортсмены	Упражнения, начиная с нагрузки 50% от МПК	Luger et al. (1987), Viru et al. (1992), Ronsen et al. (2002), Duclos et al. (1997), Hohtari et al. (1988)
Уровень гормонов уменьшается	Молодые ♂ и ♀ со средним уровнем тренированности	Упражнения с нагрузкой менее 50% от МПК	Hill et al. (2008); Schmidt-Kassow et al. (2014)

* *Примечание:* нагрузочные тесты проводились на велоэргометре или беговой дорожке, подавляющее большинство респондентов тренировали выносливость. МПК — максимальное поглощение кислорода.

Table 1. Effects of exercise on adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels

Main effect	Subjects	Exercise intensity	Source
Basal hormone levels			
Hormone levels don't change	Young ♂ with an average level of physical activity	Regular endurance training	Duclos et al. (2001), Luger et al. (1987)
	Elderly ♂ with an average level of physical activity	Regular long-distance running	Strüder et al. (1998; 1999)
Hormone levels increase	Young ♀, professional athletes	Regular mid-distance and long-distance running	Villanueva et al. (1986), Loucks et al. (1989), de Souza et al. (1994), Lindholm et al. (1995)
	Young ♂ with a high level of physical activity	Regular long-distance running	Luger et al. (1987)
Hormone levels decrease	Elderly ♀ and ♂ with different levels of physical activity	Moderate aerobic exercise	Lucertini et al. (2015), Alghadir, Gabr (2020)

Table 1. Completion

Hormone levels during and immediately after acute exercise*			
Hormone levels don't change	Young ♂ with an average and low physical activity	Exercise at 40–70% VO ₂ max	de Meirleir et al. (1986), Jacks et al. (2002), Wahl et al. (2010), Ponce et al. (2019)
	Young ♂, professional athletes	Exercise less than 90% VO ₂ max	Rahkila et al. (1988), Wittert et al. (1991)
	Young ♂ with low physical activity and professional athletes	Exercise duration less than 20–40 minutes	Duclos et al. (1997), Jacks et al. (2002)
Hormone levels increase	Young ♂ and ♀ with an average and low physical activity	Exercises with an intensity of at least 80% VO ₂ max or until exhaustion	de Meirleir et al. (1986), Coiro et al. (1988), Elias et al. (1991), Duclos et al. (1997), Lac et al. (1999), de Vries et al. (2000), Jacks et al. (2002), Wahl et al. (2010), Coiro et al. (2011), Yanovski et al. (2000), van der Pompe et al. (2001), Traustadóttir et al. (2004), Farrell et al. (1983), Hötting et al. (2016)
	Young ♂ and ♀ with an average and low physical activity	Exercises starting at an intensity of 50% VO ₂ max	Luger et al. (1987), Viru et al. (1992), Hill et al. (2008), Ponce et al. (2019), Galliven et al. (1997), Strüder et al. (1998; 1999)
	Young ♂, professional athletes	Exercises with an intensity of at least at 90% VO ₂ max and until exhaustion	Inder et al. (1998), Rojas Vega et al. (2006), Bonato et al. (2017), Rahkila et al. (1988), Wittert et al. (1991)
	Young ♀ and ♂, professional athletes	Exercises starting at an intensity of 50% VO ₂ max	Luger et al. (1987), Viru et al. (1992), Ronsen et al. (2002), Duclos et al. (1997), Hohtari et al. (1988)
Hormone levels decrease	Young ♀ and ♂ with an average level of physical activity	Exercises with an intensity less than at 50% VO ₂ max	Hill et al. (2008), Schmidt-Kassow et al. (2014)

* Tests were performed on a bicycle ergometer or treadmill, most of the respondents trained endurance. VO₂max — maximum oxygen consumption.

стресса ожидания, такого, какой можно наблюдать в ситуациях психологического стресса без упражнений (Lac et al. 1999).

Во время коротких упражнений уровень АКТТ достигает максимума к концу упражнений, а уровень КЛ достигает пика обычно только через 10–20 мин после их окончания (Galliven et al. 1997; Hötting et al. 2016; Ronsen et al. 2002). А это значит, что если упражнения непродолжительные и эксперимент ограничивается измерениями уровня гормонов только до и после

упражнений, то подъем КЛ может остаться незамеченным. После окончания аэробных упражнений субмаксимальной (70–80% от максимального поглощения кислорода (МПК)) и максимальной мощности (90% и более от МПК) АКТТ снижается до базального уровня в течение 20–30 мин; КЛ может оставаться на повышенном уровне в течение 150–180 минут (Kanaley et al. 2001; Ronsen et al. 2002).

Интенсивность и продолжительность упражнений могут влиять на активность ГТАКС через

изменение концентрации глюкозы в крови, регуляция метаболизма которой в организме является одной из основных функций глюкокортикоидов (Haskney, Walz 2013). Показано, что концентрации АКТГ и КЛ в сыворотке начинают быстро увеличиваться, когда концентрация глюкозы в крови снижается до критического уровня 3,3 ммоль/л, что наблюдается только при высокоинтенсивных и/или продолжительных упражнениях (Tabata et al. 1991) и, наоборот, концентрация АКТГ падает, если дать испытуемым глюкозу между упражнениями (Tabata et al. 1984).

Возможно, что высокоинтенсивные упражнения вызывают активацию ГГАС и через молочную кислоту, которая начинает повышаться в крови при достижении анаэробного порога. Показано, что уровень АКТГ коррелирует с уровнем лактата при высокоинтенсивных анаэробных упражнениях (de Meirleir et al. 1986; Farrell et al. 1983; Schulz et al. 2000) и что ацидоз является стимулом для индуцированной физической нагрузкой секреции КЛ (Wahl et al. 2010). При этом необходимо отметить, что есть исследование, в котором уровень КЛ не зависел от уровня лактата в упражнениях до изнеможения (Rojas Vega et al. 2006).

Изменить реакцию ГГАС в ответ на упражнения может прием пищи. Смесь аминокислот, которую испытуемые получали перед выполнением упражнений, подавляла реакцию КЛ во время упражнений, не влияя на связанные с упражнениями биологические параметры, такие как уровень глюкозы или метаболизм липидов (Brandenberger et al. 1982; Tsuda et al. 2020).

Изменение уровня КЛ в ответ на физические упражнения зависит и от времени суток. Секреция этого гормона подчиняется циркадным ритмам: утренние базальные уровни КЛ крови выше вечерних (Chan, Debono 2010). Пиковые концентрации КЛ, стимулированные 30-минутными субмаксимальными упражнениями, были выше утром, чем вечером; а в 24:00 выше, чем в 19:00. Самый большой прирост по отношению к базальному уровню был в 24:00 часа (600%) по сравнению с 19:00 часами (200%) и 07:00 часами (150%) (Kanaley et al. 2001). С другой стороны, есть работы, в которых у молодых женщин не было показано отличий в уровне АКТГ и КЛ в ответ на проведение упражнений в разное время суток (Galliven et al. 1997).

Повышение АКТГ и КЛ в ответ на упражнения наблюдается как у мужчин, так и у женщин, и в большинстве работ не зависит от пола (Farrell et al. 1983; Hötting et al. 2016; Putnam et al. 2005;

Smoak et al. 1991). В то же время было обнаружено, что при фармакологическом гипогонадизме у мужчин более выражен, чем у женщин, ответ АКТГ и КЛ во время и после упражнений. То есть наблюдались различия между полами, которые проявлялись в условиях подавления выработки половых гормонов (Putnam et al. 2005).

Повышение АКТГ и КЛ в ответ на упражнения наблюдается как у людей, ведущих малоподвижный образ жизни, так и у хорошо тренированных спортсменов. Изменение ответов АКТГ и КЛ в сторону ослабления (Luger et al. 1987) или увеличения (Traustadóttir et al. 2004; Viru et al. 1992) по сравнению с малоподвижными людьми и спортсменами, имеющими средний уровень подготовки, наблюдается только при достижении уровня, соответствующего уровню высококвалифицированных спортсменов. Такая же закономерность наблюдается и для базальной концентрации АКТГ: она повышается только у очень хорошо тренированных людей (см. таблицу). Отличия между людьми, имеющими разный уровень физической подготовки, могут проявляться и в фазе восстановления после упражнений: во время отдыха после четырех разных режимов упражнений концентрации АКТГ в плазме у марафонцев постоянно были выше значений уровня АКТГ у мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни (Duclos et al. 1997).

Данных о влиянии физических упражнений на уровень кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) у человека немного. Часть исследователей показала, что КРГ крови не изменяется даже при интенсивных упражнениях (Hohtari et al. 1988; Wittert et al. 1991). С другой стороны, есть данные о том, что уровень КРГ незначительно, но достоверно увеличивается через 60 мин. упражнений субмаксимальной (Inder et al. 1998) и 15 мин. максимальной мощности (Elias et al. 1991; Inder et al. 1998).

Предполагают, что не только КРГ увеличивает уровень АКТГ во время физических упражнений. Как наиболее вероятный стимулятор высвобождения АКТГ во время физических упражнений рассматривается вазопрессин. Высказывается предположение, что высокоинтенсивные упражнения больше способствуют высвобождению вазопрессина, а более длительные умеренные тренировки — КРГ (Deuster et al. 1998; Inder et al. 1998; Petrides et al. 1994; 1997; Smoak et al. 1991).

Противоречивые данные в разных работах, посвященных изучению влияния физических упражнений на ГГАС, могут быть связаны со значительными индивидуальными отличиями

между людьми. Участники эксперимента могут иметь разную реактивность ГГКС как по характеру, так и по величине и скорости ответа этой системы на физические упражнения.

Было показано, что при выполнении упражнений до изнеможения, внутри экспериментальной группы можно было выделить две подгруппы. Одна состояла из лиц, гормональный ответ которых почти совпадал с повышением уровня молочной кислоты (быстро реагирующие). Вторая состояла из субъектов, у которых ответ проявлялся с существенной задержкой по времени (медленно реагирующие) (de Meirleir et al. 1986).

У людей с высокой реактивностью выше базальный уровень КЛ в плазме, их в популяции примерно 30–50%. В исследовании П. Понце и соавторов из 12 мужчин 5 продемонстрировали повышение уровня КЛ слюны в ответ на интенсивную физическую нагрузку (>2,5 ммоль/л), у 7 испытуемых в этих же условиях КЛ слюны не изменялся (Ponce et al. 2019).

А. Виру и соавторы обнаружили не два, а пять разных видов реакции КЛ крови в ответ на 2-часовое упражнение на велоэргометре умеренной мощности. Они наблюдались как в группе спортсменов, тренирующих выносливость, так и в группе нетренированных испытуемых, то есть были результатом не уровня физической подготовки, а индивидуальной вариабельности реакций на физическую нагрузку (Virus et al. 1992).

- 1) Первоначальное увеличение (через 20 мин упражнений) с последующим уменьшением до базального уровня или ниже (у 10 нетренированных и 5 тренированных людей).
- 2) Двухфазное увеличение (пиковые значения в течение первых 20–30 мин и в конце упражнения) с уменьшением после первого пика до 60 минуты (10 нетренированных и 11 тренированных).
- 3) Монофазное увеличение в течение всего периода упражнений (у 7 нетренированных и 3 тренированных).
- 4) Отсутствие изменений или умеренное снижение во время первых 20–60 мин нагрузки и выраженный прирост во время второго часа упражнений (у 9 нетренированных и 12 тренированных человек).
- 5) Снижение в течение всего периода упражнений (14 нетренированных и 1 тренированный).

Возможно, что с 4-м типом реакции связаны результаты работ, в которых не было обнаружено изменение КЛ в слюне (Jacks et al. 2002)

и плазме (Lehmann et al. 1993) после упражнений субмаксимальной и максимальной мощности даже при продолжительности упражнений 30–40 мин.

Влияние глюкокортикоидов на физическую работоспособность человека

Для того чтобы изучить роль глюкокортикоидов в адаптации к физическим нагрузкам у человека, обычно используют синтетические глюкокортикоиды. Однократное введение АКТГ и глюкокортикоидов за 1–4 часа до начала упражнений не оказывало заметного влияния на физическую работоспособность, которая чаще всего оценивалась по времени отказа от работы при выполнении упражнений до изнеможения при беге или езде на велосипеде. Это было показано в работах с введением АКТГ₁₋₂₄ (Baume et al. 2008; Soetens et al. 1995), КЛ (Robertson et al. 2016), гидрокортизона (Petrides et al. 1997; Simunkova et al. 2016), преднизолона (Arlettaz et al. 2006; 2008a), дексаметазона (Petrides et al. 1994; 1997).

Несмотря на то что работоспособность при однократном введении АКТГ и глюкокортикоидов не меняется, для этих гормонов показаны некоторые физиологические эффекты, которые, возможно, играют определенную роль при восстановлении работоспособности после нагрузки и/или адаптации к регулярным упражнениям. Так, разовый прием глюкокортикоидов может сдвигать метаболизм в сторону преимущественного использования жиров во время выполнения упражнений (Arlettaz et al. 2008b; Hackney, Walz 2013). Показано, что дексаметазон (0,5 мкмоль/л) увеличивает в культуре миобластов человека уровень фосфатазы DUSP5 (dual specificity protein phosphatase 5), которая, предположительно, нужна для усвоения мышцами жирных кислот во время сокращения (Pourteymour et al. 2017).

Однократное введение глюкокортикоидов сопровождается уменьшением концентрации в крови интерлейкина-6 (Arlettaz et al. 2008b; Paranicolaou et al. 1996), что свидетельствует об их противовоспалительном действии. Уменьшение интерлейкина-6, вырабатываемого преимущественно Т-клетками, и других цитокинов под действием глюкокортикоидов может быть связано с уменьшением базального и/или стимулированного физическими упражнениями количества лейкоцитов (Singh et al. 1996; Yu et al. 1977). Одним из возможных механизмов влияния глюкокортикоидов на количество лейкоцитов может быть показанная для эндогенного КЛ способность вызывать апоптоз этих

клеток, продемонстрированная после выполнения упражнений с отягощением (Krüger et al. 2011).

Не удалось обнаружить влияния однократного введения глюкокортикоидов на уровень инсулина (Arlettaz et al. 2006; 2008a; 2008b) и лактата (Arlettaz et al. 2006; 2008a; 2008b; Petrides 1994; 1997). Изменение уровня глюкозы под действием этих гормонов было разнонаправленным в разных работах (Arlettaz et al. 2006; 2008a; 2008b). Возможно, противоречивые данные связаны с разной продолжительностью периода голодания перед началом тренировки и/или разной интенсивностью упражнений.

Распространенное среди спортсменов мнение о положительном влиянии глюкокортикоидов на работоспособность, возможно, связано с изменением восприятия уровня нагрузки. Показано, что АКТГ₁₋₂₄ снимает чувство усталости при субмаксимальных нагрузках (Soetens et al. 1995), а кортизол увеличивает рисковое поведение (Robertson et al. 2016).

Только в одной из найденных нами работ время до изнеможения на велоэргометре (70% МПК) было значительно больше после однократного приема преднизолона за 3 часа до упражнений. Возможно, это связано как с большой дозой препарата — 100 мг — так и с особенностями испытуемых: были исследованы пациенты с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени. Механизмы положительного действия преднизолона в этой работе остались невыясненными. Он не изменял функции легких, респираторные симптомы, силу четырехглавой мышцы бедра (Karlsson et al. 2019).

В отличие от однократного введения, прием глюкокортикоидов в течение нескольких дней (3–7 дней) на фоне снижения эндогенных АКТГ и КЛ в большинстве случаев приводит к улучшению показателей работоспособности как у спортсменов, так и у плохо тренированных людей. Наиболее яркий положительный эффект глюкокортикоидов на работоспособность наблюдается при выполнении упражнений на субмаксимальном уровне (70–75% МПК) продолжительностью 30 и более минут (Arlettaz et al. 2007; Casuso et al. 2014; Collomp et al. 2008; Le Panse et al. 2009). Глюкокортикоиды не улучшают физические способности, если упражнения короткие и высокоинтенсивные (Casuso et al. 2014; Marquet et al. 1999; Nordsborg et al. 2008; Zorgati et al. 2014). Не изменялась максимальная выходная мощность в испытаниях на велоэргометре, выполняемых до изнеможения тренированными людьми, если глюкокортикоиды

применялись в виде ингаляции (0,8 и 1,6 мг будесонида, 2 и 4 недели), несмотря на увеличение активности Na/K-АТФазы в четырехглавой мышце бедра (Hostrup et al. 2017; Kuipers et al. 2008).

Улучшение работоспособности могло бы быть связано с влиянием глюкокортикоидов на метаболизм глюкозы, но, так же, как в работах с однократным введением глюкокортикоидов, данные о влиянии более длительного воздействия этих гормонов на уровни глюкозы, инсулина и лактата противоречивы. У женщин преднизолон (50 мг/день 7 дней) либо не менял базальные и стимулированные субмаксимальными упражнениями уровни инсулина и глюкозы в крови (Le Panse et al. 2009), либо значительно повышал уровень глюкозы с 90 до 120 минуты упражнений (Thomasson et al. 2011). В аналогичных условиях уровень глюкозы после приема глюкокортикоидов в крови мужчин был выше в течение всего эксперимента (Arlettaz et al. 2007; Collomp et al. 2008) на фоне не измененного (Collomp et al. 2008) или повышенного уровня инсулина до и во время выполнения упражнений (Arlettaz et al. 2007).

Лактат крови после относительно длительного приема глюкокортикоидов либо не менялся (Collomp et al. 2008; Marquet et al. 1999; Zorgati et al. 2014), либо становился выше во время упражнений, чем в контрольной группе, начиная с 10 минуты от начала тренировки (Arlettaz et al. 2007; Le Panse et al. 2009).

Противоречивые данные о влиянии глюкокортикоидов на уровни глюкозы, инсулина и лактата могут быть связаны с применением разных глюкокортикоидов, неравными по времени периодами голодания перед экспериментом, полом испытуемых, разницей в протоколах исследований, а также, как уже указывалось выше, с наличием людей с разной нейроэндокринной и метаболической реакцией как на упражнения, так и на введение экзогенных глюкокортикоидов (Deuster et al. 1999; 2000; Duclos et al. 2001; Lamberts et al. 1996; Petrides et al. 1994; 1997).

Так же, как и при однократном введении, более длительный прием глюкокортикоидов сопровождается противовоспалительным эффектом. Он вызывает понижение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-6, повышение — противовоспалительного интерлейкина-10, как в покое, так и во время выполнения физических нагрузок (Collomp et al. 2015; Zorgati et al. 2014).

Из других возможных механизмов действия глюкокортикоидов, которые могли бы повлиять

на физическую работоспособность, хочется отметить способность дексаметазона значительно снижать частоту сердечных сокращений в покое и во время максимальной нагрузки (без изменений артериального давления) (Marquet et al. 1999).

Способность глюкокортикоидов при многократном приеме оказывать положительное влияние на физическую форму на первый взгляд не согласуется с данными об их влиянии на скелетные мышцы. Показано, что глюкокортикоиды оказывают катаболический эффект на поперечнополосатую мышечную ткань (Bodine, Furlow 2015; Löfberg et al. 2002; Sheffield-Moore, Urban 2004; Thomasson et al. 2011). Трехдневное лечение преднизолоном (60 мг/сут) повышало скорость деградации белка в мышцах ног здоровых добровольцев (Löfberg et al. 2002). Недельный прием преднизолона (50 мг/сут) приводил к увеличению в крови испытуемых количества аминокислот с разветвленной цепью и других незаменимых аминокислот, начиная с 60 минуты упражнений, что также свидетельствует об ускоренном распаде белков скелетных мышц (Thomasson et al. 2011).

Необходимо подчеркнуть, что катаболический эффект глюкокортикоидов может играть положительную роль во время выполнения упражнений: мобилизация аминокислот из внепеченочных тканей необходима для стимуляции глюконеогенеза с целью экономии углеводных субстратов (Hackney, Walz 2013). И только в условиях длительного воздействия больших доз экзогенных глюкокортикоидов возможно патологическое снижение мышечной массы (Paragliola et al. 2017). В физиологических условиях защита от чрезмерного воздействия глюкокортикоидов может происходить за счет изменения чувствительности мышц к этим гормонам.

Потеря массы скелетных мышц, вызванная глюкокортикоидами, осуществляется в основном через глюкокортикоидный рецептор α (ГР α). В отличие от ГР α , глюкокортикоидный рецептор β (ГР β) имеет усеченный лиганд-связывающий домен, который предотвращает связывание с ним этих гормонов (Kraemer et al. 2020). По-видимому, повышенная экспрессия ГР β клетками мышц может защищать их от катаболического действия глюкокортикоидов. В базальных условиях в скелетных миобластах мужчин наблюдается экспрессия только ГР α . Инкубация изучаемых клеток с увеличивающимися концентрациями дексаметазона (50–1000 нмоль/л)

приводила к дозозависимому снижению экспрессии ГР α и дозозависимому увеличению экспрессии ГР β (Whorwood et al. 2001).

Может быть, именно из-за существующей возможности адаптации к повышенному уровню глюкокортикоидов данные о влиянии многократного приема этих гормонов на силу мышц противоречивы. Существуют данные о том, что дексаметазон (5 дней, 4 мг/день) не менял пиковую силу и скорость нарастания силы мышц разгибателей бедра (Casuso et al. 2014). Преднизолон (60 мг/день, 7 дней) значительно увеличивал абсолютную пиковую силу мышц доминирующей ноги при прыжках только в первые 30 секунд выполнения упражнений (Zorgati et al. 2014), а в дозе 37,5 мг/день (4 дня) повышал максимальную произвольную силу сокращения четырехглавой мышцы бедра во время езды на велосипеде (Karlsson et al. 2018).

Изучение влияния глюкокортикоидов на скелетные мышцы также может осложняться тем фактом, что ген ГР α (NR3C1) имеет несколько аллелей (–2722G>A, –1887G>A, –1017T>C и +363A>G). Было показано, что люди с разными изоформами рецептора отличаются по реакции на 12-недельные силовые тренировки. Мужчины, несущие аллель –2722G, имели меньшую силу бицепса, чем гомозиготы AA; мужчины с –1887GG имели большую относительную силу бицепса, чем носители аллеля A. Женщины, несущие аллель –1017T, прибавили в относительном размере бицепса больше, чем гомозиготы CC (Ash et al. 2016).

Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что мышечные клетки разных типов могут отличаться друг от друга по месту расположения рецепторов. Большинство типов мышечных волокон экспрессируют глюкокортикоидные рецепторы в цитозоле, но только медленные волокна экспрессируют глюкокортикоидные рецепторы на мембране. Мембранные рецепторы глюкокортикоидов локализуются во внеклеточном матриксе и передают сигналы по пути MAPK (mitogen-activated protein kinase) намного быстрее (в течение 5 минут), чем цитозольные рецепторы (Kraemer et al. 2020). Если подобная картина наблюдается и у мышечных клеток человека, то физиологические эффекты глюкокортикоидов могут зависеть от индивидуальных, генетически обусловленных особенностей клеточного состава мышц, и от вида нагрузки, то есть от вида волокон, которые преимущественно задействованы в выполнении конкретного упражнения.

Влияние физических упражнений на реактивность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и чувствительность тканей к глюкокортикоидам

Влияние физических упражнений на реактивность ГГАКС обычно оценивают, изучая реакцию на введение КРГ и АКТГ, а также синтетического глюкокортикоида — дексаметазона. КРГ и АКТГ используют для оценки чувствительности ГГАКС к активирующим факторам, дексаметазон — для изучения торможения системы по механизму отрицательной обратной связи.

Данные о влиянии дексаметазона на базальный уровень АКТГ и КЛ у тренированных и нетренированных людей противоречивы. Есть данные о том, что система ГГАКС у спортсменов менее чувствительна к действию дексаметазона: у спортсменов-марафонцев уровень АКТГ на фоне дексаметазона был выше, чем у их нетренированных сверстников (Bobbert et al. 2005; Deuschle et al. 2017). В других работах не было обнаружено различий в базальных уровнях АКТГ и КЛ в плазме после введения дексаметазона у спортсменов и не спортсменов (de Souza et al. 1994; Duclos et al. 2001; Strüder et al. 1999).

Интенсивные упражнения изменяют реактивность ГГАКС чаще всего в сторону уменьшения ее восприимчивости к отрицательной обратной связи. Показано, что предварительное однократное введение дексаметазона (4 мг) не препятствует выделению АКТГ и КЛ во время высокоинтенсивных упражнений у здоровых мужчин и женщин (Bobbert et al. 2005; Deuster et al. 1998).

При этом надо учитывать, что реакция ГГАКС на стресс вообще и на физические упражнения, в частности, как уже указывалось выше, очень индивидуальна. «Высокоактивные» испытуемые обычно имеют повышенные базальные уровни этих гормонов, и дексаметазон даже в больших дозах (4 мг) не полностью подавляет реакцию ГГАКС в ответ на упражнения. У «низкоактивных» людей блокада выработки АКТГ и КЛ дексаметазоном бывает практически полной и вызывается, в том числе, и низкими дозами (1 мг) (Deuster et al. 2000; Duclos et al. 2001; Petrides et al. 1994; 1997). Реактивность ГГАКС может также зависеть и от пола человека. Показано, что ответ КЛ на физические упражнения после введения дексаметазона у женщин был значительно выше, чем у мужчин (Deuster et al. 1998).

В отличие от однократного введения дексаметазона, его прием в течение 4,5 дней

(1 и 3 мг/сут) дозозависимо подавлял как базальные уровни АКТГ и КЛ, так и стимулированные 12–18-минутными упражнениями до истощения (Lac et al. 1999; Marquet et al. 1999) и этот эффект не зависел от уровня тренированности человека (Marquet et al. 1999).

Как уже указывалось выше, один из возможных механизмов преодоления глюкокортикоидной негативной обратной связи во время физических упражнений может быть связан с вазопрессином, способным стимулировать выход АКТГ. Уровень этого пептида повышается во время упражнений высокой интенсивности, и это повышение не подавляется дексаметазоном (Deuster et al. 1998; Petrides et al. 1994; 1997).

Большинство опытов с введением КРГ показывает, что адаптация к регулярным аэробным упражнениям связана со сниженной активностью ГГАКС в покое. Только у высококвалифицированных бегунов, в отличие от нетренированных лиц и спортсменов средней подготовки, наблюдалось снижение реакции АКТГ и КЛ на внутривенное введение этого пептида (1 мкг/кг) (на фоне увеличенного уровня базального КЛ) (Luger et al. 1987).

У женщин ответы АКТГ и КЛ крови на введение КРГ были ослаблены в группах спортсменок, выполняющих упражнения на выносливость, по сравнению с женщинами, ведущими малоподвижный образ жизни (Loucks et al. 1989). Среди спортсменок ответ АКТГ на введение КРГ был ниже у женщин с более высоким уровнем МПК (Hohtari et al. 1991).

Есть единичные данные о том, что реактивность ГГАКС не меняется после тренировок или даже увеличивается в отношении выработки АКТГ. В экспериментах с участием пожилых людей было показано, что стимулированные КРГ уровни АКТГ и КЛ плазмы были одинаковыми в группах марафонцев и их не тренирующихся сверстников (Strüder et al. 1998).

Значительное усиление ответа АКТГ на КРГ наблюдали у студентов, которые были переведены с двухразовых тренировок в неделю на шестиразовые. После шести недель интенсивных тренировок на велоэргометре ответ АКТГ на КРГ у молодых спортсменов-любителей значительно увеличивался и оставался повышенным и через три недели отдыха. Ответ КЛ после трех недель отдыха, наоборот, уменьшался (Lehmann et al. 1993).

Существуют половые различия в стимулированной активности ГГАКС. В индуцированных гипогонадальных условиях у мужчин наблюдается более высокий уровень АКТГ и КЛ, в ответ

на введение КРГ и физические упражнения, по сравнению с женщинами (Putnam et al. 2005).

Результаты некоторых экспериментов по введению КРГ после приема дексаметазона показывают, как и в исследованиях с введением только дексаметазона, что физические упражнения вызывают снижение чувствительности ГТАКС к отрицательной обратной связи. У людей, ведущих малоподвижный образ жизни, введение дексаметазона уменьшало действие экзогенного КРГ (Duclos et al. 2001; Strüder et al. 1999). У физически активных пожилых людей введение пептида в этих условиях вызывало значительно большее повышение в плазме КЛ на 90 минуте после стимуляции (различий в уровне АКТГ не было), чем у их не тренирующихся сверстников (Strüder et al. 1999). Кроме того, ранее малоподвижные пожилые люди после 20 недель тренировок (3 раза в неделю, ходьба 30–60 минут) показали более высокие уровни АКТГ после стимуляции КРГ на фоне действия дексаметазона в конце тренировочного цикла по сравнению с исходным уровнем (Strüder et al. 1999).

Реакция может быть строго индивидуальной. В одном из экспериментов через день без физических упражнений только трое из девяти мужчин, тренирующих выносливость, были устойчивы к подавлению дексаметазоном реакции на КРГ: стимуляция вызывала у них значительное увеличение КЛ в плазме (Duclos et al. 2001).

Гораздо меньше работ, в которых изучалась реакция на введение АКТГ. Эксперименты показывают, что не существует значительных отличий в реакции на этот пептид между спортсменами и людьми, ведущими малоподвижный образ жизни (Cadegiani, Kater 2019; de Souza et al. 1994; Villanueva et al. 1986), в том числе и на фоне дексаметазона (de Souza et al. 1994). Не изменяли ответ КЛ на АКТГ и два часа упражнений, что было показано в экспериментах со спортсменами, тренирующими выносливость (Duclos et al. 1998).

Небольшое ослабление реакции КЛ на АКТГ было показано у спортсменок с высоким уровнем тренированности. Реакция на стимуляцию у них была несколько заторможена, но достигала тех же пиковых уровней, что и у их менее тренированных сверстниц. С другой стороны, эти спортсменки были менее чувствительны к действию дексаметазона: его предварительное введение приводило даже к увеличению уровня КЛ в ответ на АКТГ, по сравнению со стимуляцией без введения синтетического глюкокортикоида (de Souza et al. 1994).

Реактивность ГТАКС при регулярных физических упражнениях может меняться на уровне как мозговых структур, так и надпочечников (Tharp 1975). Результаты изученных нами работ не позволяют сделать однозначный вывод, на каком именно. В некоторых случаях можно предположить изменение в надпочечниках. Так, о сниженной чувствительности надпочечников к АКТГ могут свидетельствовать повышенные концентрации базального, стрессорного и постстрессорного АКТГ у пожилых марафонцев по сравнению с нетренированными людьми контрольной группы, на фоне практически одинаковых групповых концентраций КЛ (Deuschle et al. 2017; Duclos et al. 1997). С другой стороны, есть данные, что чувствительность надпочечников к АКТГ у женщин-спортсменок, наоборот, увеличена (Loucks et al. 1989).

При работе с высококвалифицированными спортсменами следует также учитывать, что снижение чувствительности надпочечников к АКТГ может свидетельствовать о состоянии перетренированности. Пониженная реакция надпочечников на ранних стадиях перетренированности изначально компенсируется повышением уровня АКТГ, но, несмотря на это, ответ КЛ на физические упражнения снижается. На поздних стадиях синдрома перетренированности снижается и высвобождение АКТГ гипофизом (Cadegiani, Kater 2017; Lehmann et al. 1993; 1998).

Физические упражнения меняют не только реактивность самой ГТАКС, но и чувствительность тканей к глюкокортикоидам. Исследования проводились с использованием цельной крови и моноцитов. Маркером чувствительности клеток крови к действию дексаметазона чаще всего служил интерлейкин-6, высвобождение которого стимулировалось липополисахаридом.

Было показано, что *in vitro* дексаметазон через глюкокортикоидные рецепторы блокирует высвобождение интерлейкина-6 в цельной крови, взятой перед тренировкой. Выполнение высокоинтенсивных упражнений (продолжительностью 20 мин) до изнеможения умеренно тренированными людьми приводило к тому, что через 20 минут отдыха чувствительность моноцитов к дексаметазону падала. Это происходило на фоне повышенного уровня АКТГ и КЛ плазмы (DeRijk et al. 1996; Smits et al. 1998).

В других исследованиях сравнение реакций моноцитов на дексаметазон у марафонцев и нетренированных мужчин показало, что чувствительность к дексаметазону моноцитов у тренированных мужчин снижается через

8 и 24 часа после последней тренировки. Она возвращалась к уровню нетренированных людей сразу после 2-часового бега (при 65–75% МПК) и сохранялась на этом уровне минимум 2 часа после тренировки (на фоне повышенного КЛ слюны и плазмы) (Duclos et al. 1999; 2003). Разное время, через которое проявляется снижение чувствительности клеток крови к глюкокортикоидам в разных исследованиях, вероятнее всего связано с использованием разных протоколов упражнений и/или разным уровнем тренированности испытуемых.

Использование в качестве маркеров не только интерлейкина-6, но и интерлейкина-10, а также фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма позволило предположить, что упражнения по-разному влияют на моноциты и лимфоциты. Ингибирующий эффект дексаметазона на секрецию ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа, которые в основном секретируются моноцитами, был значительно снижен через 20 минут отдыха после интенсивных упражнений, тогда как эффект на высвобождение ИЛ-10 и интерферона гамма не изменился (Smits et al. 1998).

Снижение чувствительности клеток крови к глюкокортикоидам может защищать организм от длительной секреции КЛ, вызванной физической нагрузкой, в том числе от его иммунодепрессивного эффекта (Duclos et al. 2003). Одним из возможных механизмов изменения чувствительности тканей к глюкокортикоидам может быть появление вариаций в количестве и чувствительности глюкокортикоидных рецепторов. Регулярные тренировки приводят к уменьшению в клетках крови экспрессии ГР во время отдыха (Bonifazi et al. 2009; Lu et al. 2017; Sousa e Silva et al. 2010). Показано, что в покое, на фоне одинаковых базальных уровней АКТГ, КЛ и кортизол-связывающего глобулина в плазме, высококвалифицированные пловцы имеют в 10 раз, а низко тренированные бегуны в 2 раза меньшую экспрессию мРНК ГР α в мононуклеарных клетках периферической крови, чем нетренированные субъекты (Bonifazi et al. 2009). У подростков также было показано, что не только длительные, но и острые 30-минутные упражнения снижают экспрессию ГР в моноцитах, нейтрофилах, эозинофилах и базофилах через 1 час после окончания упражнений (Lu et al. 2017).

Заключение

Физические упражнения обычно сопровождаются увеличением концентраций АКТГ и КЛ в крови и слюне. Два основных фактора модулируют реакцию ГГКС на упражнения: интенсивность и продолжительность.

Среди других факторов, влияющих на реакцию ГГКС в ответ на физические упражнения, следует отметить возраст, пол, время суток, время последнего приема пищи, уровень глюкозы и аминокислот в крови, степень тренированности, индивидуальные особенности человека.

Одноразовое введение АКТГ и глюкокортикоидов в большинстве случаев не приводит к изменению работоспособности при выполнении физических упражнений, хотя и вызывает определенные физиологические изменения в организме: сдвиг метаболизма в сторону преимущественного использования жиров, уменьшение количества лимфоцитов и интерлейкина-6, снятие чувства усталости. Более длительный прием глюкокортикоидов (3–7 дней) вызывает улучшение результатов во время выполнения относительно длительных упражнений субмаксимальной мощности. Среди возможных механизмов положительного влияния недельного приема глюкокортикоидов на физическую работоспособность человека называются противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты этих гормонов, которые противодействуют воспалению и повреждению мышц во время интенсивных физических упражнений; увеличение доступности глюкозы и аминокислот во время выполнения физической работы; облегчение процесса использования мышечными клетками жирных кислот.

Интенсивные упражнения изменяют реактивность ГГКС чаще всего в сторону уменьшения ее чувствительности к отрицательной обратной связи. Большое влияние на уровень реактивности ГГКС оказывают и индивидуальные генетически обусловленные особенности человека. Физическая нагрузка изменяет также чувствительность тканей к глюкокортикоидам, что может быть связано с появлением вариаций в количестве и чувствительности глюкокортикоидных рецепторов.

Следует признать, что некоторые данные о физиологических эффектах и механизмах действия гормонов ГГКС при выполнении физических упражнений противоречивы, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

References

- Alghadir, A. H., Gabr, S. A. (2020) Hormonal function responses to moderate aerobic exercise in older adults with depression. *Clinical Interventions in Aging*, vol. 15, pp. 1271–1283. <https://www.doi.org/10.2147/CIA.S259422> (In English)
- Arlettaz, A., Collomp, K., Portier, H. et al. (2006) Effects of acute prednisolone intake during intense submaximal exercise. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 27, no. 9, pp. 673–679. <https://www.doi.org/10.1055/s-2005-872826> (In English)
- Arlettaz, A., Collomp, K., Portier, H. et al. (2008a) Effects of acute prednisolone administration on exercise endurance and metabolism. *British Journal of Sports Medicine*, vol. 42, no. 4, pp. 250–254. <https://www.doi.org/10.1136/bjism.2007.039040> (In English)
- Arlettaz, A., Portier, H., Lecoq, A. M. et al. (2007) Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 39, no. 9, pp. 1672–1678. <https://www.doi.org/10.1249/mss.0b013e3180dc992c> (In English)
- Arlettaz, A., Portier, H., Lecoq, A. M. et al. (2008b) Effects of acute prednisolone intake on substrate utilization during submaximal exercise. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 29, no. 1, pp. 21–26. <https://www.doi.org/10.1055/s-2007-964994> (In English)
- Ash, G. I., Kostek, M. A., Lee, H. et al. (2016) Glucocorticoid Receptor (NR3C1) variants associate with the muscle strength and size response to resistance training. *PLoS One*, vol. 11, no. 1, article e0148112. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0148112> (In English)
- Baume, N., Steel, G., Edwards, T. et al. (2008) No variation of physical performance and perceived exertion after adrenal gland stimulation by synthetic ACTH (Synacthen) in cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 104, no. 4, pp. 589–600. <https://www.doi.org/10.1007/s00421-008-0802-y> (In English)
- Bobbert, T., Brechtel, L., Mai, K. et al. (2005) Adaptation of the hypothalamic-pituitary hormones during intensive endurance training. *Clinical Endocrinology*, vol. 63, no. 5, pp. 530–536. <https://www.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02377.x> (In English)
- Bodine, S. C., Furlow, J. D. (2015) Glucocorticoids and skeletal muscle. In: J. C. Wang, C. Harris (eds.). *Glucocorticoid signaling*. New York: Springer Publ., pp. 145–176. (Advances in experimental medicine and biology. Vol. 872). https://www.doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_7 (In English)
- Bonato, M., la Torre, A., Saresella, M. et al. (2017) Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise: Time of day and chronotype effect. *Chronobiology International. The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*, vol. 34, no. 6, pp. 698–707. <https://www.doi.org/10.1080/07420528.2017.1311336> (In English)
- Bonifazi, M., Mencarelli, M., Fedele, V. et al. (2009) Glucocorticoid receptor mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells in high trained compared to low trained athletes and untrained subjects. *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 32, no. 10, pp. 816–820. <https://www.doi.org/10.1007/BF03345751> (In English)
- Brandenberger, G., Follenius, M., Hietter, B. (1982) Feedback from meal-related peaks determines diurnal changes in cortisol response to exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 54, no. 3, pp. 592–596. <https://www.doi.org/10.1210/jcem-54-3-592> (In English)
- Cadegiani, F. A., Kater, C. E. (2017) Hormonal aspects of overtraining syndrome: A systematic review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, vol. 9, article 14. <https://www.doi.org/10.1186/s13102-017-0079-8> (In English)
- Cadegiani, F. A., Kater, C. E. (2019) Enhancement of hypothalamic-pituitary activity in male athletes: Evidence of a novel hormonal mechanism of physical conditioning. *BMC Endocrine Disorders*, vol. 19, article 117. <https://www.doi.org/10.1186/s12902-019-0443-7> (In English)
- Casuso, R. A., Melskens, L., Bruhn, T. et al. (2014) Glucocorticoids improve high-intensity exercise performance in humans. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 114, no. 2, pp. 419–424. <https://www.doi.org/10.1007/s00421-013-2784-7> (In English)
- Chan, S., Debono, M. (2010) Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, vol. 1, no. 3, pp. 129–138. <https://www.doi.org/10.1177/2042018810380214> (In English)
- Chen, C., Nakagawa, S., An, Y. et al. (2017) The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 44, pp. 83–102. <https://www.doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.001> (In English)
- Coiro, V., Passeri, M., Davoli, C. et al. (1988) Oxytocin reduces exercise-induced ACTH and cortisol rise in man. *European Journal of Endocrinology*, vol. 119, no. 3, pp. 405–412. <https://www.doi.org/10.1530/acta.0.1190405> (In English)
- Coiro, V., Volpi, R., Casti, A. et al. (2011) Naloxone decreases the inhibitory effect of alprazolam on the release of adrenocorticotropin/cortisol induced by physical exercise in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 71, no. 6, pp. 951–955. <https://www.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03900.x> (In English)

- Collomp, K., Arlettaz, A., Portier, H. et al. (2008) Short-term glucocorticoid intake combined with intense training on performance and hormonal responses. *British Journal of Sports Medicine*, vol. 42, no. 12, pp. 983–988. <https://www.doi.org/10.1136/bjsm.2007.043083> (In English)
- Collomp, K., Zorgati, H., Cottin, F. et al. (2015) Time-course of prednisone effects on hormonal and inflammatory responses at rest and during resistance exercise. *Hormone and Metabolic Research*, vol. 47, no. 7, pp. 516–520. <https://www.doi.org/10.1055/s-0034-1395608> (In English)
- De Meirleir, K., Naaktgeboren, N., van Steirteghem, A. et al. (1986) Beta-endorphin and ACTH levels in peripheral blood during and after aerobic and anaerobic exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 55, no. 1, pp. 5–8. <https://www.doi.org/10.1007/BF00422884> (In English)
- De Souza, M. J., Luciano, A. A., Arce, J. C. et al. (1994) Clinical tests explain blunted cortisol responsiveness but not mild hypercortisolism in amenorrheic runners. *Journal of Applied Physiology*, vol. 76, no. 3, pp. 1302–1309. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1994.76.3.1302> (In English)
- De Vries, W. R., Bernardis, N. T. M., de Rooij, M. H., Koppeschaar, H. P. (2000) Dynamic exercise discloses different time-related responses in stress hormones. *Psychosomatic Medicine*, vol. 62, no. 6, pp. 866–872. <https://www.doi.org/10.1097/00006842-200011000-00017> (In English)
- DeRijk, R. H., Petrides, J., Deuster, P. et al. (1996) Changes in corticosteroid sensitivity of peripheral blood lymphocytes after strenuous exercise in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 81, no. 1, pp. 228–235. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.81.1.8550757> (In English)
- Deuschle, M., Gotthardt, U., Schweiger, U. et al. (2017) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical dysfunction in elderly, male marathon runners: Feedback sensitivity, stress response, and effects on verbal memory. *Neuroendocrinology*, vol. 105, no. 2, pp. 150–156. <https://www.doi.org/10.1159/000450856> (In English)
- Deuster, P. A., Petrides, J. S., Singh, A. et al. (1998) High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: Sexually dimorphic responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 83, no. 9, pp. 3332–3338. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.83.9.5110> (In English)
- Deuster, P. A., Petrides, J. S., Singh, A. et al. (2000) Endocrine response to high-intensity exercise: Dose-dependent effects of dexamethasone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 85, no. 3, pp. 1066–1073. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.85.3.6444> (In English)
- Deuster, P. A., Zelazowska, E. B., Singh, A., Sternberg, E. M. (1999) Expression of lymphocyte subsets after exercise and dexamethasone in high and low stress responders. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 31, no. 12, pp. 1799–1806. <https://www.doi.org/10.1097/00005768-199912000-00016> (In English)
- Duclos, M., Corcuff, J.-B., Arsac, L. et al. (1998) Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clinical Endocrinology*, vol. 48, no. 4, pp. 493–501. <https://www.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00334.x> (In English)
- Duclos, M., Corcuff, J. B., Pehourcq, F., Tabarin, A. (2001) Decreased pituitary sensitivity to glucocorticoids in endurance-trained men. *European Journal of Endocrinology*, vol. 144, no. 4, pp. 363–368. <https://www.doi.org/10.1530/eje.0.1440363> (In English)
- Duclos, M., Corcuff, J.-B., Rashedi, M. et al. (1997) Trained versus untrained men: Different immediate post-exercise responses of pituitary adrenal axis. A preliminary study. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 75, no. 4, pp. 343–350. <https://www.doi.org/10.1007/s004210050170> (In English)
- Duclos, M., Gouarne, C., Bonnemaïson, D. (2003) Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Applied Physiology*, vol. 94, no. 3, pp. 869–875. <https://www.doi.org/10.1152/japplphysiol.00108.2002> (In English)
- Duclos, M., Minkhar, M., Sarrieau, A. et al. (1999) Reversibility of endurance training-induced changes on glucocorticoid sensitivity of monocytes by an acute exercise. *Clinical Endocrinology*, vol. 51, no. 6, pp. 749–756. <https://www.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00878.x> (In English)
- Elias, A. N., Wilson, A. F., Pandian, M. R. et al. (1991) Corticotropin releasing hormone and gonadotropin secretion in physically active males after acute exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 62, no. 3, pp. 171–174. <https://www.doi.org/10.1007/BF00643737> (In English)
- Farrell, P. A., Garthwaite, T. L., Gustafson, A. B. (1983) Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, vol. 55, no. 5, pp. 1441–1444. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1983.55.5.1441> (In English)
- Galliven, E. A., Singh, A., Michelson, D. et al. (1997) Hormonal and metabolic responses to exercise across time of day and menstrual cycle phase. *Journal of Applied Physiology*, vol. 83, no. 6, pp. 1822–1831. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1997.83.6.1822> (In English)
- Hackney, A. C., Walz, E. A. (2013) Hormonal adaptation and the stress of exercise training: The role of glucocorticoids. *Trends in Sport Sciences*, vol. 20, no. 4, pp. 165–171. PMID: 29882537. (In English)
- Hill, E. E., Zack, E., Battaglini, C. et al. (2008) Exercise and circulating cortisol levels: The intensity threshold effect. *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 31, no. 7, pp. 587–591. <https://www.doi.org/10.1007/BF03345606> (In English)

- Hohtari, H., Elovainio, R., Salminen, K., Laatikainen, T. (1988) Plasma corticotropin-releasing hormone, corticotropin, and endorphins at rest and during exercise in eumenorrheic and amenorrheic athletes. *Fertility and Sterility*, vol. 50, no. 2, pp. 233–238. [https://www.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)60065-1](https://www.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)60065-1) (In English)
- Hohtari, H., Salminen-Lappalainen, K., Laatikainen, T. (1991) Response of plasma endorphins, corticotropin, cortisol, and luteinizing hormone in the corticotropin-releasing hormone stimulation test in eumenorrheic and amenorrheic athletes. *Fertility and Sterility*, vol. 55, no. 2, pp. 276–280. [https://www.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54115-6](https://www.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54115-6) (In English)
- Hostrup, M., Jessen, S., Onslev, J. et al. (2017) Two-week inhalation of budesonide increases muscle Na,K ATPase content but not endurance in response to terbutaline in men. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, vol. 27, no. 7, pp. 684–691. <https://www.doi.org/10.1111/sms.12677> (In English)
- Hötting, K., Schickert, N., Kaiser, J. et al. (2016) The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plasticity*, vol. 2016, article 6860573. <https://www.doi.org/10.1155/2016/6860573> (In English)
- Inder, W. J., Hellems, J., Swanney, M. P. et al. (1998) Prolonged exercise increases peripheral plasma ACTH, CRH, and AVP in male athletes. *Journal of Applied Physiology*, vol. 85, no. 3, pp. 835–841. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1998.85.3.835> (In English)
- Jacks, D. E., Sowash, J., Anning, J. et al. (2002) Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. *The Journal of Strength and Conditioning Research*, vol. 16, no. 2, pp. 286–289. <https://www.doi.org/10.1519/00124278-200205000-00018> (In English)
- Kanaley, J. A., Weltman, J. Y., Pieper, K. S. et al. (2001) Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, no. 6, pp. 2881–2889. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.86.6.7566> (In English)
- Karlsson, S. L., Backer, V., Godtfredsen, N. S. (2018) Oral prednisolone for 4 days does not increase exercise tolerance in men with COPD. *Chronic Respiratory Disease*, vol. 15, no. 2, pp. 220–222. <https://www.doi.org/10.1177/1479972317721929> (In English)
- Karlsson, S. L., Backer, V., Godtfredsen, N. (2019) A single administration of glucocorticoid increases exercise capacity in men with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Danish Medical Journal*, vol. 66, no. 1, article A5522. PMID: 30573004. (In English)
- Kraemer, W. J., Ratamess, N. A., Hymer, W. C. et al. (2020) Growth hormone(s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: Roles and integration for cellular development and growth with exercise. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 11, article 33. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2020.00033> (In English)
- Krüger, K., Agnischock, S., Lechtermann, A. et al. (2011) Intensive resistance exercise induces lymphocyte apoptosis via cortisol and glucocorticoid receptor-dependent pathways. *Journal of Applied Physiology*, vol. 110, no. 5, pp. 1226–1232. <https://www.doi.org/10.1152/jappphysiol.01295.2010> (In English)
- Kuipers, H., Van't Hullenaar, G. A. C., Pluim, B. M. et al. (2008) Four weeks' corticosteroid inhalation does not augment maximal power output in endurance athletes. *British Journal of Sports Medicine*, vol. 42, no. 11, pp. 868–871. <https://www.doi.org/10.1136/bjism.2007.042572> (In English)
- Kyu, H. H., Bachman, V. F., Alexander, L. T. et al. (2016) Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: Systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The British Medical Journal*, vol. 354, article i3857. <https://www.doi.org/10.1136/bmj.i3857> (In English)
- Lac, G., Marquet, P., Chassain, A. P., Galen, F. X. (1999) Dexamethasone in resting and exercising men. II. Effects on adrenocortical hormones. *Journal of Applied Physiology*, vol. 87, no. 1, pp. 183–188. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1999.87.1.183> (In English)
- Lamberts, S. W. J., Huizenga, A. T. M., de Lange, P. et al. (1996) Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids*, vol. 61, no. 4, pp. 157–160. [https://www.doi.org/10.1016/0039-128x\(96\)00005-0](https://www.doi.org/10.1016/0039-128x(96)00005-0) (In English)
- Le Panse, B., Thomasson, R., Jollin, L. et al. (2009) Short-term glucocorticoid intake improves exercise endurance in healthy recreationally trained women. *European Journal of Applied Physiology*, vol. 107, no. 4, pp. 437–443. <https://www.doi.org/10.1007/s00421-009-1149-8> (In English)
- Lehmann, M., Foster, C., Dickhuth, H. H., Gastmann, U. (1998) Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 30, no. 7, pp. 1140–1145. <https://www.doi.org/10.1097/00005768-199807000-00019> (In English)
- Lehmann, M., Knizia, K., Gastmann, U. et al. (1993) Influence of 6-week, 6 days per week, training on pituitary function in recreational athletes. *British Journal of Sports Medicine*, vol. 27, no. 3, pp. 186–192. <https://www.doi.org/10.1136/bjism.27.3.186> (In English)
- Lindholm, C., Hirschberg, A. L., Carlström, K., von Schoultz, B. (1995) Altered adrenal steroid metabolism underlying hypercortisolism in female endurance athletes. *Fertility and Sterility*, vol. 63, no. 6, pp. 1190–1194. [https://www.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57595-5](https://www.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57595-5) (In English)
- Löfberg, E., Gutierrez, A., Wernerman, J. et al. (2002) Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 32, no. 5, pp. 345–353. <https://www.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00993.x> (In English)

- Loucks, A. B., Mortola, J. F., Girton, L., Yen, S. S. C. (1989) Alterations in the hypothalamic-pituitary-ovarian and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes in athletic women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 68, no. 2, pp. 402–411. <https://www.doi.org/10.1210/jcem-68-2-402> (In English)
- Lu, K. D., Cooper, D., Haddad, F. et al. (2017) Glucocorticoid receptor expression on circulating leukocytes in healthy and asthmatic adolescents in response to exercise. *Pediatric Research*, vol. 82, no. 2, pp. 261–271. <https://www.doi.org/10.1038/pr.2017.66> (In English)
- Lucertini, F., Ponzio, E., Di Palma, M. et al. (2015) High cardiorespiratory fitness is negatively associated with daily cortisol output in healthy aging men. *PLoS One*, vol. 10, no. 11, article e0141970. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0141970> (In English)
- Luger, A., Deuster, P. A., Kyle, S. B. et al. (1987) Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *The New England Journal of Medicine*, vol. 316, no. 21, pp. 1309–1315. <https://www.doi.org/10.1056/NEJM198705213162105> (In English)
- Marquet, P., Lac, G., Chassain, A. P. et al. (1999) Dexamethasone in resting and exercising men. I. Effects on bioenergetics, minerals, and related hormones. *Journal of Applied Physiology*, vol. 87, no. 1, pp. 175–182. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1999.87.1.175> (In English)
- Nordsborg, N., Ovesen, J., Thomassen, M. et al. (2008) Effect of dexamethasone on skeletal muscle Na⁺,K⁺ pump subunit specific expression and K⁺ homeostasis during exercise in humans. *The Journal of Physiology*, vol. 586, no. 5, pp. 1447–1459. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143073> (In English)
- Papanicolaou, D. A., Petrides, J. S., Tsigos, C. et al. (1996) Exercise stimulates interleukin-6 secretion: Inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, vol. 271, no. 3, pp. E601–605. <https://www.doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.3.E601> (In English)
- Paragliola, R. M., Papi, G., Pontecorvi, A., Corsello, S. M. (2017) Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 10, article 2201. <https://www.doi.org/10.3390/ijms18102201> (In English)
- Petrides, J. S., Gold, P. W., Mueller, G. P. et al. (1997) Marked differences in functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis between groups of men. *Journal of Applied Physiology*, vol. 82, no. 6, pp. 1979–1988. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1997.82.6.1979> (In English)
- Petrides, J. S., Mueller, G. P., Kalogeras, K. T. et al. (1994) Exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Marked differences in the sensitivity to glucocorticoid suppression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 79, no. 2, pp. 377–383. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.79.2.8045951> (In English)
- Ponce, P., del Arco, A., Loprinzi, P. (2019) Physical activity versus psychological stress: Effects on salivary cortisol and working memory performance. *Medicina*, vol. 55, no. 5, article 119. <https://www.doi.org/10.3390/medicina55050119> (In English)
- Pourteymour, S., Hjorth, M., Lee, S. et al. (2017) Dual specificity phosphatase 5 and 6 are oppositely regulated in human skeletal muscle by acute exercise. *Physiological Reports*, vol. 5, no. 19, article e13459. <https://www.doi.org/10.14814/phy2.13459> (In English)
- Putnam, K., Chrousos, G. P., Nieman, L. K., Rubinow, D. R. (2005) Sex-related differences in stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis during induced gonadal suppression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, no. 7, pp. 4224–4231. <https://www.doi.org/10.1210/jc.2004-2525> (In English)
- Rahkila, P., Hakala, E., Alén, M. et al. (1988) β -Endorphin and corticotropin release is dependent on a threshold intensity of running exercise in male endurance athletes. *Life Sciences*, vol. 43, no. 6, pp. 551–558. [https://www.doi.org/10.1016/0024-3205\(88\)90158-0](https://www.doi.org/10.1016/0024-3205(88)90158-0) (In English)
- Robertson, C. V., Immink, M. A., Marino, F. E. (2016) Exogenous cortisol administration; effects on risk taking behavior, exercise performance, and physiological and neurophysiological responses. *Frontiers in Physiology*, vol. 7, article 640. <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2016.00640> (In English)
- Rojas Vega, S., Strüder, H. K., Vera Wahrman, B. et al. (2006) Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. *Brain Research*, vol. 1121, no. 1, pp. 59–65. <https://www.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.08.105> (In English)
- Ronsen, O., Kjeldsen-Kragh, J., Haug, E. et al. (2002) Recovery time affects immunoendocrine responses to a second bout of endurance exercise. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, vol. 283, no. 6, pp. C1612–C1620. <https://www.doi.org/10.1152/ajpcell.00242.2002> (In English)
- Schmidt-Kassow, M., Zink, N., Mock, J. et al. (2014) Treadmill walking during vocabulary encoding improves verbal long-term memory. *Behavioral and Brain Functions*, vol. 10, article 24. <https://www.doi.org/10.1186/1744-9081-10-24> (In English)
- Schulz, A., Harbach, H., Katz, N. et al. (2000) β -Endorphin immunoreactive material and authentic beta-endorphin in the plasma of males undergoing anaerobic exercise on a rowing ergometer. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 21, no. 7, pp. 513–517. <https://www.doi.org/10.1055/s-2000-7413> (In English)
- Sheffield-Moore, M., Urban, R. J. (2004) An overview of the endocrinology of skeletal muscle. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, vol. 15, no. 3, pp. 110–115. <https://www.doi.org/10.1016/j.tem.2004.02.009> (In English)

- Simunkova, K., Jovanovic, N., Rostrup, E. et al. (2016) Effect of a pre-exercise hydrocortisone dose on short-term physical performance in female patients with primary adrenal failure. *European Journal of Endocrinology*, vol. 174, no. 1, pp. 97–105. <https://www.doi.org/10.1530/EJE-15-0630> (In English)
- Singh, A., Zelazowska, E. B., Petrides, J. S. et al. (1996) Lymphocyte subset responses to exercise and glucocorticoid suppression in healthy men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 28, no. 7, pp. 822–828. <https://www.doi.org/10.1097/00005768-199607000-00008> (In English)
- Smits, H. H., Grünberg, K., Derijk, R. H. et al. (1998) Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 111, no. 2, pp. 463–468. <https://www.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00482.x> (In English)
- Smoak, B., Deuster, P., Rabin, D., Chrousos, G. (1991) Corticotropin-releasing hormone is not the sole factor mediating exercise-induced adrenocorticotropin release in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 73, no. 2, pp. 302–306. <https://www.doi.org/10.1210/jcem-73-2-302> (In English)
- Soetens, E., Hueting, J. E., de Meirleir, K. (1995) No influence of ACTH on maximal performance. *Psychopharmacology*, vol. 118, no. 3, pp. 260–266. <https://www.doi.org/10.1007/BF02245953> (In English)
- Sousa e Silva, T., Longui, C. A., Rocha, M. N. et al. (2010) Prolonged physical training decreases mRNA levels of glucocorticoid receptor and inflammatory genes. *Hormone Research in Pediatrics*, vol. 74, no. 1, pp. 6–14. <https://www.doi.org/10.1159/000313586> (In English)
- Stranahan, A. M., Lee, K. (2008) Central mechanisms of HPA axis regulation by voluntary exercise. *NeuroMolecular Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 118–127. <https://www.doi.org/10.1007/s12017-008-8027-0> (In English)
- Strüder, H. K., Hollmann, W., Platen, P. et al. (1998) Hypothalamic-pituitary-adrenal and -gonadal axis function after exercise in sedentary and endurance trained elderly males. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 77, no. 3, pp. 285–288. <https://www.doi.org/10.1007/s004210050334> (In English)
- Strüder, H. K., Hollmann, W., Platen, P. et al. (1999) Neuroendocrine system and mental function in sedentary and endurance-trained elderly males. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 20, no. 3, pp. 159–166. <https://www.doi.org/10.1055/s-2007-971111> (In English)
- Tabata, I., Atomi, Y., Miyashita, M. (1984) Blood glucose concentration dependent ACTH and cortisol responses to prolonged exercise. *Clinical Physiology*, vol. 4, no. 4, pp. 299–307. <https://www.doi.org/10.1111/j.1475-097x.1984.tb00805.x> (In English)
- Tabata, I., Ogita, F., Miyachi, M., Shibayama, H. (1991) Effect of low blood glucose on plasma CRE, ACTH, and cortisol during prolonged physical exercise. *Journal of Applied Physiology*, vol. 71, no. 5, pp. 1807–1812. <https://www.doi.org/10.1152/jappl.1991.71.5.1807> (In English)
- Tharp, G. D. (1975) The role of glucocorticoids in exercise. *Medicine and Science in Sports*, vol. 7, no. 1, pp. 6–11. PMID: 1143055. (In English)
- Thomasson, R., Rieth, N., Jollin, L. et al. (2011) Short-term glucocorticoid intake and metabolic responses during long-lasting exercise. *Hormone and Metabolic Research*, vol. 43, no. 3, pp. 216–222. <https://www.doi.org/10.1055/s-0030-1269919> (In English)
- Traustadóttir, T., Bosch, P. R., Cantu, T., Matt, K. S. (2004) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: Effects of aging and fitness. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 89, no. 7, pp. 3248–3254. <https://www.doi.org/10.1210/jc.2003-031713> (In English)
- Tsuda, Y., Murakami, R., Yamaguchi, M., Seki, T. (2020) Acute supplementation with an amino acid mixture suppressed the exercise-induced cortisol response in recreationally active healthy volunteers: A randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, vol. 17, no. 1, article 39. <https://www.doi.org/10.1186/s12970-020-00369-2> (In English)
- Van der Pompe, G., Bernardis, N., Kavelaars, A., Heijnen, C. (2001) An exploratory study into the effect of exhausting bicycle exercise on endocrine and immune responses in post-menopausal women: Relationships between vigour and plasma cortisol concentrations and lymphocyte proliferation following exercise. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 22, no. 6, pp. 447–453. <https://www.doi.org/10.1055/s-2001-16243> (In English)
- Villanueva, A. L., Schlosser, C., Hopper, B. et al. (1986) Increased cortisol production in women runners. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 63, no. 1, pp. 133–136. <https://www.doi.org/10.1210/jcem-63-1-133> (In English)
- Viru, A., Karelson, K., Smirnova, T. (1992) Stability and variability in hormonal responses to prolonged exercise. *International Journal of Sports Medicine*, vol. 13, no. 3, pp. 230–235. <https://www.doi.org/10.1055/s-2007-1021259> (In English)
- Wahl, P., Zinner, C., Achtzehn, S. et al. (2010) Effect of high- and low-intensity exercise and metabolic acidosis on levels of GH, IGF-I, IGFBP-3 and cortisol. *Growth Hormone & IGF Research*, vol. 20, no. 5, pp. 380–385. <https://www.doi.org/10.1016/j.ghir.2010.08.001> (In English)
- Whorwood, C. B., Donovan, S. J., Wood, P. J., Phillips, D. I. (2001) Regulation of glucocorticoid receptor α and β isoforms and type I 11β -hydroxysteroid dehydrogenase expression in human skeletal muscle cells: A key role in the pathogenesis of insulin resistance? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, no. 5, pp. 2296–2308. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.86.5.7503> (In English)

- Wittert, G. A., Stewart, D. E., Graves, M. P. et al. (1991) Plasma corticotrophin releasing factor and vasopressin responses to exercise in normal man. *Clinical Endocrinology*, vol. 35, no. 4, pp. 311–317. <https://www.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb03542.x> (In English)
- Yanovski, J. A., Yanovski, S. Z., Boyle, A. J. et al. (2000) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity during exercise in African American and Caucasian women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 85, no. 8, pp. 2660–2663. <https://www.doi.org/10.1210/jcem.85.8.6708> (In English)
- Yarushkina, N. I., Komkova, O. P., Filaretova, L. P. (2020) Influence of forced treadmill and voluntary wheel running on the sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic stimuli in male rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 71, no. 6, pp. 803–815. <https://www.doi.org/10.26402/jpp.2020.6.04> (In English)
- Yu, D. T., Clements, P. J., Pearson, C. M. (1977) Effect of corticosteroids on exercise-induced lymphocytosis. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 28, no. 2, pp. 326–331. PMID: [301451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/301451/). (In English)
- Zorgati, H., Prieur, F., Vergniaud, T. et al. (2014) Ergogenic and metabolic effects of oral glucocorticoid intake during repeated bouts of high-intensity exercise. *Steroids*, vol. 86, pp. 10–15. <https://www.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.008> (In English)



УДК 612.825.4

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>

Влияние электростимуляции орбитофронтальной коры на систему кровообращения анестезированной крысы

В. Г. Александров^{✉1}, Е. А. Губаревич¹, Т. С. Туманова^{1,2},
Т. Н. Кокурина¹, А. Ю. Маркова^{1,2}, Г. И. Рыбакова¹

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

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

Сведения об авторах

Вячеслав Георгиевич Александров,
SPIN-код: 6752-2718,
Scopus AuthorID: 7202754123,
ORCID: 0000-0002-5079-633X,
e-mail: aleksandrovv@infran.ru

Елена Алексеевна Губаревич,
ORCID: 0000-0003-2305-2279,
e-mail: elenagubarevich@mail.ru

Татьяна Сергеевна Туманова,
SPIN-код: 9054-0304,
Scopus AuthorID: 57109162900,
ORCID: 0000-0001-6393-6699,
e-mail: tumanovats@infran.ru

Татьяна Николаевна Кокурина,
SPIN-код: 3519-9096,
Scopus AuthorID: 52663784500,
ORCID: 0000-0003-2033-5142,
e-mail: kokurinatn@infran.ru

Анастасия Юрьевна Маркова,
ORCID: 0000-0002-4503-252X,
e-mail: markovau@infran.ru

Галина Ивановна Рыбакова,
ORCID: 0000-0001-9709-408X,
e-mail: rybakovagi@infran.ru

Для цитирования:

Александров, В. Г., Губаревич, Е. А., Туманова, Т. С., Кокурина, Т. Н., Маркова, А. Ю., Рыбакова, Г. И. (2021) Влияние электростимуляции орбитофронтальной коры на систему кровообращения анестезированной крысы. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 297–306.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>

Получена 9 апреля 2021; прошла рецензирование 11 мая 2021; принята 12 мая 2021.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

Аннотация. Одной из актуальных проблем интегративной физиологии остается выяснение роли различных областей коры больших полушарий в управлении функциями висцеральных систем. Установлено, что непосредственное участие в контроле автономных функций принимают две области префронтальной коры: медиальная (инфраламбическая) и латеральная (инсулярная). Вместе с тем предполагается, что в контроль автономных функций могут вовлекаться и другие области префронтальной коры, в частности поля, расположенные на орбитофронтальной поверхности больших полушарий. Для проверки этой гипотезы было исследовано влияние микростимуляции латерального орбитального и вентрального орбитального полей на артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Эксперименты были проведены на лабораторных крысах (самцы Вистар, вес 250–300 г, n = 12), анестезированных уретаном (1600 мг/кг, в/б). Артериальное давление регистрировали прямым способом, через катетер, введенный в бедренную артерию. Кору стимулировали 10-секундными сериями прямоугольных импульсов тока (150–200 мкА, 50 Гц, 1 мс) через монополярный электрод, который погружали в нужную точку при помощи стереотаксического аппарата. Было обнаружено, что артериальное давление и частота сердечных сокращений остаются стабильными на протяжении всего эксперимента. Преобладающим эффектом стимуляции орбитофронтальной коры было кратковременное падение артериального давления, которое не сопровождалось изменениями частоты сердечных сокращений. Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу. Перспективным направлением дальнейших исследований может стать изучение нейрофизиологических механизмов взаимодействия орбитофронтальной коры с полями автономной коры.

Ключевые слова: префронтальная кора, крыса, автономный контроль, система кровообращения, артериальное давление.

Права: © В. Г. Александров, Е. А. Губаревич, Т. С. Туманова, Т. Н. Кокурина, А. Ю. Маркова, Г. И. Рыбакова (2021).
Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

The effect of electrical stimulation of the orbitofrontal cortex on the circulatory system of an anesthetized rat

V. G. Aleksandrov^{✉1}, E. A. Gubarevich¹, T. S. Tumanova^{1,2},
T. N. Kokurina¹, A. Yu. Markova^{1,2}, G. I. Rybakova¹

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

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

Authors

Viacheslav G. Aleksandrov,
SPIN: 6752-2718,
Scopus AuthorID: 7202754123,
ORCID: 0000-0002-5079-633X,
e-mail: aleksandrovv@infran.ru

Elena A. Gubarevich,
ORCID: 0000-0003-2305-2279,
e-mail: elenagubarevich@mail.ru

Tatiana S. Tumanova,
SPIN: 9054-0304,
Scopus AuthorID: 57109162900,
ORCID: 0000-0001-6393-6699,
e-mail: tumanovats@infran.ru

Tatiana N. Kokurina,
SPIN: 3519-9096,
Scopus AuthorID: 52663784500,
ORCID: 0000-0003-2033-5142,
e-mail: kokurinatn@infran.ru

Anastasia Yu. Markova,
ORCID: 0000-0001-9709-408X,
e-mail: markovaau@infran.ru

Galina I. Rybakova,
ORCID: 0000-0001-9709-408X,
e-mail: rybakovagi@infran.ru

For citation:

Aleksandrov, V. G.,
Gubarevich, E. A., Tumanova, T. S.,
Kokurina, T. N., Markova, A. Yu.,
Rybakova, G. I.
(2021) The effect of electrical stimulation of the orbitofrontal cortex on the circulatory system of an anesthetized rat. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 297–306.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-297-306>

Received 9 April 2021;
reviewed 11 May 2021;
accepted 12 May 2021.

Abstract. One of the urgent problems of integrative physiology is the determination of the role of the cerebral cortex various areas in the autonomic control. It has been established that two areas of the prefrontal cortex are directly involved in the control of autonomic functions: medial (infralimbic) and lateral (insular). At the same time, it could be supposed that other areas of the prefrontal cortex can be involved in the autonomic functions, in particular, the fields located on the orbitofrontal surface of the cerebral hemispheres. To test this hypothesis, the effect of microstimulation of the lateral orbital and ventral orbital fields on arterial pressure and heart rate was investigated. Experiments had been performed on laboratory rats (males Wistar, weight 250–300 g, n = 12) anesthetized with urethane (1600 mg/kg, i.p.). Arterial pressure was recorded directly through a catheter inserted into the femoral vein. The cortex was stimulated with a 10 s trains of rectangular pulses of current (150–200 μ A, 50 Hz) through a monopolar electrode, which was immersed at the desired point with a stereotaxic apparatus. It had been found that blood pressure and heart rate remained stable throughout the experiment. The predominant effect of the orbitofrontal cortex stimulation was a short-term drop in arterial pressure, which was not accompanied by changes in heart rate. The results obtained confirm the hypothesis put forward. A promising direction for further research may be the study of neurophysiological mechanisms of interaction of the orbitofrontal cortex with the fields of the autonomic cortex.

Keywords: prefrontal cortex, rat, autonomic control, circulatory system, arterial pressure.

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) (0134-2019-0001).

Copyright: © V. G. Aleksandrov, E. A. Gubarevich, T. S. Tumanova, T. N. Kokurina, A. Yu. Markova, G. I. Rybakova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Введение

Одной из актуальных проблем современной интегративной физиологии остается выяснение роли различных областей коры больших полушарий в управлении функциями автономных систем. Считается, что нервный контроль автономных функций осуществляет центральная автономная сеть, в состав которой наряду с областями так называемой автономной коры входят многочисленные подкорковые и стволовые структуры (Benarroch 1993; Smith et al. 2017). К автономной коре традиционно относят две области префронтальной коры, обладающие рядом признаков, которые сближают их между собой и свидетельствуют об их участии в автономном контроле. У крыс это инфраламбическая кора, расположенная на медиальной поверхности полушария, и инсулярная кора, расположенная на латеральной поверхности. Обе эти области относятся к межзачаточной коре и отвечают основным критериям, по которым производится идентификация коры как автономной. Установлено, в частности, что они связаны с другими структурами, вовлеченными в автономный контроль, их раздражение и повреждение приводит к изменениям активности автономных систем, в них регистрируются изменения электрической активности в ответ на стимуляцию интерорецепторов или висцеральных афферентов (Cechetto, Saper 1990). С другой стороны, согласно современной иерархической модели нейровисцеральной интеграции, в автономный контроль могут быть вовлечены и те области коры больших полушарий, функции которых в этом контексте до недавнего времени не исследовались (Smith et al. 2017). Предполагается, в частности, что в контроле автономных функций могут принимать участие области префронтальной коры, расположенные на орбитофронтальной поверхности больших полушарий. Орбитофронтальную кору (ОФК) обычно рассматривают как ассоциативную кору высокого порядка; предполагается,

что в ней осуществляется интеграция обонятельной, вкусовой и других сенсорных модальностей. Кроме того, экспериментально установлено, что ОФК вовлекается в реализацию эмоций, формирование мотиваций, участвует в процессе принятия решений, связанных с вознаграждением (Rolls 2000; 2004; Wojtasik et al. 2020). Вместе с тем описаны связи ОФК со структурами центральной автономной сети (Babalian et al. 2019; Hirose et al. 2016; Rolls 1996). Установлено, что электрическая стимуляция ОФК приматов приводит к изменениям активности автономных систем (Babalian et al. 2019; Hirose et al. 2016), а ОФК человека участвует в обработке информации, поступающей от аортальных барорецепторов (Kimmerly et al. 2005). Эти и другие данные дают основания для предположения о том, что ОФК играет определенную роль в формировании автономного компонента эмоционально-окрашенных когнитивных процессов и является источником нисходящих влияний на состояние внутренних органов. Перспективной целью нейрофизиологических исследований является выяснение конкретных механизмов, посредством которых реализуются автономные функции ОФК. Для достижения этой цели необходимо, прежде всего, исследовать автономные эффекты стимуляции различных областей ОФК. Задачей настоящего исследования стало изучение влияния стимуляции различных областей ОФК на артериальное давление и частоту сердечных сокращений анестезированной крысы.

Методика

Эксперименты проведены на 12 крысах-самцах линии Вистар (вес 250–270 г), полученных из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» (Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Колтуши, Россия). Животных содержали в стандартных пластиковых клетках, при свободном доступе к корму и воде, температуре окружающей среды 21 ± 1 °С, относительной

влажности воздуха 60% и чередовании 12:12-часовых циклов свет-темнота. Все экспериментальные процедуры были одобрены Биоэтическим комитетом ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Хирургическая подготовка

Крыс анестезировали уретаном (1600 мг/кг, внутривенно). Глубину анестезии оценивали по реакции на ущемление хвоста и по выраженности роговичного рефлекса. Температуру тела поддерживали на уровне 37 °С с помощью гомеотермического контроллера (ML295/R, ADInstruments, Австралия). Животному устанавливали трахеостому для обеспечения свободного дыхания, в правую бедренную артерию вводили катетер, заполненный гепаринизированным физиологическим раствором (50 ед/мл). Затем животное помещали в стереотаксический аппарат (SR-6R-HT, Narishige, Japan), голову фиксировали в горизонтальном положении. Для обеспечения доступа к ОФК проводили локальную краниотомию по средней линии на протяжении 3,5–5,5 мм ростральнее *bregma*.

Регистрация артериального давления

Артериальный катетер подключали к датчику артериального давления (MLT1199, ADInstruments, Австралия), соединенному с входом мостового усилителя (FE224, ADInstruments, Австралия). Сигнал с выхода усилителя поступал на вход устройства сбора данных (PL3508, ADInstruments, Австралия). При помощи пакета программ LabChart 7.0 регистрировали артериальное давление (АД); рассчитывали среднее АД (АД_{ср}) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Стереотаксис и микроstimуляция орбитофронтальной коры

Металлический электрод (ТМ33В01, WPI, США) при помощи микроманипулятора погружали последовательно в точки левого полушария, лежащие в плане +4,2 мм относительно *bregma* (Paxinos, Watson 1998). Координаты точек, подвергавшихся раздражению, были следующие: латеральная орбитальная область (ЛО) — 2,0 мм латеральнее сагиттальной плоскости, 3,0 мм в глубину от поверхности мозга; вентральная орбитальная область (ВО), соответственно, 1,0 мм и 3,5 мм. Индифферентный электрод вводили в мышцы шеи. Кору раздражали при помощи программируемого электростимулятора (модель 4100, А-М Systems, США) сериями прямоугольных импульсов тока положительной полярности, силой 150–200 мкА, длительностью

1 мс, частотой следования 50 имп/с; продолжительность серий составляла 10–20 с.

Экспериментальный протокол

К регистрации приступали через 30 минут после окончания хирургической подготовки животного, еще через 30 минут проходили первый трек. После определения порогов реакции системы кровообращения производили 3 стимуляции в каждой точке. Интервал между предъявлениями стимулов составлял 5–10 минут.

Гистологический контроль

В конце эксперимента животное усыпляли передозировкой анестетика. Мозг извлекали и фиксировали в 10% формалине. На замораживающем микротоме изготавливали срезы толщиной 75 мкм и по трекам, оставшимся после введения электрода, верифицировали точки стимуляции.

Измерения и статистика

Измерения учитываемых параметров производили средствами LabChart 7.0. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета анализа MS Excel. Рассчитывали средние значения величин и их ошибки. Для определения достоверности различий использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна — Уитни, T-критерий Уилкоксона). Различия считали достоверными при $p \leq 0,01$.

Результаты

Фоновые значения величины АД и ЧСС

Величины артериального давления и частоты сердечных сокращений, зарегистрированных на 30-й минуте регистрации (перед нанесением первого стимула) и на 120-й минуте (в конце эксперимента), приведены в таблице 1.

Расчеты показали отсутствие достоверных отличий между величинами указанных параметров в начале и в конце эксперимента. Следовательно, состояние системы кровообращения в наших экспериментах было стабильным.

Эффекты стимуляции ЛО

На раздражение ЛО система кровообращения в 10 экспериментах реагировала падением АД, которое не сопровождалось изменением ЧСС (рис. 1). В двух экспериментах наблюдались прессорные ответы на стимуляцию, которые также не сопровождалось изменениями сердечного ритма.

Табл. 1. Параметры системы кровообращения анестезированной крысы в начале и в конце эксперимента

Время	Показатель	АД _{сист} , мм рт. ст.	АД _{диаст} , мм рт. ст.	АД _{ср} , мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
30 мин		128,2 ± 5,58	82,6 ± 8,35	97,8 ± 6,61	401 ± 26,15
120 мин		122 ± 8,35	83,4 ± 6,26	96,2 ± 5,91	412 ± 23,84

Table 1. Parameters of the circulatory system of an anesthetized rat at the start and at the end of the experiment

Time	Indicators	SAP, mmHg	DAP, mmHg	MAP, mmHg	HR, bpm
30 min		128,2 ± 5,58	82,6 ± 8,35	97,8 ± 6,61	401 ± 26,15
120 min		122 ± 8,35	83,4 ± 6,26	96,2 ± 5,91	412 ± 23,84

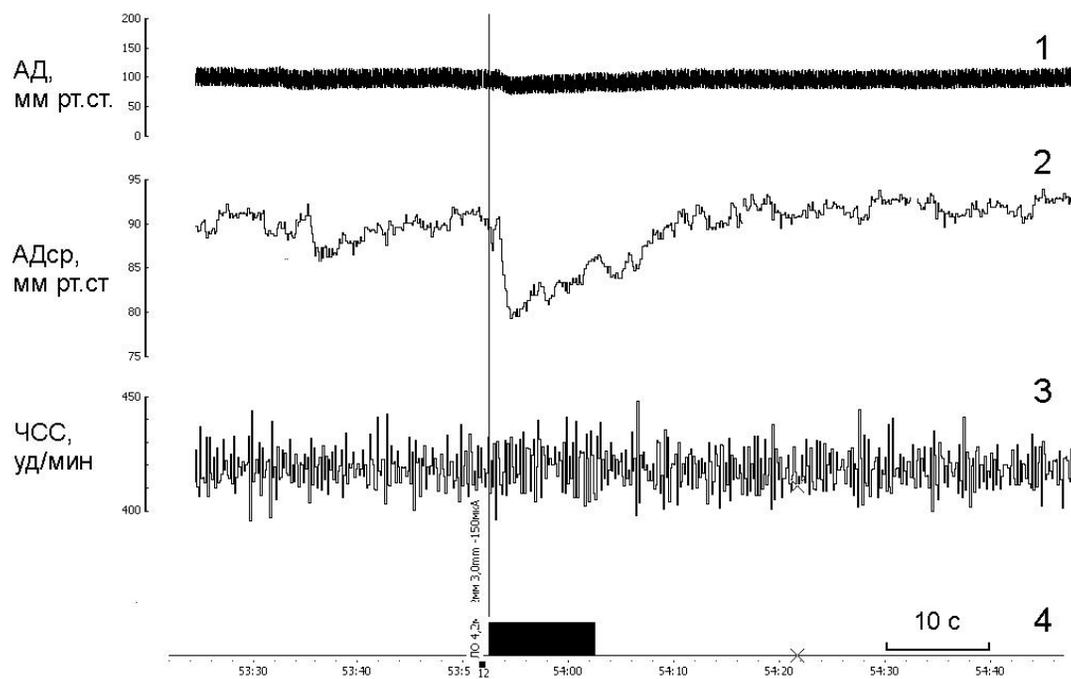


Рис. 1. Депрессорный ответ системы кровообращения на раздражение латеральной орбитальной области анестезированной крысы.

1 — запись артериального давления, 2 — среднее артериальное давление, 3 — частота сердечных сокращений, 4 — отметка раздражения. Вертикальная линия — момент начала стимуляции.

Сила раздражения — 150 мкА, частота следования импульсов 50 имп/с, длительность импульса 1 мс, длительность серии стимулов 10 с. Координаты точки раздражения: +4,5 мм роstralнее уровня *bregma*, 2,0 мм латеральнее сагиттальной плоскости, глубина погружения кончика электрода 3,0 мм от поверхности мозга

Fig. 1. Depressor response of the circulatory system to stimulation of the lateral orbital area of the anesthetized rat.

1—arterial pressure record, 2—mean arterial pressure, 3—heart rate, 4—stimuli record. The vertical line signs the start of stimulation. The parameters of the stimulus: current 150 μ A, frequency 50 i.p.s., pulse width 1 ms, train duration 10 s. Coordinates of stimulation point: +4.5 mm rostral to the *bregma* level, 2.0 mm lateral to the sagittal plane, the electrode tip immersion depth is 3.0 mm from the brain surface

Было установлено, что фокус максимальных реакций (ФМР) системы кровообращения в ЛО располагается на глубине 3,0 мм от поверхности мозга (рис. 2А). В этой точке величина депрессорных ответов ($n = 30$) составляла в среднем $8,4 \pm 0,5$ мм рт. ст., то есть AD_{cp} снижалось в среднем на $13,2 \pm 1,0\%$, причем снижение оказалось статистически достоверным при $p \leq 0,01$. Величина прессорных ответов ($n = 6$) равнялась в среднем $7,6 \pm 0,7$ мм рт. ст. соответственно AD_{cp} повышалось на $6,5 \pm 0,7\%$ (рис. 2В).

Эти изменения также оказались статистически достоверными.

Эффекты стимуляции ВО

Максимальные ответы на раздражение ВО удавалось получить при стимуляции точки, расположенной на глубине 3,5 мм (рис. 2А). В 9 экспериментах были зарегистрированы депрессорные ответы, в 3 — прессорные; ЧСС во всех случаях оставалась стабильной. Средняя величина депрессорных ответов

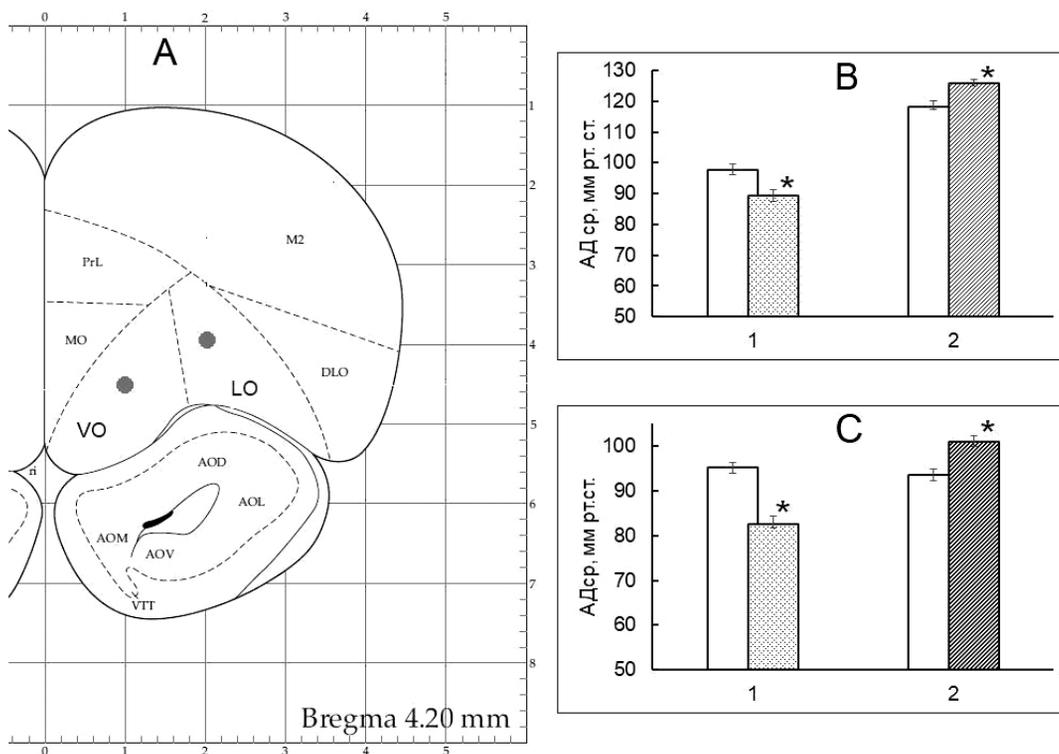


Рис. 2. Величина депрессорных и прессорных ответов на раздражение латеральной орбитальной и вентральной орбитальной области анестезированной крысы.

А — схема фронтального среза мозга крысы (по: Paxinos, Watson 1998); точками обозначены фокусы максимальных реакций. М2 — вторичная моторная кора; PrL — прелимбическая кора; МО — медиальная орбитальная кора; DLO — дорсолатеральная орбитальная кора; LO — латеральная орбитальная кора; VO — вентральная орбитальная кора.

В и С, соответственно — эффекты стимуляции латеральной орбитальной (LO) и вентральной орбитальной (VO) коры. 1 — депрессорные ответы, 2 — прессорные ответы. Светлые столбики — величина AD_{cp} перед нанесением стимула. Заштрихованные столбики — величина AD_{cp} на фоне стимуляции: минимальная (в случае депрессорных ответов) и максимальная (в случае прессорных ответов). Вертикальные линии обозначают стандартные ошибки.

* — отличия от фоновых значений AD_{cp} достоверны при $p \leq 0,01$

Fig. 2. The magnitude of depressor and pressor responses to stimulation of the lateral orbital and ventral orbital area of the anesthetized rat.

A—diagram of a frontal section of a rat brain (after: Paxinos, Watson 1998); the dots mark focuses of maximal reaction. M2—secondary motor cortex; PrL—prelimbic cortex; MO—medial orbital cortex; DLO—dorsolateral orbital cortex; LO—lateral orbital cortex; VO—ventral orbital cortex.

B and C, respectively, are the stimulation effects of the lateral orbital (LO) and ventral orbital (VO) cortex. 1—depressor responses, 2—pressor responses. Light bars—mean arterial pressure (MAP) immediately before the stimulation. The shaded bars—the MAP value under the stimulation: minimum (in the case of depressor responses) and maximum (in the case of pressor responses). Vertical lines represent standard errors.

*—differences from the background values of MAP are significant at $p \leq 0.01$

($n = 27$) составляла $12,4 \pm 0,9$ мм рт. ст. или $13,3 \pm 0,7\%$, прессорных ($n = 9$), соответственно $7,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. или $7,3 \pm 0,6\%$ (рис. 2С).

Таким образом, было установлено, что преобладающей реакцией циркуляторной системы анестезированной крысы на микростимуляцию полей орбитофронтальной коры является падение АД_{ср}, которое не сопровождается изменениями ЧСС.

Обсуждение

Изменение состояния одной или нескольких автономных функций представляет собой обычную реакцию на микроэлектростимуляцию структур центральной нервной системы, участвующих в автономном контроле. Такие реакции наблюдаются при микроэлектростимуляции структур центральной автономной сети, в том числе области медиальной и латеральной префронтальной коры. Нами впервые обнаружено, что стимуляция полей префронтальной коры, расположенных на орбитальной поверхности больших полушарий, также вызывает реакции системы кровообращения. Этот факт прямо доказывает, что орбитофронтальные области префронтальной коры могут принимать участие в контроле функции кровообращения. Вместе с тем возникает ряд вопросов, требующих дальнейшего экспериментального исследования. Прежде всего, это вопросы о природе и путях реализации обнаруженных эффектов.

Достаточно давно известно, что стимуляция медиальной префронтальной коры оказывает модулирующее действие на состояние системы кровообращения (Cechetto, Saper 1990). Установлено, что она подавляет активность симпатозовбуждающих нейронов ростральной части вентролатеральной области продолговатого мозга (Verberne 1996), что приводит к расширению сосудов (Crippa et al. 2000; Owens, Verberne 2001), снижению периферического сопротивления и падению АД. Кроме того, существуют прямые доказательства того, что медиальная префронтальная кора способна модулировать не только симпатический вазомоторный, но и парасимпатический кардиомоторный драйв (Verberne, Owens 1998). Поэтому депрессорные ответы на раздражение медиальной префронтальной коры сопровождаются брадикардией. Депрессорные реакции на стимуляцию инсулярной коры, которые были зарегистрированы в предыдущих исследованиях, также как правило сопровождались брадикардией (Hardy, Holmes 1988; Hardy, Mack 1990; Oppenheimer, Cechetto 2016; Sun 1992; Yasui et al. 1991). Таким образом, отсутствие кардиомоторного компонента

является характерной особенностью депрессорных ответов на стимуляцию орбитофронтальной коры, которые описываются в настоящей работе. Можно предположить, что стимуляция орбитофронтальной коры приводит к ослаблению симпатического драйва, и это предположение может быть проверено в дальнейшем в прямых экспериментах.

Пути, по которым реализуются эффекты стимуляции медиальной префронтальной коры, могут включать в себя структуры гипоталамуса, а также прямые проекции к медуллярным структурам, участвующим в контроле функции кровообращения. К ним относятся ядро солитарного тракта (Hurley et al. 1991; Owens et al. 1999) и ростральная часть вентролатеральной области продолговатого мозга (Owens, Verberne 2000; Terreberry, Neafsey 1987; van Bockstaele et al. 1989). Поскольку установлено, что торможение нейронов ядра солитарного тракта агонистом ГАМК А-рецепторов мусцимолом приводит к одновременному ослаблению сердечно-сосудистых реакций, вызванных стимуляцией инфраламбической коры (Owens et al. 1999), то возможность реализации эффектов стимуляции медиальной префронтальной коры по прямым кортико-бульбарным путям можно считать доказанной. Инсулярная кора формирует прямые нисходящие проекции к ядру солитарного тракта (Neafsey et al. 1986; Saper 1982; Shipley 1982; van Der Kooy et al. 1984; Yasui et al. 1991). Следовательно, латеральная префронтальная кора также может, в принципе, модулировать активность нейронов ядра солитарного тракта. Однако ответы на стимуляцию инсулярной коры не исчезали после прерывания синаптической передачи в этом ядре (Cechetto, Chen 1990). Напротив, эти ответы ослабевали после введения иботеновой кислоты в латеральную гипоталамическую область (Hardy, Mack 1990). Поэтому нет оснований считать, что депрессорные реакции, вызванные стимуляцией латеральной префронтальной коры, являются результатом активации прямых кортикобульбарных путей. Скорее они опосредуются синаптическими контактами в гипоталамусе, нейроны которого затем модулируют активность пресимпатических нейронов, расположенных в ростральной части вентролатеральной области продолговатого мозга (Cechetto, Chen 1990; Hardy 1994). Таким образом, депрессорные эффекты стимуляции префронтальной коры могут реализовываться как с участием, так и без участия прямых проекций к ядрам продолговатого мозга. Описанные в настоящем исследовании реакции на стимуляцию орбито-фронтальной

коры реализуются, вероятнее всего, при участии проекций к гипоталамусу или к центральному серому веществу (Babalian et al. 2019). Прямых проекций из орбитофронтальной коры крысы к ядрам продолговатого мозга пока не обнаружено.

Таким образом, гипотеза о возможном вовлечении полей орбитофронтальной коры в контроль функции кровообращения получила экспериментальное подтверждение. Перспективным направлением дальнейших исследований может стать изучение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, обеспечивающих изменения в состоянии функции кровообращения и, возможно, других автономных функций, возникающие при экспериментальных воздействиях на орбитофронтальную кору.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Соответствие принципам этики

Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Bioэтического комитета ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН.

Ethics approval

All procedures performed in the study complied with the ethical standards approved by the legal

acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the Bioethical Committee of the Pavlov Institute of Physiology RAS.

Вклад авторов

а. Вячеслав Георгиевич Александров — идея работы, планирование экспериментов, редактирование рукописи;

б. Елена Алексеевна Губаревич — идея работы, планирование и проведение экспериментов, подготовка рукописи;

с. Татьяна Сергеевна Туманова — проведение экспериментов;

д. Татьяна Николаевна Кокурина — проведение экспериментов, обработка результатов;

е. Анастасия Юрьевна Маркова — проведение экспериментов, обработка результатов;

ф. Галина Ивановна Рыбакова — проведение экспериментов, обработка результатов.

Author contributions

a. Viacheslav G. Aleksandrov—study idea, experiment planning, manuscript editing;

b. Elena A. Gubarevich—study idea, planning and conducting experiments, preparation of a manuscript;

c. Tatiana S. Tumanova—carrying out experiments;

d. Tatiana N. Kokurina—carrying out experiments, processing the results;

e. Anastasia Yu. Markova—carrying out experiments, processing the results;

f. Galina I. Rybakova—carrying out experiments, processing the results.

References

- Babalian, A., Eichenberger, S., Bilella, A. et al. (2019) The orbitofrontal cortex projects to the paraventricular nucleus of the ventrolateral hypothalamus and to its targets in the ventromedial periaqueductal grey matter. *Brain Structure & Function*, vol. 224, no. 1, pp. 293–314. <https://www.doi.org/10.1007/s00429-018-1771-5> (In English)
- Benarroch, E. E. (1993) The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 68, no. 10, pp. 988–1001. [https://www.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62272-1](https://www.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62272-1) (In English)
- Cechetto, D. F., Chen, S. J. (1990) Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. *The American Journal of Physiology*, vol. 258, no. 1, pp. R245–R255. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1990.258.1.R245> (In English)
- Cechetto, D. F., Saper, C. B. (1990) Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: A. D. Loewy, K. M. Spyer (ed.). *Central regulation of autonomic functions*. New York: Oxford University Press, pp. 208–223. (In English)
- Crippa, G. E., Lewis, S. J., Johnson, A. K., Corrèa, F. M. (2000) Medial prefrontal cortex acetylcholine injection-induced hypotension: The role of hindlimb vasodilation. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 79, no. 1, pp. 1–7. [https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838\(99\)00091-0](https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838(99)00091-0) (In English)

- Hardy, S. G. P. (1994) Anatomical data supporting the concept of prefrontal influences upon hypothalamo-medullary relays in the rat. *Neuroscience Letters*, vol. 169, no. 1-2, pp. 17–20. [https://www.doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90346-8](https://www.doi.org/10.1016/0304-3940(94)90346-8) (In English)
- Hardy, S. G. P., Holmes, D. E. (1988) Prefrontal stimulus-produced hypotension in rat. *Experimental Brain Research*, vol. 73, no. 2, pp. 249–255. <https://www.doi.org/10.1007/BF00248217> (In English)
- Hardy, S. G., Mack, S. M. (1990) Brainstem mediation of prefrontal stimulus-produced hypotension. *Experimental Brain Research*, vol. 79, no. 2, pp. 393–399. <https://www.doi.org/10.1007/BF00608250> (In English)
- Hirose, S., Osada, T., Ogawa, A. et al. (2016) Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 10, article 244. <https://www.doi.org/10.3389/fnhum.2016.00244> (In English)
- Hurley, K. M., Herbert, H., Moga, M. M., Saper, C. B. (1991) Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 308, no. 2, pp. 249–276. <https://www.doi.org/10.1002/cne.903080210> (In English)
- Kimmerly, D. S., O'Leary, D. D., Menon, R. S. et al. (2005) Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *The Journal of Physiology*, vol. 569, no. 1, pp. 331–345. <https://www.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.091637> (In English)
- Neafsey, E. J., Hurlley-Gius, K. M., Arvanitis, D. (1986) The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus. *Brain Research*, vol. 377, no. 2, pp. 261–270. [https://www.doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90867-x](https://www.doi.org/10.1016/0006-8993(86)90867-x) (In English)
- Oppenheimer, S., Cechetto, D. (2016) The insular cortex and the regulation of cardiac function. *Comprehensive Physiology*, vol. 6, no. 2, pp. 1081–1133. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140076> (In English)
- Owens, N. C., Sartor, D. M., Verberne, A. J. M. (1999) Medial prefrontal cortex depressor response: Role of the solitary tract nucleus in the rat. *Neuroscience*, vol. 89, no. 4, pp. 1331–1346. [https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00389-3](https://www.doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00389-3) (In English)
- Owens, N. C., Verberne, A. J. (2000) Medial prefrontal depressor response: Involvement of the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 78, no. 2-3, pp. 86–93. [https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838\(99\)00062-4](https://www.doi.org/10.1016/s0165-1838(99)00062-4) (In English)
- Owens, N. C., Verberne, A. J. (2001) Regional haemodynamic responses to activation of the medial prefrontal cortex depressor region. *Brain Research*, vol. 919, no. 2, pp. 221–231. [https://www.doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)03017-7](https://www.doi.org/10.1016/s0006-8993(01)03017-7) (In English)
- Paxinos, G., Watson, C. (1998) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th ed. San Diego: San Diego Academic Press, 256 p. (In English)
- Rolls, E.T. (1996) The orbitofrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 351, no. 1346, pp. 1433–1444. <https://www.doi.org/10.1098/rstb.1996.0128> (In English)
- Rolls, E. T. (2000) The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, vol. 10, no. 3, pp. 284–294. <https://www.doi.org/10.1093/cercor/10.3.284> (In English)
- Rolls, E. T. (2004) The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, vol. 55, no. 1, pp. 11–29. [https://www.doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://www.doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X) (In English)
- Saper, C. B. (1982) Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 210, no. 2, pp. 163–173. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902100207> (In English)
- Shipley, M. T. (1982) Insular cortex projection to the nucleus of the solitary tract and brainstem visceromotor regions in the mouse. *Brain Research Bulletin*, vol. 8, no. 2, pp. 139–148. [https://www.doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90040-5](https://www.doi.org/10.1016/0361-9230(82)90040-5) (In English)
- Smith, R., Thayer, J. F., Khalsa, S. S., Lane, R. D. (2017) The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 75, pp. 274–296. <https://www.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.003> (In English)
- Sun, M. K. (1992) Medullospinal vasomotor neurones mediate hypotension from stimulation of prefrontal cortex. *Journal of the Autonomic Nervous System*, vol. 38, no. 3, pp. 209–217. [https://www.doi.org/10.1016/0165-1838\(92\)90032-c](https://www.doi.org/10.1016/0165-1838(92)90032-c) (In English)
- Terreberry, R. R., Neafsey, E. J. (1987) The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem. *Brain Research Bulletin*, vol. 19, no. 6, pp. 639–649. [https://www.doi.org/10.1016/0361-9230\(87\)90050-5](https://www.doi.org/10.1016/0361-9230(87)90050-5) (In English)
- Van Bockstaele, E. J., Pieribone, V. A., Aston-Jones, G. (1989) Diverse afferents converge on the nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: Retrograde and anterograde tracing studies. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 290, no. 4, pp. 561–584. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902900410> (In English)
- Van der Kooy, D., Koda, L. Y., McGinty, J. F. et al. (1984) The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 224, no. 1, pp. 1–24. <https://www.doi.org/10.1002/cne.902240102> (In English)
- Verberne, A. J. (1996) Medullary sympathoexcitatory neurons are inhibited by activation of the medial prefrontal cortex in the rat. *The American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 270, no. 4, pp. R713–R719. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.4.R713> (In English)

- Verberne, A. J. M., Owens, N. C. (1998) Cortical modulation of the cardiovascular system. *Progress in Neurobiology*, vol. 54, no. 2, pp. 149–168. [https://www.doi.org/10.1016/s0301-0082\(97\)00056-7](https://www.doi.org/10.1016/s0301-0082(97)00056-7) (In English)
- Wojtasik, M., Bludau, S., Eickhoff, S. B. et al. (2020) Cytoarchitectonic characterization and functional decoding of four new areas in the human lateral orbitofrontal cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 14, article 2. <https://www.doi.org/10.3389/fnana.2020.00002> (In English)
- Yasui, Y., Breder, C. D., Safer, C. B., Cechetto, D. F. (1991) Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 303, no. 3, pp. 355–374. <https://www.doi.org/10.1002/cne.903030303> (In English)



УДК 612.133+612.273.2

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-307-317>

Усиление вазодилатации церебральных микрососудов наркотизированных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на фоне действия интерлейкина-1 бета

Н. Н. Мельникова^{✉1}

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

Сведения об авторе

Надежда Николаевна Мельникова,
SPIN-код: 5189-0075,
Scopus AuthorID: 7006047126,
ResearcherID: J-8599-2018,
ORCID: 0000-0001-6412-529X,
e-mail: melnikovann@infran.ru

Для цитирования:

Мельникова, Н. Н. (2021) Усиление вазодилатации церебральных микрососудов наркотизированных крыс в условиях острой нормобарической гипоксии на фоне действия интерлейкина-1 бета. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 307–317. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-307-317>

Получена 2 апреля 2021; прошла рецензирование 18 мая 2021; принята 24 мая 2021.

Финансирование: Работа не имела финансовой поддержки.

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

Аннотация. При введении провоспалительного цитокина интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) изучали особенности реакций церебральных микрососудов наркотизированных крыс на нарастающую острую нормобарическую гипоксию. Для подтверждения гипотезы о том, что вазодилататорные эффекты на фоне глубокой гипоксии при увеличении ИЛ-1 β могут быть связаны с NO-зависимыми механизмами, дополнительно вводили неспецифический блокатор NO-синтазы L-NAME. Прогрессивное нарастание гипоксии от нормоксии до апноэ производили с использованием методики «возвратного дыхания». Изменение диаметра пиальных микрососудов артериального русла с исходным диаметром до 50 мкм оценивали с помощью витальной микроскопии. Показано усиление вазодилатирующего действия гипоксии у крыс под влиянием ИЛ-1 β при содержании кислорода в дыхательной смеси 15% и максимальное влияние — при критическом состоянии организма при содержании кислорода 6%. Предварительное ингибирование NO-синтазной активности на фоне действия ИЛ-1 β предотвращало сосудорасширяющий эффект гипоксии при снижении кислорода до 10% в дыхательной смеси и делало его менее выраженным при содержании кислорода 4–6%. Результаты проведенного исследования подтверждают усиление вазодилатации церебральных микрососудов при прогрессивно нарастающем гипоксическом воздействии под влиянием ИЛ-1 β и участие NO-зависимых механизмов в осуществлении этого эффекта.

Ключевые слова: острая нормобарическая гипоксия, церебральные микрососуды, цитокин, интерлейкин-1 бета, NO-синтаза.

The increase of cerebral microvessels vasodilation in anesthetized rats during acute normobaric hypoxia under the action of interleukin-1 beta

N. N. Melnikova✉¹

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

Author

Nadezhda N. Melnikova,
SPIN: [5189-0075](#),
Scopus AuthorID: [7006047126](#),
ResearcherID: [J-8599-2018](#),
ORCID: [0000-0001-6412-529X](#),
e-mail: melnikovann@infran.ru

For citation:

Melnikova, N. N.
(2021) The increase of cerebral microvessels vasodilation in anesthetized rats during acute normobaric hypoxia under the action of interleukin-1 beta. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 307–317.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-307-317>

Received 2 April 2021;
reviewed 18 May 2021;
accepted 24 May 2021.

Funding: This study had no financial support.

Copyright: © N. N. Melnikova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. With the administration of the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β), the features of the reactions of cerebral microvessels in anesthetized rats to progressively increasing acute normobaric hypoxia were studied. To confirm the hypothesis that the vasodilatory effects under deep hypoxia with an increase in the level of IL-1 β may be associated with NO-dependent mechanisms, a non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME was additionally introduced. The study was carried out on 3 groups of anesthetized Wistar rat with intravenous injection: saline (control, 1 ml), IL-1 β (500 ng) and the combined administration of non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME (10 mg/kg) and the same dose IL-1 β . A progressive increase in hypoxia from normoxia up to apnea was carried out by using the “rebreathing” technique. Changes in the diameter of the arterial pial microvessels with an initial diameter of up to 50 μ m were measured using vital microscopy. An increase in the vasodilation effect of hypoxia in rats under the influence of IL-1 β was shown at an oxygen content in the respiratory mixture of 15% and the maximum effect—at a critical state of the body at an oxygen content of 6%. Preliminary inhibition of NO-synthase activity under the action of IL-1 β prevented the vasodilation effect of hypoxia with a decrease in oxygen to 10% in the respiratory mixture and made it less expressed at an oxygen content of 4–6%. The results of this study confirm the increased vasodilation of cerebral microvessels with progressively increasing hypoxia under the influence of IL-1 β and the participation of NO-dependent mechanisms in the application of this effect.

Keywords: acute normobaric hypoxia, cerebral microvessels, cytokine, interleukin-1 beta, NO-synthase.

Введение

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) — плеiotропный провоспалительный цитокин, один из основных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции воспалительного ответа при многих патологических процессах и играющий фундаментальную роль в развитии острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний (Ильина и др. 2011; Насонов, Елисеев 2016; Симбирцев 2001; Mantovani et al. 2019; Rothwell, Luheshi 2000). В норме система ИЛ-1 экспрессируется на низких уровнях и быстро активируется в ответ на местные или периферические повреждения.

Синтез ИЛ-1 осуществляется многими клетками иммунной системы (в первую очередь моноцитами крови и тканевыми макрофагами), дендритными клетками кожи, мезангиальными клетками почек, клетками глии, нейронами,

эндотелиоцитами. Индукция синтеза ИЛ-1 может быть вызвана целым рядом биологически активных веществ, главными из которых являются компоненты клеточных стенок бактерий, а также другие цитокины, иммунные комплексы, продукты клеточного распада (Серебренникова и др. 2012).

В аспекте воспалительной реакции ИЛ-1 стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), таких регуляторных соединений, как оксид азота и простагландины, активировать экспрессию молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя высвобождению нейтрофилов из костного мозга, увеличивает число циркулирующих лейкоцитов, повышает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, стимулирует фагоцитоз (Рюмин и др. 2018; Mantovani et al. 2019; Rothwell, Luheshi 2000). ИЛ-1 β за счет активации

синтеза простаноидов в гипоталамусе является эндогенным пирогеном (Dinarello 2009), кроме того, регулирует сон, аппетит (Garlanda et al. 2013) и систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники (Liu, Quan 2018).

Участие ИЛ-1 β было описано при различных патологических состояниях головного мозга, связанных с нейровоспалением, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, аутоиммунитет ЦНС, височная эпилепсия, шизофрения и фебрильные судороги (Khazim et al. 2018; Wong et al. 2019). Гиперпродукция ИЛ-1 β характерна для наследственных аутовоспалительных заболеваний (Ильина и др. 2011; Насонов, Елисеев 2016; Loralco et al. 2015), многие из которых проявляются поражением суставов и кожи и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, например при подагре, ревматоидном артрите, остеоартрите. ИЛ-1 влияет на все компоненты стенки сосудов и кардиомиоцитов и, соответственно, играет важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений (Frangogiannis 2015). Показана (Ridker et al. 2017) эффективность ингибирования ИЛ-1 β -зависимого воспаления канакинумабом (рекомбинантным препаратом моноклональных антител к ИЛ-1 β) в предотвращении рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний. Интерлейкины могут влиять на мозговое кровообращение при патологических состояниях, в том числе при артериальной гипертензии (Шинетова и др. 2017). Провоспалительные цитокины участвуют в повреждении самих эндотелиальных клеток (Фрейдлин, Шейкин 2001). К эндотелиоцитам, активированным ИЛ-1 β , при участии адгезионных молекул прикрепляются нейтрофилы, и цитотоксическая активность, опосредованная NO, возрастает.

Считается (Corbett et al. 1993; Shibata et al. 1996), что влияние ИЛ-1 на сердечно-сосудистую систему опосредовано влиянием вторичных мессенджеров, роль которых могут выполнять простагландины и оксид азота (NO), поскольку ИЛ-1 индуцирует увеличение простагландина E₂ и продукцию нитритов.

Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие, что циклооксигеназа (группа ферментов, участвующих в синтезе простаноидов) в значительной степени способствует поддержанию базального тонуса сосудов при нормоксии, но не способствует гипоксической церебральной вазодилатации (Kellawan et al. 2019).

Оксид азота постоянно участвует в регуляции кровотока, поскольку в покое эндотелий секретует определенные количества NO. При

снижении содержания кислорода в ткани синтез NO усиливается (Манухина, Малышев 2003; Черток, Коцюба 2012; Sriram et al. 2016). Достаточно хорошо изучены (Duchemin et al. 2012; Hoiland et al. 2016) сосудорасширяющие свойства NO при регуляции церебрального кровотока. Во время гипоксии NO вызывает вазодилатацию за счет увеличения содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и опосредует увеличение проводимости K⁺-каналов (Bohlen 2015).

Наши исследования (Мельникова и др. 2018) показали существенное расширение пиальных артерий при экзогенном увеличении ИЛ-1 β в условиях быстро нарастающей острой гипоксии при содержании кислорода в дыхательной смеси менее 15%. Такие вазодилататорные эффекты могут быть вызваны усилением выработки оксида азота эндотелиоцитами, поскольку показано (Фрейдлин, Шейкин 2001), что цитокины резко усиливают продукцию эндотелиальными клетками нитроксидных радикалов, которые служат медиаторами вазодилатации. Нитроксидные радикалы происходят из гуанидиновой группы L-аргинина под действием ферментов NO-синтаз. Одним из цитокинов, вызывающих повышение экспрессии NO-синтаз, является ИЛ-1 β . Было высказано предположение, что введение ингибитора NO-синтаз должно было бы снизить или полностью исключить влияние введения ИЛ-1 β на усиление вазомоторной реакции церебральных сосудов на гипоксическое воздействие.

Целью данного экспериментального исследования стало изучение влияния N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME), неспецифического блокатора NO-синтазы, на реакции церебральных микрососудов на фоне повышенного системного уровня ИЛ-1 β при нарастающем гипоксическом воздействии.

Методы исследования

Эксперименты были проведены на наркотизированных (уретан, в/б, 1000 мг/кг) трахеостомированных крысах-самцах линии Wistar массой 270–300 г. Исследование проводили на животных из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН с соблюдением основных норм и правил биомедицинской этики (European Community Council Directives 86/609/ЕЕС).

Животные были случайным образом разделены на 3 группы по 8 крыс в каждой: контроль с введением физиологического раствора

(1-я группа), с введением ИЛ-1 β (2-я группа) и с предварительным введением L-NAME за 10–20 мин до введения ИЛ-1 β (3-я группа).

Все препараты вводили через бедренную вену крысы, объем вводимого вещества во всех сериях эксперимента составлял 1 мл на одно животное, продолжительность внутривенного введения — 2 мин. ИЛ-1 β («Беталейкин», рекомбинантный препарат человеческого интерлейкина-1 β , производство ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА, СПб) вводили в количестве 500 нг на одно животное; L-NAME вводили в дозе 10 мг/кг.

Для исследования пиальных микрососудов мозга делали трепанационное отверстие в теменных костях размером 7 \times 5 мм, в его пределах удаляли твердую мозговую оболочку. Визуализацию и мониторинг микрососудистого русла пиальной оболочки коры головного мозга осуществляли с помощью установки витальной микроскопии, в состав которой входил микроскоп ЛЮМАМ-1 с контактным темнопольным объективом и цветная видеокамера ACUMEN AiP-B84A. Полученное изображение обрабатывали на компьютере с использованием пакета программ Pinnacle Studio. Калибровку измерений производили при помощи стандартного объект-микрометра ОШ-1 (цена деления 10 мкм).

Через 40 мин. после введения препаратов животных подвергали плавно нарастающему гипоксическому воздействию, создаваемому с помощью модели гипоксического апноэ, в основе которой лежит методика возвратного дыхания (Донина и др. 2015). Вдох и выдох совершались из/в емкость объемом 100 см³, заполненную воздухом, т. е. в замкнутой системе, содержание кислорода в которой убывало по мере его потребления животным, а выделяемый углекислый газ удалялся из дыхательной смеси химическим поглотителем (натронной известью). Фракционную концентрацию кислорода в дыхательной газовой смеси измеряли анализатором кислорода ПГК-06 («Инсофт», СПб). Гипоксическое воздействие проводили вплоть до прекращения дыхательных движений, после чего, при отсутствии дыхательных движений в течение 60 секунд, животных переводили на обычное дыхание воздухом. Регистрировали фракционное содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси, продолжительность дыхания гипоксической смесью до наступления апноэ, длительность гипоксического апноэ до спонтанного появления первого вдоха, выживаемость в постгипоксическом периоде (в %, число выживших от общего числа животных).

В ходе эксперимента изучали реакции пиальных артерий с исходным диаметром от 10 до 50 мкм на прогрессивно нарастающую гипоксию. Диаметр микрососудов был измерен на 250 различных участках артерий на шести этапах эксперимента: до начала воздействия, при 15% и 10% содержания кислорода в газовой смеси, перед апноэ, в период апноэ и во время возобновления дыхания. Непрерывно регистрировали частоту сердечных сокращений по ЭКГ, артериальное давление (прямое измерение через катетер от бедренной артерии) и частоту дыхания (угольный датчик). С помощью АЦП E-154 (L-Card, Россия) аналоговые сигналы оцифровывали и записывали в памяти персонального компьютера.

При статистической обработке данных использовали пакет программ STATISTICA 6.0, достоверность различий внутри каждой группы оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, для выявления различий между разными группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, уровень достоверности различий $p < 0,05$. Все экспериментальные данные представлены как средняя \pm ошибка средней ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что повышенный уровень ИЛ-1 β способствовал наступлению апноэ у животных при более высоких по сравнению с контролем значениях содержания кислорода в дыхательной смеси (табл. 1). Так, в момент наступления апноэ в результате нарастающего острого гипоксического воздействия содержание кислорода в газовой дыхательной смеси составляло $4,61 \pm 0,4$ % в контрольной группе, а в группе с введением ИЛ было значимо выше ($p < 0,05$), составляя $6,6 \pm 0,44$ %. Однако, эксперименты не показали различий в продолжительности периода дыхания до точки апноэ во всех сериях. Возобновление спонтанного дыхания после перевода животного на дыхание воздухом наблюдалось у всех контрольных животных, тогда как в группе с введением ИЛ-1 β — только в половине случаев, в группе с предварительным введением L-NAME выживаемость составляла 62%.

На рисунке 1 показано изменение диаметра пиальных артерий на различных этапах эксперимента. При содержании кислорода в дыхательной смеси 15% наблюдалось отчетливое ($p < 0,001$) увеличение диаметра сосудов в группе животных с повышенным системным уровнем ИЛ-1 β , при нарастании гипоксии диаметр воз-

Табл. 1. Параметры гипоксической резистентности в разных группах эксперимента

Исследуемые параметры	Контроль	ИЛ-1 β	L-NAME ИЛ-1 β
Продолжительность дыхания до апноэ, с	567 \pm 45	607 \pm 53	572 \pm 54
Содержание кислорода в дыхательной смеси при апноэ, %	4,6 \pm 0,4	6,4 \pm 0,93*	5,5 \pm 0,5
Продолжительность гипоксического апноэ, с	95,0 \pm 4,3	101,2 \pm 13,1	89,6 \pm 6,6
Выживаемость, %	100	50*	62

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Table 1. Parameters of hypoxic resistance in different experimental groups

Parameters	Control	IL-1 β	L-NAME IL-1 β
Duration of respiration before apnea, s	567 \pm 45	607 \pm 53	572 \pm 54
Oxygen content in the respiratory mixture in apnea, %	4,6 \pm 0,4	6,4 \pm 0,93*	5,5 \pm 0,5
Duration of hypoxic apnea, s	95,0 \pm 4,3	101,2 \pm 13,1	89,6 \pm 6,6
Survival rate, %	100	50*	62

* $p < 0.05$ indicates differences as compared to the control

растал и достигал максимальных значений (прирост на 126%) при снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до критических отметок (4–6%). В контрольной группе и в группе с внутривенным введением L-NAME при содержании кислорода в газовой смеси 15% наблюдалась вазоконстрикция, а при содержании кислорода в газовой смеси 10% отмечалась тенденция к расширению артерий, но достоверного увеличения диаметра микрососудов по сравнению с их диаметром до начала гипоксии не было. Статистически значимые ($p < 0,01$) изменения диаметра сосудов в контроле и в группе с введением L-NAME проявлялись лишь за 1 мин до полного прекращения дыхательных движений и снижения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до 4–6%.

Ранее было показано (Мельникова и др. 2018), что при экзогенном повышении уровня ИЛ-1 β в условиях нормоксии изменения диаметра церебральных микрососудов не отмечается, а в условиях прогрессивно нарастающего гипоксического воздействия наблюдается выраженная вазодилатация. Результаты проведенного исследования дополняют эти данные,

указывая на то, что при снижении содержания кислорода до критического уровня гипоксическая вазодилатация, а также ее усиление на фоне увеличения содержания ИЛ-1 β в системном кровотоке могут быть опосредованы увеличением выработки оксида азота эндотелиальными клетками. Данное исследование показало, что ферментативная блокада синтеза NO с помощью L-NAME предотвращала расширение пиальных сосудов при глубокой гипоксии, а также устраняла влияние ИЛ-1 β на реактивность сосудов.

Некоторые авторы высказывают предположение (Shibata et al. 1996), что введение провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β и ФНО- α , индуцирует дилатацию пиальных артериол через механизмы, которые вовлекают как оксид азота, так и простаноиды и циклические мононуклеотиды. Однако, представлены экспериментальные данные (Kellawan et al. 2019), свидетельствующие, что циклооксигеназа не способствует гипоксической церебральной вазодилатации, и это наблюдение было одинаковым для разных областей мозга. Более того, показано (Coyle et al. 1993), что при тяжелой степени гипоксии (парциальное давление

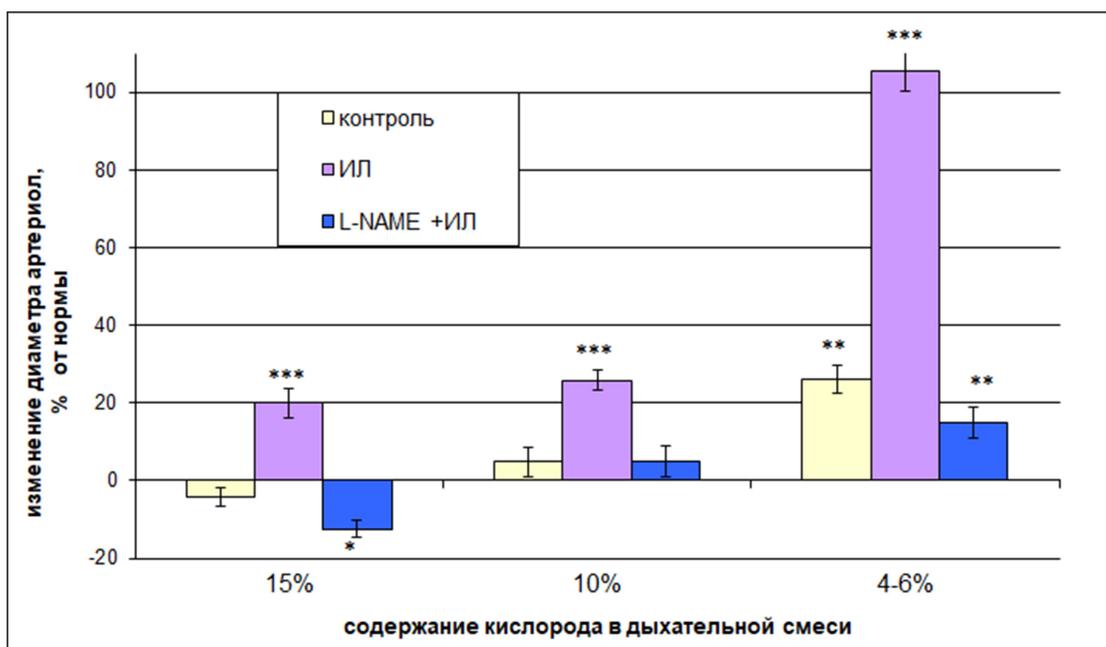


Рис. 1. Изменение диаметра церебральных артерий при снижении содержания кислорода в дыхательной смеси

Примечание: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05 по сравнению с контролем

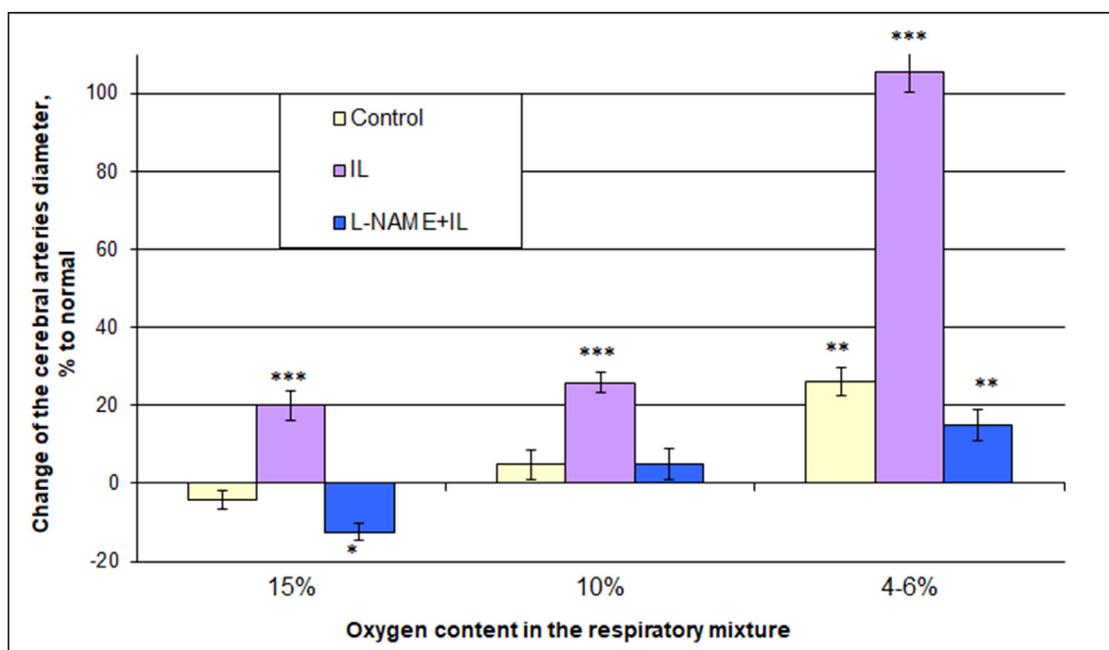


Fig. 1. The changes of the cerebral arteries diameter under decrease of the oxygen content in the respiratory mixture

*** p < 0.001; ** p < 0.01; * p < 0.05 versus control

кислорода ниже 25 мм рт. ст.) ингибирование активности циклооксигеназы и, как следствие синтеза простагландинов, не оказывает влияния на церебральный кровоток, и отмены гипоксической вазодилатации не происходит.

В нашей лаборатории (Донина и др. 2020) было показано, что у крыс в условиях нарастающей гипоксии ингибирование циклооксигеназной активности ослабляет влияние ИЛ-1β на прирост легочной вентиляции. А при инги-

бирования NO-синтазы (Донина и др. 2019) степень прироста минутного объема дыхания, инспираторные колебания внутригрудного давления не изменялись. Соответственно, активация циклооксигеназных путей при действии провоспалительных цитокинов может быть одним из основных механизмов, опосредующих их влияние на респираторную функцию. Однако на фоне действия ИЛ-1 β уменьшаются спонтанное восстановление инспираторной активности и процент выживаемости крыс в постгипоксический период. Наши эксперименты подтвердили влияние ИЛ-1 β на резистентность организма к нарастающей острой нормобарической гипоксии, поскольку выживаемость крыс в этих условиях была ниже. При ингибировании NO-синтазы наблюдалась тенденция к более высокой выживаемости животных.

Тем не менее при гиперцитокинемии в изменении церебрального кровотока, вероятно, участвуют как циклооксигеназные пути, так и NO-зависимые механизмы. Эксперименты с введением ИЛ-1 (Shibata et al. 1996) свидетельствуют, что, в зависимости от дозы, ИЛ-1 β индуцирует дилатацию артериол и увеличение не только простагландина E2 и цАМФ, но и цГМФ, что показательно именно для механизма вовлечения NO. В другом исследовании (Corbett et al. 1993), посвященном изучению диабета, показано, что при обработке островков Лангерганса ИЛ-1 β индуцируется продукция как нитритов, так и простагландина E2. В ряде работ (Токмакова и др. 2012) отмечается, что в клинических исследованиях при изучении септического шока в условиях повышенного уровня продукции цитокинов ингибирование NO-синтазы с помощью L-NAME показало стабилизацию гемодинамики у пациентов.

Результаты экспериментов (Monroy et al. 2001), проведенных с интрацеребральным введением 100 нг ИЛ-1 β , демонстрировали быстрое (через 15 мин) 40%-ное усиление мозгового кровотока, которое авторы связывают с NO-зависимой дилатацией церебральных сосудов, т. к. предварительное введение ингибитора синтазы оксида азота L-NAME предотвра-

щало сосудорасширяющий эффект и усиление мозгового кровотока, вызванные ИЛ-1 β .

В нашем исследовании показано, что дилатация артериальных сосудов при сильном гипоксическом воздействии и экзогенном повышении системного уровня ИЛ-1 β практически полностью предотвращалась на фоне действия неспецифического блокатора NO-синтазы L-NAME, что указывает на важную роль NO в реализации вазодилатирующего действия гипоксии и его усиления под влиянием цитокинов. Более выраженное расширение пиальных сосудов при гипоксии в ответ на внутривенное введение ИЛ-1 β может быть вызвано усилением синтеза оксида азота клетками цереброваскулярного эндотелия, что, вероятно, является еще одним механизмом в дополнение к циклооксигеназному, опосредующим изменение церебрального кровотока при гиперцитокинемии.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают усиление вазодилатации церебральных микрососудов при прогрессивно нарастающем гипоксическом воздействии под влиянием ИЛ-1 β и участие NO-зависимых механизмов в осуществлении этого эффекта.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Вклад авторов

Планирование эксперимента, сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи выполнены автором лично.

Author contributions

The planning of the experiment, the collection and data processing, the writing and editing of the article were carried out by the author personally.

Литература

- Донина, Ж. А., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2015) Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 101, № 10, с. 1169–1180.
- Донина, Ж. А., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2019) Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1 β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 105, № 12, с. 1514–1525. <https://www.doi.org/10.1134/S0869813919120033>

- Донина, Ж. А., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2020) Влияние ингибирования циклооксигеназных путей на резистентность к нарастающей гипоксии у крыс с повышенным уровнем интерлейкина-1 бета. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 106, № 11, с. 1400–1411. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813920110047>
- Ильина, А. Е., Станислав, М. Л., Денисов, А. Н., Насонов, Е. Н. (2011) Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология*, т. 49, № 5, с. 62–71.
- Манухина, Е. Б., Малышев, И. Ю. (2003) Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, т. 2, № 2, с. 5–17.
- Мельникова, Н. Н., Баранова, Е. В., Александрова, Н. П. (2018) Реакции церебральных микрососудов на острое гипоксическое воздействие при экзогенном повышении уровня интерлейкина-1 β в крови. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, т. 104, № 9, с. 1086–1097. <https://www.doi.org/10.7868/S0869813918090071>
- Насонов, Е. Л., Елисеев, М. С. (2016) Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*, т. 54, № 1, с. 60–77. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>
- Рюмин, А. М., Отмахова, И. А., Собчак, Д. М. и др. (2018) Определение генетических полиморфизмов и концентрации цитокинов: перспективы использования в клинической практике на примере интерлейкина-1. *Цитокины и воспаление*, т. 17, № 1-4, с. 20–25.
- Серебренникова, С. Н., Семинский, И. Ж., Семенов, Н. В., Гузовская, Е. В. (2012) Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. *Сибирский медицинский журнал*, т. 115, № 8, с. 5–7.
- Симбирцев, А. С. (2001) Интерлейкин-1: от эксперимента в клинику. *Медицинская иммунология*, т. 3, № 3, с. 431–438.
- Токмакова, Т. О., Пермякова, С. Ю., Киселева, А. В. и др. (2012) Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*, т. 8, № 2, с. 74–78.
- Фрейдлин, И. С., Шейкин, Ю. А. (2001) Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов. *Медицинская иммунология*, т. 3, № 4, с. 499–514.
- Черток, В. М., Коцюба, А. Е. (2012) Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов. *Тихоокеанский медицинский журнал*, № 2 (48), с. 17–26.
- Шинетова, Л. Е., Омар, А., Елубаева, Л. и др. (2017) Цитокины и артериальная гипертензия. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*, № 1, с. 264–268.
- Bohlen, H. G. (2015) Nitric oxide and the cardiovascular system. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 808–823. <https://www.doi.org/10.1002/cphy.c140052>
- Corbett, J. A., Kwon, G., Turk, J., McDaniel, M. L. (1993) IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: Activation of cyclooxygenase by nitric oxide. *Biochemistry*, vol. 32, no. 50, pp. 13767–13770. <https://www.doi.org/10.1021/bi00213a002>
- Coyle, M. G., Oh, W., Stonestreet, B. S. (1993) Effects of indomethacin on brain blood flow and cerebral metabolism in hypoxic newborn piglets. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 264, no. 1, pp. H141–H149. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.1.H141>
- Dinarello, C. A. (2009) Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, vol. 27, pp. 519–550. <https://www.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
- Duchemin, S., Boily, M., Sadekova, N., Girouard, H. (2012) The complex contribution of NOS interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 6, article 51. <https://www.doi.org/10.3389/fncir.2012.00051>
- Frangogiannis, N. G. (2015) Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: Pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*, vol. 3, no. 1, article e41. <https://www.doi.org/10.15190/d.2015.33>
- Garlanda, C., Dinarello, C. A., Mantovani, A. (2013) The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*, vol. 39, no. 6, pp. 1003–1018. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
- Hoiland, R. L., Bain, A. R., Rieger, M. G. et al. (2016) Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 310, no. 5, pp. R398–R413. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015>
- Kellawan, J. M., Peltonen, G. L., Harrell, J. W. et al. (2019) Differential contribution of cyclooxygenase to basal cerebral blood flow and hypoxic cerebral vasodilation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 318, no. 2, pp. R468–R479. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00132.2019>
- Khazim, K., Azulay, E. E., Kristal, B., Cohen, I. (2018) Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunology Review*, vol. 281, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1111/imr.12620>
- Liu, X., Quan, N. (2018) Microglia and CNS interleukin-1: Beyond immunological concepts. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 8. <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00008>
- Lopalco, G., Cantarini, L., Vitale, A. et al. (2015) Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, article 194864. <https://www.doi.org/10.1155/2015/194864>

- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., Garlanda, C. (2019) IL-1 and Related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 778–795. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012>
- Monroy, M., Kuluz, J. W., He, D. et al. (2001) Role of nitric oxide in the cerebrovascular and thermoregulatory response to interleukin-1 β . *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 280, no. 4, pp. H1448–H1453. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1448>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T. et al. (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 12, pp. 1119–1131. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoal707914>
- Rothwel, N. J., Luheshi, G. N. (2000) Interleukin 1 in the brain: Biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*, vol. 23, no. 12, pp. 618–625. [https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01661-1](https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01661-1)
- Shibata, M., Parfenova, H., Zuckerman, S. L. et al. (1996) Interleukin-1 beta peptides induce cerebral pial arteriolar dilation in anesthetized newborn pigs. *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 270, no. 5, pp. R1044–R1050. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.5.R1044>
- Sriram, K., Laughlin, J. G., Rangamani, P., Tartakovsky, D. M. (2016) Shear-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Biophysical Journal*, vol. 111, no. 1, pp. 208–221. <https://www.doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.034>
- Wong, R., Lenart, N., Hill, L. et al. (2019) Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 76, pp. 126–138. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.012>

References

- Bohlen, H. G. (2015) Nitric oxide and the cardiovascular system. *Comprehensive Physiology*, vol. 5, no. 2, pp. 808–823. <https://www.doi.org/10.1002/cphy.c140052> (In English)
- Chertok, V. M., Kotsyuba, A. E. (2012) Endotelial'nyj (intimal'nyj) mekhanizm reguljatsii mozgovoj gemodinamiki: transformatsiya vzglyadov [Endothelial (intimal) mechanism of cerebral hemodynamics regulation: Changing views]. *Tikhookeanskij meditsinskij zhurnal — Pacific Medical Journal*, no. 2 (48), p. 17–26. (In Russian)
- Corbett, J. A., Kwon, G., Turk, J., McDaniel, M. L. (1993) IL-1 beta induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: Activation of cyclooxygenase by nitric oxide. *Biochemistry*, vol. 32, no. 50, pp. 13767–13770. <https://www.doi.org/10.1021/bi00213a002> (In English)
- Coyle, M. G., Oh, W., Stonestreet, B. S. (1993) Effects of indomethacin on brain blood flow and cerebral metabolism in hypoxic newborn piglets. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 264, no. 1, pp. H141–H149. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.1.H141> (In English)
- Dinarello, C. A. (2009) Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, vol. 27, pp. 519–550. <https://www.doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612> (In English)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2015) Sopryazhennye reaktsii dykhanija i gemodinamiki narkotizirovannykh krysov na progressivnyj ostryj normobaricheskyj gipoksiy [Associated respiratory and hemodynamics response to acute normobaric progressive hypoxia in anesthetized rats]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 101, no. 10, pp. 1169–1180. (In Russian)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2019) Ingibirovanie giperprodukcii oksida azota v usloviyakh progressivno narastayushchej gipoksii na fone dejstviya IL-1 β snizhayet vyzhivayemost' krysov posle ostroj gipoksii [Inhibition of the hyperproduction of nitric oxide during progressively increasing hypoxia under the action of IL-1 β reduces the survival of rats after acute hypoxia]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 105, no. 12, pp. 1514–1525. <https://www.doi.org/10.1134/S0869813919120033> (In Russian)
- Donina, Zh. A., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2020) Vliyaniye ingibirovaniya tsiklooksigenaznykh putej na rezistentnost' k narastayushchej gipoksii u krysov s povyshennym urovnem interlejkina-1 beta [Influence of inhibition of cyclooxygenase pathways on hypoxic resistance in rats with increased levels of interleukin-1 β]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 106, no. 11, pp. 1400–1411. <https://www.doi.org/10.31857/S0869813920110047> (In Russian)
- Duchemin, S., Boily, M., Sadekova, N., Girouard, H. (2012) The complex contribution of NOS interneurons in the physiology of cerebrovascular regulation. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 6, article 51. <https://www.doi.org/10.3389/fncir.2012.00051> (In English)
- Frangogiannis, N. G. (2015) Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: Pathophysiologic and translational concepts. *Discoveries*, vol. 3, no. 1, article e41. <https://www.doi.org/10.15190/d.2015.33> (In English)
- Freidlin, I. S., Sheikine, Y. A. (2001) Endotelialnye kletki v kachestve mishenej i produktentov tsitokinov [Endothelial cells as targets and producers of cytokines]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology (Russia)*, vol. 3, no. 4, pp. 499–514. (In Russian)

- Garlanda, C., Dinarello, C. A., Mantovani, A. (2013) The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*, vol. 39, no. 6, pp. 1003–1018. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010> (In English)
- Hoiland, R. L., Bain, A. R., Rieger, M. G. et al. (2016) Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 310, no. 5, pp. R398–R413. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00270.2015> (In English)
- Ilyina, A. E., Stanislav, M. L., Denisov, L. N., Nasonov, E. L. (2011) Interleukin-1 kak mediator vospaleniya i terapevticheskaya mishen' [Interleukin-1 as an inflammation mediator and a therapeutic target]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Rheumatology Science and Practice*, vol. 49, no. 5, pp. 62–71. (In Russian)
- Kellawan, J. M., Peltonen, G. L., Harrell, J. W. et al. (2019) Differential contribution of cyclooxygenase to basal cerebral blood flow and hypoxic cerebral vasodilation. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 318, no. 2, pp. R468–R479. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.00132.2019> (In English)
- Khazim, K., Azulay, E. E., Kristal, B., Cohen, I. (2018) Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunology Review*, vol. 281, pp. 40–56. <https://www.doi.org/10.1111/imr.12620> (In English)
- Liu, X., Quan, N. (2018) Microglia and CNS interleukin-1: Beyond immunological concepts. *Frontiers in Neurology*, vol. 9, article 8. <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2018.00008> (In English)
- Lopalko, G., Cantarini, L., Vitale, A. et al. (2015) Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: Premises, perils, and perspectives. *Mediators of Inflammation*, vol. 2015, article 194864. <https://www.doi.org/10.1155/2015/194864> (In English)
- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., Garlanda, C. (2019) IL-1 and Related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, vol. 50, no. 4, pp. 778–795. <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012> (In English)
- Manukhina, E. B., Malyshev, I. Yu. (2003) Rol' oksida azota v razvitiy i preduprezhdenii disfunktsii endoteliya [The role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta — Vestnik of Vitebsk State Medical University*, vol. 2, no. 2, pp. 5–17. (In Russian)
- Melnikova, N. N., Baranova, E. V., Aleksandrova, N. P. (2018) Reaktsii tserebral'nykh mikrososudov na ostroe gipoksicheskoe vozdeystvie pri ekzogennom povyshenii urovnya interlejkina-1 β v krovi [Reactions of cerebral microwaves on acute hypoxic impact in exogenous improvement of interleykin-1 β level in blood]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 104, no. 9, pp. 1086–1097. <https://www.doi.org/10.7868/S0869813918090071> (In Russian)
- Monroy, M., Kuluz, J. W., He, D. et al. (2001) Role of nitric oxide in the cerebrovascular and thermoregulatory response to interleukin-1 β . *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 280, no. 4, pp. H1448–H1453. <https://www.doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1448> (In English)
- Nasonov, E. L., Eliseev, M. S. (2016) Rol' interlejkina-1 v razvitiy zabollevanij cheloveka [Role of interleukin-1 in the development of human diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Rheumatology Science and Practice*, vol. 54, no. 1, pp. 60–77. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77> (In Russian)
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T. et al. (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 12, pp. 1119–1131. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914> (In English)
- Rothwel, N. J., Luheshi, G. N. (2000) Interleukin 1 in the brain: Biology, pathology and therapeutic target. *Trends in Neurosciences*, vol. 23, no. 12, pp. 618–625. [https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01661-1](https://www.doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01661-1) (In English)
- Ryumin, A. M., Otmakhova, I. A., Sobchak, D. M. et al. (2018) Opredelenie geneticheskikh polimorfizmov i kontsentratsii tsitokinov: perspektivy ispol'zovaniya v klinicheskoy praktike na primere interlejkina 1 [Determination of genetic polymorphisms and cytokine concentrations: Prospects for use in clinical practice by the example of interleukin 1]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, vol. 17, no. 1-4, pp. 20–25. (In Russian)
- Serebrennikova, S. N., Seminsky, I. G., Semenov, N. V., Guzovskaya, E. V. (2012) Interlejkin-1, interlejkin-10 v regulyatsii vospalitel'nogo protsessa [Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process]. *Sibirskij meditsinskij zhurnal — Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, vol. 115, no. 8, pp. 5–7. (In Russian)
- Shibata, M., Parfenova, H., Zuckerman, S. L. et al. (1996) Interleukin-1 beta peptides induce cerebral pial arteriolar dilation in anesthetized newborn pigs. *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 270, no. 5, pp. R1044–R1050. <https://www.doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.5.R1044> (In English)
- Shinetova, L. E., Omar, A., Elubaeva, L. et al. (2017) Tsitokiny i arterial'naya gipertenziya [Cytokines and hypertension]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta — Vestnik of Kazakh National Medical University*, no. 1, pp. 264–268. (In Russian)
- Simbirtsev, A. S. (2001) Interlejkin-1: ot eksperimenta v kliniku [Eukin-1: From experiment to clinic]. *Meditsinskaya immunologiya — Medical Immunology (Russia)*, vol. 3, no. 3, pp. 431–438. (In Russian)
- Sriram, K., Laughlin, J. G., Rangamani, P., Tartakovsky, D. M. (2016) Shear-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Biophysical Journal*, vol. 111, no. 1, pp. 208–221. <https://www.doi.org/10.1016/j.bpj.2016.05.034> (In English)

- Tokmakova, T. O., Permyakova, S. Yu., Kiseleva, A. V. et al. (2012) Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya [Monitoring the microcirculation in critical conditions: Possibilities and limitations]. *Obshchaya reanimatologiya — General Reanimatology*, vol. 8, no. 2, pp. 74–78. (In Russian)
- Wong, R., Lenart, N., Hill, L. et al. (2019) Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 76, pp. 126–138. <https://www.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.012> (In English)



УДК 575.224

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-318-327>

Обучение и забывание у *Drosophila melanogaster* при полиморфизме по гену *limk1*

Е. С. Заломаева^{✉1,2}, В. С. Фалина², А. В. Медведева¹,
Е. А. Никитина^{1,2}, Е. В. Савватеева-Попова¹

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

Сведения об авторах

Екатерина Сергеевна Заломаева,
SPIN-код: 2075-1823,
Scopus AuthorID: 57203001032,
ResearcherID: AAB-7658-2021,
ORCID: 0000-0002-6005-3433,
e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

Варвара Сергеевна Фалина,
e-mail: varvara.falina@gmail.com

Анна Владимировна Медведева,
SPIN-код: 4291-9615,
Scopus AuthorID: 16689705800,
ORCID: 0000-0001-7989-8746,
e-mail: avmed56@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

Елена Владимировна
Савватеева-Попова,
SPIN-код: 2559-4778,
Scopus AuthorID: 6603078303,
e-mail: esavvateeva@mail.ru

Для цитирования:

Заломаева, Е. С., Фалина, В. С.,
Медведева, А. В., Никитина, Е. А.,
Савватеева-Попова, Е. В.

(2021) Обучение и забывание
у *Drosophila melanogaster* при
полиморфизме по гену *limk1*.
Интегративная физиология,
т. 2, № 3, с. 318–327.

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-318-327>

Получена 26 июня 2021; прошла
рецензирование 2 августа 2021;
принята 3 августа 2021.

Финансирование: Работа
выполнена при поддержке
Государственной программы РФ
47 ГП «Научно-технологическое
развитие Российской Федерации»
(2019–2030) (тема 63.1) и гранта
РФФИ (№ 20-015-00300 А).

Аннотация. В настоящее время нейродегенеративные заболевания (НДЗ) имеют весьма широкое распространение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2015 году деменция затронула 47 млн человек во всем мире, и, по прогнозам, эта цифра к 2030 году достигнет 75 млн, а к 2050 году — 132 млн. Нейрофизиологи во всем мире стремятся познать этиологию и патогенез НДЗ. Известно, что одной из причин возникновения нейрокогнитивных патологий является нарушение экспрессии гена *limk1*. Кроме того, согласно современным представлениям, основу интеллектуальных проблем при неврологических повреждениях мозга составляет активное забывание, регулируемое сигнальным каскадом ремоделирования актина, ключевым звеном которого является фермент LIMK1. В работе проведен анализ формирования и динамики изменения краткосрочной и среднесрочной памяти у линий *Drosophila melanogaster*, полиморфных по гену *limk1* (*Canton-S*, *Oregon-R* и *agn^{ts3}*). Полиморфизм по гену *limk1* дрозофилы сказывается на содержании его продукта (мутант *agn^{ts3}* характеризуется 2,5-кратным повышением содержания LIMK1 по сравнению с *CS*) и приводит к нарушениям поведения ухаживания и обучения. Результаты настоящего исследования двух линий дикого типа и мутанта *agn^{ts3}* с измененной структурой гена *limk1* показывают, что нарушения структуры данного гена могут являться причиной нарушения процессов обучения и забывания.

Ключевые слова: *limk1*, память, обучение, ремоделирование актина, цитоскелет, дрозофила.

Права: © Е. С. Заломаева, В. С. Фалина, А. В. Медведева, Е. А. Никитина, Е. В. Савватеева-Попова (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

Learning and forgetting in *Drosophila melanogaster* in *limk1* gene polymorphism

E. S. Zalomaeva^{1,2}, V. S. Falina², A. V. Medvedeva¹, E. A. Nikitina^{1,2}, E. V. Savvateeva-Popova¹

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

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

Authors

Ekaterina S. Zalomaeva,
SPIN: 2075-1823,
ResearcherID: AAB-7658-2021,
Scopus AuthorID: 57203001032,
ORCID: 0000-0002-6005-3433,
e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

Varvara S. Falina,
e-mail: varvara.falina@gmail.com

Anna V. Medvedeva,
SPIN: 4291-9615,
Scopus AuthorID: 16689705800,
ORCID: 0000-0001-7989-8746,
e-mail: avmed56@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

Elena V. Savvateeva-Popova,
SPIN: 2559-4778,
Scopus AuthorID: 6603078303,
e-mail: esavvateeva@mail.ru

For citation:

Zalomaeva, E. S., Falina, V. S., Medvedeva, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2021) Learning and forgetting in *Drosophila melanogaster* in *limk1* gene polymorphism. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 318–327. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-318-327>

Received 26 June 2021;
reviewed 2 August 2021;
accepted 3 August 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) and RFBR 20-015-00300A.

Copyright: © E. S. Zalomaeva, V. S. Falina, A. V. Medvedeva,

Abstract. Currently, neurodegenerative diseases (NDD) are very widespread. According to the World Health Organization (WHO), dementia affected 47 million people worldwide in 2015, and is projected to reach 75 million by 2030 and 132 million by 2050. Neurophysiologists around the world seek to know the etiology and pathogenesis of NDD. It is known that one of the causes of neurocognitive pathologies is impaired expression of the *limk1* gene. In addition, according to modern ideas, the basis of intellectual problems in neurological brain injuries is active forgetting, regulated by the signaling cascade of actin remodeling, the key enzyme of which is LIMK1. The work analyzed the formation and dynamics of short and medium-term memory change in *Drosophila melanogaster* stocks polymorphic for the *limk1* gene (*Canton-S*, *Oregon-R* and *agn^{ts3}*). Polymorphism on the *limk1* gene of *Drosophila* affects the content of its product (mutant *agn^{ts3}* is characterized by a 2.5-fold increase in LIMK1 content compared to *CS*) and leads to violations of courtship and training behavior. The results of the present study of two wild-type stocks and *agn^{ts3}* mutant with altered *limk1* gene structure indicate that disruptions in the structure of this gene can cause disturbance of learning and forgetting processes.

Keywords: *limk1*, memory, learning, actin remodeling, cytoskeleton, *Drosophila*.

E. A. Nikitina, E. V. Savvateeva-Popova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Память — это преодоление отсутствия.
Janet P. L'intelligence avant le langage.
Paris, 1936.

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) представляют собой одну из серьезнейших угроз человеческому здоровью. Ключевым звеном патогенеза этих заболеваний является гибель нейронов, что приводит к нарушению выполняемых ими функций. Познание механизмов НДЗ сопряжено с рядом трудностей. Прежде всего это связано с тем, что причины их возникновения неясны до настоящего времени. НДЗ являются результатом взаимодействия внешних факторов, негативно влияющих на человека, и индивидуальных особенностей генома. Одним из ведущих симптомов НДЗ являются когнитивные нарушения, в том числе нарушения обучения и памяти.

Память можно определить как способность организма к приобретению, длительному сохранению и дальнейшему воспроизведению информации. Обучение непосредственно предшествует формированию памяти и заключается в выработке в ходе индивидуального развития приспособительных форм поведения. Еще Уильям Джеймс в своих «Принципах психологии» (1890) сформулировал мнение, что кратковременная («первичная») память качественно отличается от долговременной («вторичной») памяти (Jonides et al. 2008).

Первые исследования физиологических основ памяти связаны с именем Д. Хебба. В 1940-е гг. он ввел понятия кратковременной и долговременной памяти и предложил теорию, объясняющую их нейрофизиологическую природу. Современные подходы к изучению физиологических механизмов памяти во многом связаны с развитием идей Д. Хебба (Brown 2020).

Выделяют следующие механизмы, лежащие в основе обучения и различных форм памяти.

Механизм краткосрочной памяти (КСП).

Традиционный взгляд на КСП состоит в том, что в ее основе лежит активность нейронов, которая передает возбуждение по замкнутой цепи. Она циркулирует в течение нескольких минут, храня информацию, после чего затухает. В результате остается память не о самой

информации, а лишь о том, что в прошлом было воздействие раздражителя, так называемый нейрональный след (Smirnov 2000). Однако новые экспериментальные данные демонстрируют, что информация может поддерживаться посредством краткосрочной синаптической пластичности (Masse et al. 2020).

Механизм среднесрочной памяти (ССП).

После генерации импульсов в период развития КСП в игру вступают биохимические реакции. Активируются ионные каналы, различные рецепторы и медиаторы, запуск которых осуществляется с помощью вторичных посредников, например, цАМФ (Honjo, Furukubo-Tokunaga 2005). Под действием глутамата усиливается синтез эндорфинов, энкефалинов и других модуляторных пептидов. Последнее событие особенно важно для консолидации памяти, так как нейропептиды стимулируют запоминание.

Механизм долгосрочной памяти (ДСП).

Сначала в ходе научения увеличиваются размеры постсинаптической мембраны, количество и плотность мембранных рецепторов, усиливается синтез синаптических медиаторов. Затем изменения затрагивают отростки нейронов: на дендритах появляются дополнительные шипики, а аксоны приобретают новые ветвления. В результате количество синапсов между нейронами растет. Долгосрочная память основывается на синтезе белка *de novo*. Первые гипотезы, связывающие запечатление информации с биохимическими изменениями в нервной ткани, зародились на основе широко известных в 1960-е гг. опытов Г. Хидена. Информация, лежащая в основе долговременной памяти, кодируется, записывается в структуре полинуклеотидной цепи молекулы. Разная структура импульсных потоков, в которых закодирована определенная сенсорная информация в афферентных нервных проводниках, приводит к разной перестройке молекулы РНК. Весь набор вероятных перестановок и комбинаций нуклеотидных элементов обеспечивает возможность фиксировать в структуре молекулы РНК огромный объем информации (Zefirov et al. 2015). Процесс фиксации информации в нервной клетке находит отражение в синтезе белка, в молекулу которого вводится соответствующий следовой отпечаток изменений в молекуле РНК (Asok et al. 2019).

В последние годы на первый план выходит стремление понять, какую роль в становлении и сохранении памяти играет активное забывание (Medina 2018). Возникновению новых представлений, отличающихся от традиционных, во многом способствовало изучение когнитивных функций у организмов с простой нервной системой — нематоды, аплизии, наземной улитки и дрозофилы, поскольку сложность методик изучения памяти млекопитающих не всегда обеспечивает однозначность трактовки результатов. Однако независимо от филогенетического уровня организма наблюдается консервативный в эволюции феномен: приобретение информации, или обучение, имеет своей противоположностью забывание. Поэтому врожденное забывание может быть «вызываемым по умолчанию» состоянием мозга, которое постоянно приводит к «стиранию памяти», — состоянием, конкурирующим с процессами консолидации памяти (Davis, Zhong 2017). Поскольку сохранение памяти является результатом обоих процессов, обучения и забывания, возникает конфликт традиционных и новых представлений: как понять, что является причиной «когнитивной патологии» — дефект обучения и консолидации или же нарушение активного (врожденного) механизма забывания.

В настоящее время не существует лекарств и методов лечения, способных полностью остановить развитие нейродегенеративных патологий. Даже поддержание пациента на поздних стадиях заболевания в ясном состоянии сознания представляется практически невозможным. Поэтому современная наука стремится к решению вопросов возникновения и прогрессирования данных заболеваний для того, чтобы в перспективе успешно излечивать на ранних стадиях или вовсе предупреждать их возникновение.

Для того чтобы разобраться в этиологии НДЗ, необходимо постоянное наблюдение за развитием патологий. Невозможно проводить детальное исследование механизмов НДЗ у человека, прежде всего в силу этических соображений, а также в связи с большой продолжительностью жизни. Именно поэтому необходимо создание животных моделей, являющихся подходящим объектом для изучения нейропатологий (Zamboni et al. 2018).

Среди используемых в нейрогенетике животных моделей особая роль принадлежит дрозофиле. Это связано с тем, что созданные с ее привлечением модели заболеваний обнаруживают широкий спектр признаков, проявляющихся у людей с разными вариантами

нейропатологий. У высокоразвитых беспозвоночных, включая дрозофилу, имеются все основные формы обучения, молекулярные механизмы которых сходны с таковыми у млекопитающих (Tully 1996). Для дрозофилы характерно наличие нескольких типов памяти, которые формируются в зависимости от метода обучения: ольфакторная память, память, вырабатываемая методом УРПУ (условно-рефлекторное подавление ухаживания), визуальная память и перестройка условных рефлексов. Ольфакторное обучение основывается на восприятии запахов. Ольфакторное обучение дрозофилы в павловской парадигме предполагает ряд тренировочных сессий, от числа которых и наличия между ними промежутков зависит характер формирующейся памяти, которая подразделяется на несколько стадий:

- 1) немедленная память, фиксирующая нововоспринятую информацию, или собственно обучение;
- 2) краткосрочная память (КСП): 3–7 мин после обучения, одна тренировка;
- 3) среднесрочная память (ССП): 30 мин — 3 ч, одна тренировка;
- 4) долгосрочная память (ДСП): >3–6 ч — до 9 сут; 10 тренировок с перерывами.

Особой стратегией формирования памяти у дрозофилы является метод УРПУ (Siegel, Hall 1979). Суть УРПУ заключается в формировании у самца дрозофилы стойкой ассоциации между безусловным стимулом (БС; антиафродизиак, выделяемый оплодотворенной самкой) и условным стимулом (УС; афродизиак, выделяемый как оплодотворенной, так и наивной самками). Формирование в ЦНС самца ассоциации УС — БС путем его тренировок с оплодотворенной самкой приводит к снижению его индекса ухаживания (ИУ); на основе ИУ наивного и обученного самцов рассчитывается индекс обучения (ИО) (Zhuravlev et al. 2020). Память, вырабатываемая методом УРПУ, имеет те же основные формы (КСП, ССП, ДСП), что и ольфакторная (Griffith, Ejima 2009).

Визуальная память возникает в результате обучения в симуляторе полета. В процессе обучения используют тепловое воздействие в качестве безусловного стимула. Муха учится избегать БС, благодаря чему развивается ее способность ориентироваться в пространстве. Наконец, дрозофиле свойственна перестройка ранее приобретенных условных рефлексов в ответ на поступление новых условных стимулов. При длительном предъявлении УС, неподкрепленного БС, происходит реактивация

памяти. Это приводит либо к ее возобновлению, либо к исчезновению (Zhuravlev et al. 2015).

Основой обучения и памяти служит синаптическая пластичность нервной системы, для поддержания которой необходима реорганизация актинового цитоскелета. В настоящее время имеющиеся данные в области нейрогенетики и нейрофизиологии говорят о ведущей роли нарушений актинового цитоскелета в возникновении НДЗ. Цитоскелет участвует в различных функциях клетки, которые поддерживают ее жизнеспособность и функциональную активность. Поэтому нарушение этих функций, которое является следствием повреждения цитоскелета, приводит к развитию многих заболеваний, в числе которых и болезни старения.

Актин-ремоделирующий каскад в клетке обеспечивает передачу сигнала от рецепторов нейротрансмиттеров через малые ГТФазы, LIMK1 и кофилин к актину. В основе процесса реорганизации цитоскелета лежит фосфорилирование кофилина, субстрата LIMK1, в результате чего кофилин переходит в неактивное состояние. Это позволяет накопить актиновые фрагменты, которые послужат так называемой «затравкой» для построения новых актиновых филаментов. В случае нарушения работы каскада происходит образование комплекса кофилин-актин. Этот комплекс накапливается в отростках нейронов и приводит к прекращению везикулярного транспорта, следствием чего является атрофия нейритов (Gu et al. 2010).

Анализ нуклеотидной последовательности гена *limk1 D. melanogaster* выявил более 70% гомологии с геном *limk1 H. sapiens* (Reiter et al. 2001).

В геноме дрозофилы *limk1* располагается в районе 11В2 X-хромосомы. Его длина составляет около 9 т. п. н., ген включает 4 интрона и 5 экзонов. Ген локализован в локусе *agnostic*. Этот локус примечателен тем, что имеет множество палиндромов и коротких нуклеотидных повторов, а также обрамлен А/Т-богатыми областями. Мутации локуса изначально были выделены как изменяющие функционирование систем вторичных посредников, и все они приводят к равному увеличению активности Ca^{2+} /калмодулин-зависимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (ФДЭ-I), но по-разному сказываются на когнитивных особенностях. Аллели локуса *agnostic* по-разному определяют: 1) структуру гена LIMK1; 2) архитектуру хромосом в районе локализации локуса; 3) укладку хромосом; 4) особенности гомологичного и негомологичного спаривания, реализуемые

в разных частотах неравной рекомбинации; 5) активность компонентов каскада LIMK1 — кофилин — актин; 6) возникновение цитоплазматических амилоидных включений; 7) способность к обучению и сохранению памяти (Medvedeva et al. 2008).

Целью настоящей работы являлось исследование процессов обучения и забывания у *Drosophila melanogaster* при полиморфизме гена *limk1*.

Материалы и методы

В работе использовали следующие линии *Drosophila melanogaster* из биокolleкции Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (ЦКП «Биокolleкция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем»).

Canton-S — линия дикого типа, у которой обнаружен однонуклеотидный полиморфизм С/Т (+12 п. н.) в участке связывания фактора транскрипции М1 в гене *limk1*.

agn^{ts3} — линия, несущая термочувствительную мутацию в локусе *agnostic*, влияющую на метаболизм цАМФ. Несет множественные полиморфные варианты в 1-м интроне, а также вставку транспозона семейства Tc1/mariner длиной порядка 1700 п. н. за 3'-концевой областью гена в межгенном участке (+ 456 п. н. от конца транскрипции изоформ С и D).

Oregon-R — линия дикого типа, выделенная из естественной популяции штата Орегон, США. Несет множественные полиморфные варианты в 1-м интроне, а также вставку 15 п. н. в экзоне 6, приводящую к появлению 5 аминокислот в С-концевой области белка LIMK1.

Около 20 однонуклеотидных замен, вставок и делеций в интроне 1 являются общими для *agn^{ts3}* и *Oregon-R*, а также встречаются у *Canton-S*. Наиболее примечательна А/Т-обогащенная вставка 28 п. н. в 1 интроне (рис. 1). Полиморфизм Т(785)/G встречается только у *agn^{ts3}*, но его функциональное значение неизвестно (Savvateeva-Popova et al. 2017).

Мух выращивали на стандартной изюмно-дрожжевой среде. Развитие линий происходило при $25 \pm 0,5$ °С и свето-темновом цикле 12:12 ч.

Для изучения процессов обучения и памяти на дрозофиле применяли метод УРПУ (Kamyshev et al. 1999; Siegel, Hall 1979). В качестве объектов уходаживания для самцов всех анализируемых линий использовали оплодотворенных самок линии дикого типа *Canton-S* в возрасте пяти суток. Обучение и тестирование проводили в специальных камерах из оргстекла (диаметр

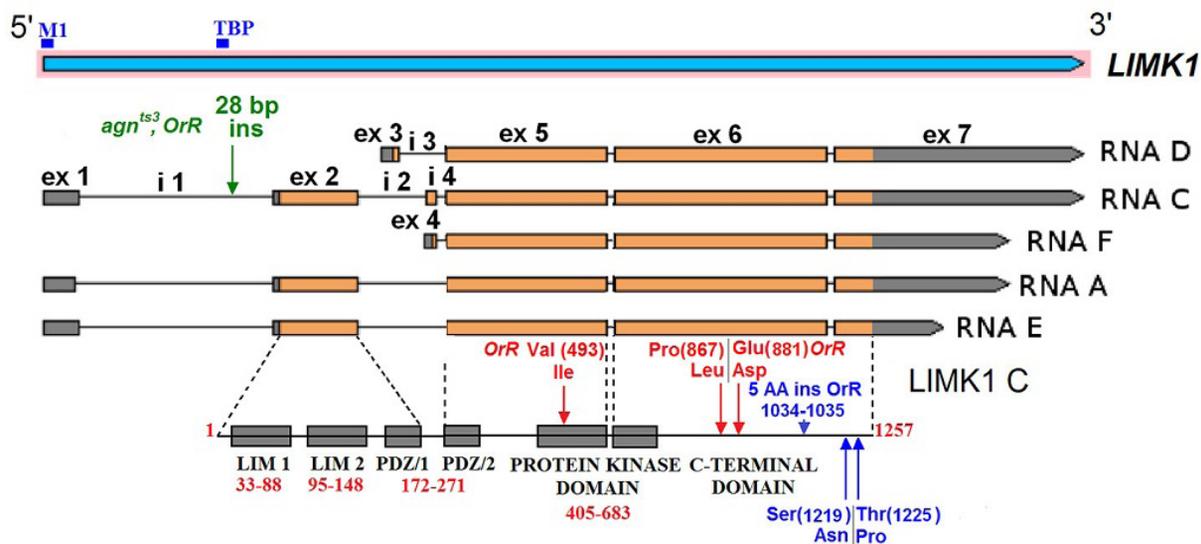


Рис. 1. Структура гена *limk1* *Drosophila melanogaster* (адаптировано из: Savvateeva-Popova et al. 2017). Положения экзонов и интронов приведены в соответствии с данными FlyBase (<http://flybase.org/>). Границы домена белка и мутантные аминокислотные остатки показаны для изоформы LIMK1 C, у. е. ex — экзон; i — интрон

Fig. 1. The structure of *Drosophila melanogaster limk1* gene (Adapted from: Savvateeva-Popova et al. 2017). The positions of exons and introns are given in accordance to FlyBase data (<http://flybase.org/>). The protein domain borders and the mutant amino acid residues are shown for LIMK1 C isoform. Ex—exon, i—intron

15 мм, высота 5 мм). Для выработки УРПУ пятисуточного самца тестируемой линии, не имеющего опыта полового поведения, помещали в экспериментальную камеру вместе с оплодотворенной самкой на 30 минут (тренировка). Этограмму поведения самца регистрировали в течение 300 с, фиксируя время начала отдельных элементов ухаживания (ориентация и преследование, вибрация, лизание, попытка копуляции), а также время исполнения элементов, не связанных с ухаживанием (активность (побежка), прининг, покой). В качестве контроля использовали самцов, не подвергавшихся тренировке. В каждой группе тестировали не менее 20 пар мух.

Для оценки эффективности обучения вычисляли индекс обучения (ИО). Память характеризуется как абсолютным уровнем ИО, так и его динамикой на протяжении тестируемого периода времени. Для оценки активности процессов забывания провели анализ скорости снижения ИО на коротких временных интервалах (0, 15, 30, 60 минут после обучения) и спустя 24 часа, когда ИО может оставаться высоким при нарушении активного забывания. Таким образом, интенсивность процессов забывания определяется не абсолютными величинами ИО в каждый момент времени, а динамикой (скоростью) его изменения. Для статистической

обработки данных использовали тест рандомизации ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что ИО мух линии дикого типа *Canton-S* долгое время сохранялся на высоком уровне, который был достигнут сразу после окончания тренировки (рис. 2). Это свидетельствует о том, что данная линия способна к формированию и сохранению КСП и ССП.

Напротив, у линии *Oregon-R* выработка УРПУ отсутствовала. ИО последовательно снижался с увеличением интервала времени после тренировки. Таким образом, можно говорить о том, что эта линия неспособна как к обучению, так и формированию КСП и ССП. На всех временных точках были обнаружены статистически достоверные отличия от мух линии дикого типа *Canton-S* (рис. 2).

У мутантной линии *agn^{ts3}* также не происходило выработки УРПУ. На всех временных интервалах так же, как и у линии *Oregon-R*, были обнаружены статистически достоверные отличия от ИО мух линии дикого типа *Canton-S* (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что у *agn^{ts3}* по сравнению с *CS* нарушены не только процессы КСП и ССП, но и способность к обучению.

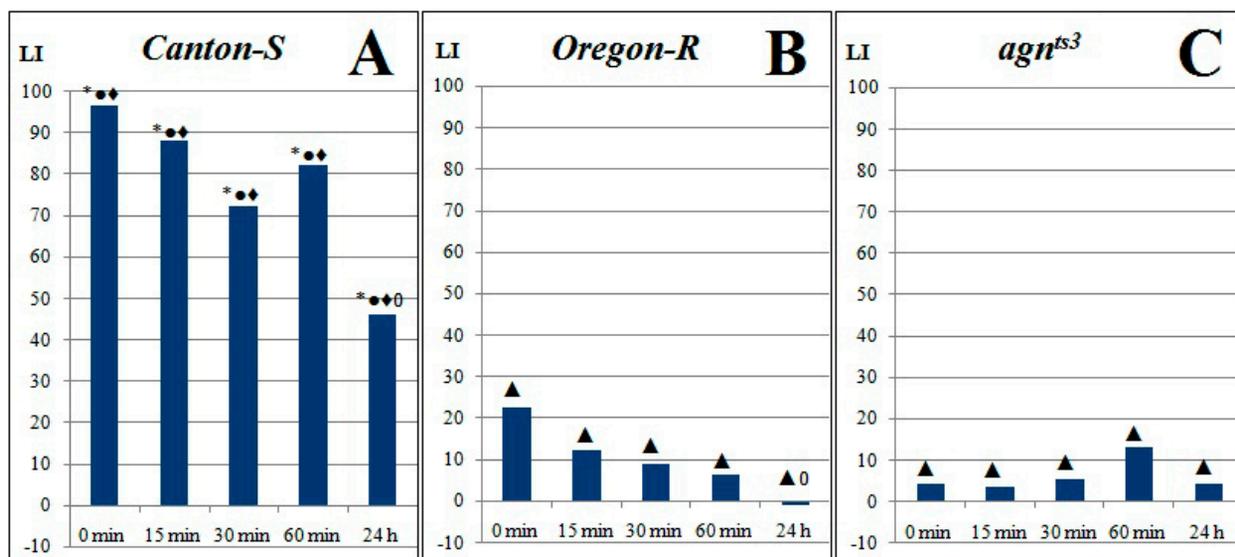


Рис. 2. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании краткосрочной и среднесрочной памяти у самцов линии *Canton-S* (A), *Oregon-R* (B) и *agn^{ts3}* (C) *Drosophila melanogaster*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки; по оси ординат: LI (ИО) — индекс обучения, у. е.

* — ИО достоверно отличается от нуля (двусторонний тест рандомизации, $p < 0,05$); ● — ИО достоверно отличается от *Oregon-R* (двусторонний тест рандомизации, $p < 0,05$); ◆ — ИО достоверно отличается от *agn^{ts3}* (двусторонний тест рандомизации, $p < 0,05$); ▲ — ИО достоверно отличается от *Canton-S* (двусторонний тест рандомизации, $p < 0,05$); 0 — ИО достоверно отличается от 0 мин той же линии (односторонний тест рандомизации, $p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of retaining of suppression of conditioned reflex courtship when testing short-term and medium-term memory in *Drosophila melanogaster* males of stock *Canton S* (A), *Oregon-R* (B) и *agn^{ts3}* (C).

The horizontal axis: time after the completion of training; the vertical axis: LI—learning index. *—LI is significantly different from zero (two-sided randomization test, $p < 0.05$); ●—LI is significantly different from *Oregon-R* (two-sided randomization test, $p < 0.05$); ◆—LI is significantly different from *agn^{ts3}* (two-sided randomization test, $p < 0.05$); ▲—LI is significantly different from *Canton-S* (two-sided randomization test, $p < 0.05$); 0—LI is significantly different from 0 min same stock (one-sided randomization test, $p < 0.05$)

Таким образом, среди линий с полиморфизмом по локусу *agnostic* у *CS* не выявлено нарушений обучения, КСП и ССП, тогда как *Or-R* и *agn^{ts3}* характеризуются выраженными дефектами, как обучения, так и памяти.

Ранее нами было показано, как измененная структура гена *limk1* сказывается на активности его продукта, и каким образом это реализуется на уровне поведения — обучении, среднесрочной и долгосрочной памяти (Kaminskaya et al. 2012; 2015). В данной работе мы сфокусировали внимание на исследовании динамики краткосрочной памяти при полиморфизме гена *limk1* (рис. 3).

Память характеризуется как абсолютным уровнем ИО, так и его динамикой на протяжении тестируемого периода времени. Для оценки активности процессов забывания необходимо учитывать скорость снижения ИО на некотором временном интервале после тренировки. Как видно на графике (рис. 3), ИО непосредственно после тренировки у линии *Canton-S* значительно превышает таковой у *Oregon-R* и *agn^{ts3}*,

что позволяет говорить о нарушении способности к обучению у двух последних линий. При этом кривые ИО для *Oregon-R* и *agn^{ts3}* лежат намного ниже, нежели кривая ИО для *Canton-S*.

Изменения функций (активное или неактивное состояние) LIMK1 или же кофилина вызывают целый ряд нейропатологий, известных как «интеллектуальные проблемы». Согласно современным представлениям, основу интеллектуальных проблем при различных нейропатологиях составляет активное забывание, регулируемое зависимым от малых ГТФаз Ras и Rho сигнальным каскадом ремоделирования актина. Ras1-зависимое забывание является эволюционно консервативным, присутствуя как у беспозвоночных, так и у позвоночных, что позволяет сопоставлять данные, полученные на разных видах. Активация кофилина препятствует стиранию памяти (Cervantes-Sandoval et al. 2016) не только за счет участия в ремоделировании актина, но и потому, что комплекс АДФ (аденозиндифосфат)/кофилин рассматривают

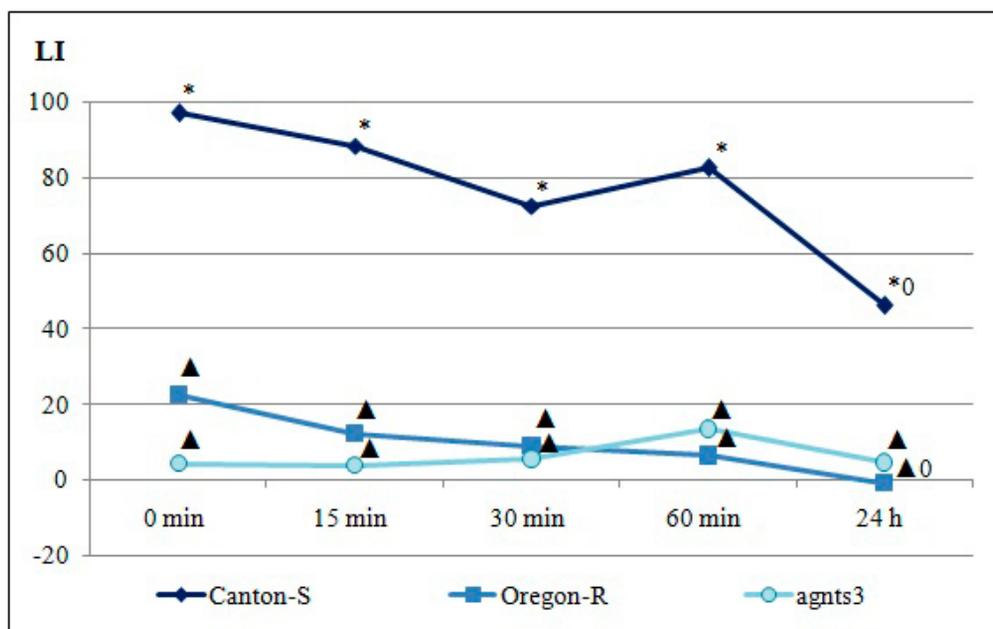


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании краткосрочной и среднесрочной памяти у самцов линий *Canton-S*, *Oregon-R* и *agn^{ts3}* *Drosophila melanogaster*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки; по оси ординат: LI (ИО) — индекс обучения, у. е. * — ИО достоверно отличается от нуля (двусторонний тест рандомизации, $p < 0,05$); ▲ — ИО достоверно отличается от *Canton-S* (двусторонний тест рандомизации, $p < 0,05$); 0 — ИО достоверно отличается от 0 мин той же линии (односторонний тест рандомизации, $p < 0,05$)

Fig. 3. Comparative analysis of dynamics of suppression of conditioned reflex courtship when testing short-term and medium-term memory in *Drosophila melanogaster* *Canton-S*, *Oregon-R* and *agn^{ts3}* males. The horizontal axis: time after the completion of training; the vertical axis: LI (IO)—learning index. *—LI is significantly different from zero (two-sided randomization test, $p < 0.05$), ▲—LI is significantly different from *Canton-S* (two-sided randomization test, $p < 0.05$), 0—LI is significantly different from 0 min same stock (one-sided randomization test, $p < 0.05$)

как функциональный узел клеточной биологии, регулятор клеточного гомеостаза, сенсор-стрессорных воздействий (Gu et al. 2010). Среди таких воздействий и тепловой шок, и окислительный стресс, и гипоксия, и изменения солевого содержания, и засуха, воздействующие на различных представителей живого мира (Huang et al. 2020). Важность же роли компонентов этого каскада в становлении интеллектуальных проблем при различных нейропатологиях обозначена в новейшем исследовании декабря 2020 г. о том, что активность LIMK1/2 в медиальной префронтальной коре мышей ответственна за развитие непредсказуемого мягкого хронического стресса, обездвиживания и социальных поражений, ведущих к таким интеллектуальным проблемам, как депрессия (Gao et al. 2020).

Полученные данные создают базу для дальнейшего изучения роли активного забывания на процессы становления и сохранения памяти при различных нарушениях структуры гена *limk1*.

Заключение

Новая стратегия терапии нейропсихических болезней человека подразумевает контроль 3D архитектуры хроматина ядра нервных клеток, так как каждый пациент имеет свой структурный вариант последовательности ДНК с инсерциями и делециями, что вызывает дисрегуляцию микроРНК, маркеров болезней Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона и делеционно-дупликационных синдромов со множественными, в том числе когнитивными, проявлениями. В линиях природных популяций *Canton-S*, *Oregon-R* и мутантной линии *agn^{ts3}* по результатам секвенирования выявлен полиморфизм по гену *limk1*, для каждой линии характерно специфичное распределение однонуклеотидных замен, коротких инсерций и делеций (Savvatеева-Попова et al. 2017). Обнаруженный полиморфизм имеет своим следствием когнитивные дисфункции, выявляемые в парадигме УРПУ. Данный тест позволяет фиксировать особен-

ности как краткосрочной и среднесрочной, так и долгосрочной памяти. При этом мутационное повреждение гена у *agn^{ts3}* нарушает все типы памяти, которые, однако, восстанавливаются до уровня *Canton-S* при стрессорном действии температурного шока и ослаблении магнитного поля (Nikitina et al. 2014; 2017). У линии *Oregon-R* нарушена краткосрочная и среднесрочная память, но долгосрочная соответствует уровню дикого типа (Kaminskaya et al. 2015).

В этом контексте настоящее исследование, предпринятое с целью изучения влияния полиморфизма гена *limk1* на активное забывание у самцов дрозофилы в парадигме УРПУ, является первым и необходимым шагом для выяснения того, как сказывается на процессах забывания изменение активности ключевого элемента каскада ремоделирования актина LIMK1.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Вклад авторов

- a. Екатерина Сергеевна Заломаева — постановка эксперимента, математическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала;
- b. Варвара Сергеевна Фалина — написание статьи, постановка эксперимента;
- c. Анна Владимировна Медведева — написание статьи и подбор литературы;
- d. Екатерина Александровна Никитина — планирование эксперимента и обсуждение;
- e. Елена Владимировна Савватеева-Попова — осуществление общего руководства экспериментом.

Author contributions

- a. Ekaterina S. Zalomaeva—setting up an experiment, mathematical data processing, preparation of illustrative material;
- b. Varvara S. Falina—writing an article, setting up an experiment;
- c. Anna V. Medvedeva—writing an article and selection of literature;
- d. Ekaterina A. Nikitina—experiment planning and discussion;
- e. Elena V. Savvateeva-Popova—general management of the experiment.

References

- Asok, A., Leroy, F., Rayman, J. B., Kandel, E. R. (2019) Molecular mechanisms of the memory trace. *Trends in Neurosciences*, vol. 42, no. 1, pp. 14–22. <https://www.doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.005> (In English)
- Brown, R. E. (2020) Donald O. Hebb and the organization of behavior: 17 years in the writing. *Molecular Brain*, vol. 13, no. 1, article 55. <https://www.doi.org/10.1186/s13041-020-00567-8> (In English)
- Cervantes-Sandoval, I., Chakraborty, M., MacMullen, C., Davic, R. L. (2016) Scribble scaffolds a signalosome for active forgetting. *Neuron*, vol. 90, no. 6, pp. 1230–1242. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.010> (In English)
- Davis, R. L., Zhong, Y. (2017) The biology of forgetting — a perspective. *Neuron*, vol. 95, no. 3, pp. 490–503. <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.05.039> (In English)
- Gao, T.-T., Wang, Y., Liu, L. et al. (2020) LIMK1/2 in the mPFC plays a role in chronic stress-induced depressive-like effects in mice. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 23, no. 12, pp. 821–836. <https://www.doi.org/10.1093/ijnp/pyaa067> (In English)
- Griffith, L. C., Ejima, A. (2009) Courtship learning in *Drosophila melanogaster*: Diverse plasticity of a reproductive behavior. *Learning & Memory*, vol. 16, no. 12, pp. 743–750. <https://www.doi.org/10.1101/lm.956309> (In English)
- Gu, J., Lee, C. W., Fan, Y. et al. (2010) ADF/cofilin-mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Nature Neuroscience*, vol. 13, no. 10, pp. 1208–1215. <https://www.doi.org/10.1038/nn.2634> (In English)
- Honjo, K., Furukubo-Tokunaga, K. (2005) Induction of cAMP response element-binding protein-dependent medium-term memory by appetitive gustatory reinforcement in *Drosophila* larvae. *The Journal of Neuroscience*, vol. 25, no. 35, pp. 7905–7913. <https://www.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2135-05.2005> (In English)
- Huang, J., Sun, W., Ren, J. et al. (2020) Genome-Wide Identification and characterization of actin-depolymerizing factor (ADF) family genes and expression analysis of responses to various stresses in *Zea Mays* L. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 5, article 1751. <https://www.doi.org/10.3390/ijms21051751> (In English)
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E. et al. (2008) The mind and brain of short-term memory. *Annual Review of Psychology*, vol. 59, pp. 193–224. <https://www.doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093615> (In English)

- Kaminskaya, A. N., Nikitina, E. A., Payalina, T. L. et al. (2012) Effect of the LIM kinase 1 isoform ratio on *Drosophila melanogaster* courtship behavior: A complex approach. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*, vol. 2, no. 5, pp. 367–377. <https://www.doi.org/10.1134/S2079059712050024> (In English)
- Kaminskaya, A. N., Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V. et al. (2015) The influence of gene *limk1* polymorphism on learning and memory and distribution pCREB and aggregates formation in neuromuscular junctions of *Drosophila melanogaster*. *Russian Journal of Genetics*, vol. 51, no. 6, pp. 582–590. <https://www.doi.org/10.1134/S1022795415060071> (In English)
- Kamyshev, N. G., Iliadi, K. G., Bragina, J. V. (1999) *Drosophila* conditioned courtship: Two ways of testing memory. *Learning & Memory*, vol. 6, no. 1, pp. 1–20. PMID: 10355520. (In English)
- Masse, N. Y., Rosen, M. C., Freedman, D. J. (2020) Reevaluating the role of persistent neural activity in short-term memory. *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 24, no. 3, pp. 242–258. <https://www.doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.014> (In English)
- Medina, J. H. (2018) Neural, cellular and molecular mechanisms of active forgetting. *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. 12, article 3. <https://www.doi.org/10.3389/fnsys.2018.00003> (In English)
- Medvedeva, A. V., Molotkov, D. A., Nikitina, E. A. et al. (2008) Systemic regulation of genetic and cytogenetic processes by a signal cascade of actin remodeling: Locus *agnostic* in *Drosophila*. *Russian Journal of Genetics*, vol. 44, no. 6, pp. 669–681. <https://www.doi.org/10.1134/S1022795408060069> (In English)
- Nikitina, E. A., Kaminskaya, A. N., Molotkov, D. A. et al. (2014) Effect of heat shock on courtship behavior, sound production, and learning in comparison with the brain content of *limk1* in *Drosophila melanogaster* males with altered structure of the *limk1* gene. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 50, no. 2, pp. 154–166. <https://www.doi.org/10.1134/S0022093014020082> (In English)
- Nikitina, E. A., Medvedeva, A. V., Gerasimenko, M. S. et al. (2017) Oslablennoe magnitnoe pole Zemli: vliyanie na transkriptsionnyu aktivnost' genoma, obuchenie i pamyat' u *Dr. melanogaster* [Weakened geomagnetic field: Effects on genomic transcriptional activity, learning, and memory in *Drosophila melanogaster*]. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I. P. Pavlova — I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*, vol. 67, no. 2, pp. 246–256. <https://www.doi.org/10.7868/S0044467717020101> (In Russian)
- Reiter, L. T., Potocki, L., Chien, S. et al. (2001) A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*. *Genome Research*, vol. 11, no. 6, pp. 1114–1125. <https://www.doi.org/10.1101/gr.169101> (In English)
- Savvateeva-Popova, E. V., Zhuravlev, A. V., Brázda, V. et al. (2017) *Drosophila* model for the analysis of genesis of LIM-kinase 1-Dependent Williams-Beuren syndrome cognitive phenotypes: INDELS, transposable elements of the Tc1/Mariner superfamily and microRNAs. *Frontiers in Genetics*, vol. 8, article 123. <https://www.doi.org/10.3389/fgene.2017.00123> (In English)
- Siegel, R. W., Hall, J. C. (1979) Conditioned responses in courtship behavior of normal and mutant *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 76, no. 7, pp. 3430–3434. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.76.7.3430> (In English)
- Smirnov, V. M. (2000) *Nejrofiziologiya i vysshaya nervnaya deyatel'nost' detej i podrostkov [Neurophysiology and higher nervous activity of children and adolescents]*. Moscow: Academia Publ., 400 p. (In Russian)
- Tully, T. (1996) Discovery of genes involved with learning and memory: An experimental synthesis of Hirschian and Benzerian perspectives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 93, no. 24, pp. 13460–13467. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13460> (In English)
- Zamboni, F., Vieira, S., Reis, R. L. et al. (2018) The potential of hyaluronic acid in immunoprotection and immunomodulation: Chemistry, processing and function. *Progress in Materials Science*, vol. 97, pp. 97–122. <https://www.doi.org/10.1016/j.pmatsci.2018.04.003> (In English)
- Zefirov, T. L., Ziyatdinova, N. I., Kypitsova, A. M. (2015) *Fiziologicheskie osnovy pamyati. Razvitie pamyati u detej i podrostkov [Physiological bases of memory. Memory development in children and adolescents]*. Kazan: Kazan Federal University, 40 p. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2015) Obuchenie i pamyat' u drozofily: fiziologo-geneticheskie osnovy [Education and memory in drosophila: Physiological and genetic bases]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 46, no. 1, pp. 76–92. (In Russian)
- Zhuravlev, A. V., Nikitina, E. A., Savvateeva-Popova, E. V. (2020) Rol' kinureninov v regulyatsii povedeniya i protsessov pamyati u drozofily [Role of kynurenines in regulation of behavior and memory processes in *Drosophila*]. *Integrativnaya fiziologiya — Integrative Physiology*, vol. 1, no. 1, pp. 40–50. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2020-1-1-40-50> (In Russian)



УДК 612.85

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-328-334>

Количественная оценка латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши

Г. Д. Хорунжий^{✉1}, М. А. Егорова¹

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 44

Сведения об авторах

Глеб Дмитриевич Хорунжий,
SPIN-код: 4627-3646,
Scopus AuthorID: 55376795700,
ResearcherID: AAM-4890-2020,
ORCID: 0000-0002-2650-5619,
e-mail: khorunzhi.gd@gmail.com

Марина Александровна Егорова,
SPIN-код: 3883-2885,
Scopus AuthorID: 57216641258,
ResearcherID: AAN-5197-2020,
ORCID: 0000-0002-4216-6469,
e-mail: ema6913@yandex.ru

Для цитирования:

Хорунжий, Г. Д., Егорова, М. А. (2021) Количественная оценка латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 328–334.
<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-328-334>

Получена 25 июня 2021; прошла рецензирование 12 августа 2021; принята 23 августа 2021.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке средств федерального бюджета по госзаданию на 2019–2021 годы (№ регистрации темы АААА-А18-118013090245-6).

Права: © Г. Д. Хорунжий, М. А. Егорова (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В работе оценивали вариабельность латентных периодов ответов одиночных нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши на сигналы, охватывающие все возбуждающее частотное рецептивное поле нейрона. Полученные результаты показали, что между корковым и стволовым уровнями слуховой системы существуют фундаментальные различия в особенностях латентных периодов ответов образующих их нейронов. Латентные периоды ответов нейронов задних холмов среднего мозга, вызванных сигналами нехарактеристических частот, варьировали у разных нейронов в диапазоне 2–42 мс. Отклонение величины латентности от измеренной при действии сигнала характеристической частоты у нейронов центрального ядра, как правило, означало ее увеличение. Латентные периоды ответов нейронов первичной слуховой коры на сигналы, попадающие в их возбуждающее рецептивное поле, в целом, были более вариабельны, чем у нейронов задних холмов, а максимальный диапазон их изменения достигал 85 мс. Полученные данные позволили предположить изменение вклада тормозных процессов в анализ звука при переходе от стволового уровня слуховой системы к корковому.

Ключевые слова: слуховая кора, задние холмы, одиночные нейроны, частотные рецептивные поля, латентные периоды ответов.

Quantification of response latencies in receptive fields of single neurons of the mouse auditory midbrain and cortex

G. D. Khorunzhii^{✉1}, M. A. Egorova¹

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, 44 Toreza Ave., Saint Petersburg 194223, Russia

Authors

Gleb D. Khorunzhii,
SPIN: 4627-3646,
Scopus AuthorID: 55376795700,
ResearcherID: AAM-4890-2020,
ORCID: 0000-0002-2650-5619,
e-mail: khorunzhii.gd@gmail.com

Marina A. Egorova,
SPIN: 3883-2885,
Scopus AuthorID: 57216641258,
ResearcherID: AAN-5197-2020,
ORCID: 0000-0002-4216-6469,
e-mail: ema6913@yandex.ru

For citation:

Khorunzhii, G. D., Egorova, M. A. (2021) Quantification of response latencies in receptive fields of single neurons of the mouse auditory midbrain and cortex. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 328–334. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-328-334>

Received 25 June 2021;
reviewed 12 August 2021;
accepted 23 August 2021.

Funding: This study was performed with the financial support of funds of the state budget for 2019-2021 years (the research theme registration No. AAAA-A18-118013090245-6).

Copyright: © G. D. Khorunzhii, M. A. Egorova (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The variability of response latencies in the excitatory frequency receptive fields of single neurons of the mouse auditory midbrain and cortex was assessed in present study. Our results showed that there are fundamental differences in neuronal response latencies dynamics between the brainstem and cortical levels of the auditory system. The latencies of responses of the inferior colliculus neurons to the tones of non-characteristic frequencies varied in different units from 2 up to 42 ms. In the central nucleus of inferior colliculus neurons, the shift of the neuronal response latency from one assessed while the characteristic frequency tone was presented, as a rule, occurred as a latency increase. In the primary auditory cortex neurons, the response latencies in their excitatory frequency receptive fields were more variable than those of the inferior colliculi neurons, and their variation range reached 85 ms. The obtained data suggest the changes in contribution of inhibition to the sound analysis along the ascending auditory pathway from the auditory brainstem centers to the auditory cortex.

Keywords: auditory cortex, inferior colliculus, single neurons, frequency receptive fields, response latencies.

Введение

На сегодняшний день изучение процессов временного кодирования звуковой информации остается актуальным вопросом физиологии слуха. Имеющиеся сведения о динамике временных характеристик активности в возбуждающих рецептивных полях нейронов различных слуховых центров относительно скудны. Публикации, в которых затрагивается данный вопрос, как правило, посвящены его рассмотрению только на одном конкретном иерархическом уровне обработки слуховой информации (Egorova et al. 2020; Khorunzhii, Egorova 2015; Pollak et al. 2011). К настоящему моменту насчитываются

единичные работы, в которых выполнено сопоставление латентных периодов и паттернов ответов одиночных нейронов слуховых центров ствола мозга и слуховой коры (King, Bajo 2013; Ter-Mikaelian et al. 2007). Получение исчерпывающих сведений об особенностях временных характеристик активности нейронов разноразличных слуховых центров одного и того же экспериментального объекта представляется значимым, поскольку дает возможность детально описать процессы временного анализа звука целостной слуховой системой данного животного. Таким образом, целью настоящей работы стала количественная оценка вариабельности латентных периодов ответов в частотных

рецептивных полях нейронов центрального ядра задних холмов среднего мозга и первичной слуховой коры наркотизированных домашних мышей.

Методы исследования

В ходе работы внеклеточно регистрировали импульсную активность одиночных нейронов слухового центра среднего мозга (центрального ядра заднего холма), а также первичного (AI), переднего (AAF) и ультразвукового (UF) полей слуховой коры у наркотизированных мышей *Mus musculus*, самок — гибридов линии NMRI с дикими животными в возрасте 8–15 недель. Активность нейронов центрального ядра заднего холма зарегистрирована у 45 мышей; активность нейронов первичной слуховой коры зарегистрирована у 25 животных.

Методика подготовки животного к эксперименту и регистрации импульсной активности одиночных нейронов подробно описана ранее (Egorova et al. 2001). Анестезию поддерживали внутривенными инъекциями смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0,1 мг/кг) каждые 20–45 мин.

Для регистрации активности нейронов слухового центра среднего мозга использовали стеклянные микропипетки с диаметром кончика 1–3 мкм и сопротивлением 5–7 МОм, заполненные 3М раствором KCl. Генерация сигналов, регистрация спайковой активности и первичная обработка полученных результатов обеспечивались возможностями специализированного программного обеспечения, разработанного д-ром Д. Й. Доершейдтом (Бохум, Германия) на базе двухканального комплекса Tacita и системной платы VOTIM3. Каждый канал имел тактовую частоту 250 кГц, разрядность 12 бит и встроенный аттенюатор для регуляции уровня звука. Регистрацию временных характеристик активности нейронов выполняли при тестировании их частотных рецептивных полей одиночными тонами. Тестирование производили автоматически с использованием контролируемой компьютером однотоновой парадигмы. Тональные сигналы длительностью 60 мс, включая время нарастания и спада по 5 мс, предъявляли с интервалом 300 мс. Каждый сигнал предъявляли трижды, в случайном порядке комбинаций 16 фиксированных частот и 16 интенсивностей (т. е. 256 различных тонов). Шаг по интенсивности составлял 5–7 дБ, по частоте — 1/16 от выбранного частотного диапазона по логарифмической шкале.

Для регистрации импульсной активности нейронов первичной слуховой коры использовали изолированные лаком вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм и сопротивлением 5–6 МОм. Ввиду выраженности у мышей индивидуальных топографических различий в локализации полей AI и AAF для определения их границ у каждого животного производили картирование слуховой коры с шагом, в различных экспериментах составлявшим 200–500 мкм вдоль росто-каудальной оси и 100–300 мкм вдоль дорсо-вентральной оси. Основным критерием при локализации полей коры служило наличие тонотопической организации с градиентом частот по росто-каудальной оси (Stiebler et al. 1997). В поле AI характеристические частоты (ХЧ) нейронов убывали в росто-каудальном направлении, в поле AAF порядок частот инвертировался. Поле UF определяли по присутствию в нем нейронов с ХЧ, превышающими 40 кГц, не представленными в полях AI и AAF. Регистрацию производили на глубине 300–600 мкм, что соответствовало расположению III–V слоев коры. Генерация тональных сигналов, регистрация спайковой активности и построение частотных областей ответа нейронов выполняли автоматически на базе встроенной в РС системной платы TMS320C30 (тактовая частота 200 кГц, разрешение по амплитуде 16 бит) с использованием специализированных программ (TMS97), разработанных д-ром Шульце-Крюгером (Германия). Одиночные тональные сигналы длительностью 100 мс, временем нарастания и спада 5 мс предъявляли с интервалом 900 мс в случайном порядке комбинаций 45 фиксированных частот и 15 интенсивностей (т. е. 675 различных сигналов). Шаг по интенсивности составлял 5 дБ, по частоте — 1/45 от выбранного частотного диапазона по логарифмической шкале.

Во всех экспериментах для излучения звука в диапазоне частот 1–30 кГц использовали электродинамический излучатель (Thiel, C2 33/8), в диапазоне 12–75 кГц — изготовленный по специальному заказу электростатический излучатель. Излучатели были размещены на расстоянии 60 см от уха животного, контралатеральной стороне регистрации, под углом 45° к сагиттальной плоскости. Измерения производили во всем частотном диапазоне слуховой чувствительности мыши (3–80 кГц) и при интенсивностях сигнала от пороговых до 105 дБ над порогом ответа нейрона (что соответствует диапазону от –20 до 85 дБ над 20 мкПа).

По окончании процедуры картирования частотного рецептивного поля у каждого нейрона

анализировали латентные периоды ответов на все попадающие в него сигналы. Для количественной оценки вариабельности латентностей каждого нейрона величину латентного периода его ответа на сигнал ХЧ уровнем 30 дБ над порогом ответа принимали за «точку отсчета» и сравнивали с минимальным и максимальным значениями латентностей во всем возбуждающем рецептивном поле этого нейрона. При статистической обработке данных для проверки достоверности различий в величинах разброса латентностей в рецептивных полях у нейронов разных групп использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Зарегистрирована активность 135 нейронов слухового центра среднего мозга и 141 нейрона первичной слуховой коры мыши. Согласно ранее разработанной классификации нейронов центрального ядра заднего холма, основанной на особенностях пространственного распределения и силы тормозных и возбуждающих входов в их частотных рецептивных полях (Egorova et al. 2001; Vartanyan et al. 2000), все исследованные нейроны этого слухового центра отнесли к трем функциональным группам. Первично-подобные нейроны демонстрировали узкую частотную настройку, форма которой воспроизводила таковую у первичных слуховых афферентов (т. е. у волокон слухового нерва). Тормозно-зависимые нейроны отличались преобладанием тормозных влияний в своих частотных рецептивных полях, т. е. обширными тормозными зонами, ограничивавшими с низко- и высоко-частотной сторон область возбуждающего ответа. V-образные нейроны имели широкие симметричные возбуждающие частотные рецептивные поля и слабые боковые тормозные зоны. Из общего числа зарегистрированных нейронов 50 принадлежали к группе первично-подобных нейронов, 44 — к группе тормозно-зависимых, и у 41 нейрона обнаружили частотные рецептивные поля V-образного типа. Из 141 исследованного нейрона слуховой коры 77 располагались в поле AI, 50 — в поле AAF и 14 — в поле UF.

Абсолютный диапазон изменения латентностей во всем возбуждающем частотном рецептивном поле был различен у нейронов центрального ядра заднего холма (2–42 мс) и первичной слуховой коры (2–87 мс).

У большинства нейронов центрального ядра (58% первично-подобных, 64% тормозно-зависимых и 85% V-образных нейронов)

изменения латентных периодов ответов на сигналы нехарактеристических частот относительно используемой в качестве «точки отсчета» латентности при действии сигнала ХЧ уровнем 30 дБ над порогом ответа не превышали 12 мс (рис. 1, а–с). Оценка отклонения (т. е. уменьшения и увеличения) значений латентных периодов ответов каждого из исследованных нейронов центрального ядра от измеренных при действии стимулов ХЧ уровнем 30 дБ над порогом ответа показала, что в группе V-образных нейронов эти показатели были наименьшими (рис. 1с). При этом среднее увеличение латентного периода ответа ($9,0 \pm 1,8$ мс, $x \pm SD$) существенно превышало его аналогичное уменьшение ($2,0 \pm 1,3$ мс). Хотя максимальный диапазон вариабельности латентных периодов ответов в рецептивных полях V-образных нейронов достигал 36 мс (рис. 1с), в целом, нейроны этой группы демонстрировали относительное постоянство латентных периодов ответов на сигналы нехарактеристических частот. Например, лишь у 5-ти из 41-го V-образного нейрона увеличение латентностей относительно измеренных при действии тона ХЧ превышало 14 мс. Оценка вариабельности латентностей первично-подобных и тормозно-зависимых нейронов при изменении частоты и интенсивности стимула выявила больший разброс их значений в рецептивных полях нейронов этих двух групп. Так, величины отклонения латентностей тормозно-зависимых нейронов от латентного периода ответа на сигнал ХЧ с высокой степенью достоверности превышали данные показатели, полученные для V-образных нейронов (U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,01$). Сравнение вариабельности латентностей первично-подобных и V-образных нейронов также показало достоверно большую стабильность латентных периодов ответов V-образных нейронов (U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$). Первично-подобные нейроны демонстрировали абсолютное изменение латентных периодов ответов в рецептивном поле в диапазоне 2–37 мс, тормозно-зависимые — в диапазоне 2–42 мс. У нейронов двух этих групп увеличение латентностей также превышало их уменьшение. Среднее уменьшение латентных периодов ответов составляло $4,0 \pm 3,1$ мс у первично-подобных и $3,0 \pm 4,6$ мс у тормозно-зависимых нейронов, увеличение — $11,0 \pm 8,4$ мс у первично-подобных и $14,0 \pm 11,3$ мс у тормозно-зависимых нейронов. Кроме того, почти 96% нейронов задних холмов при предъявлении тонов нехарактеристических частот уровнем выше 30 дБ над порогом ответа на тон ХЧ отвечали хотя бы на часть из них

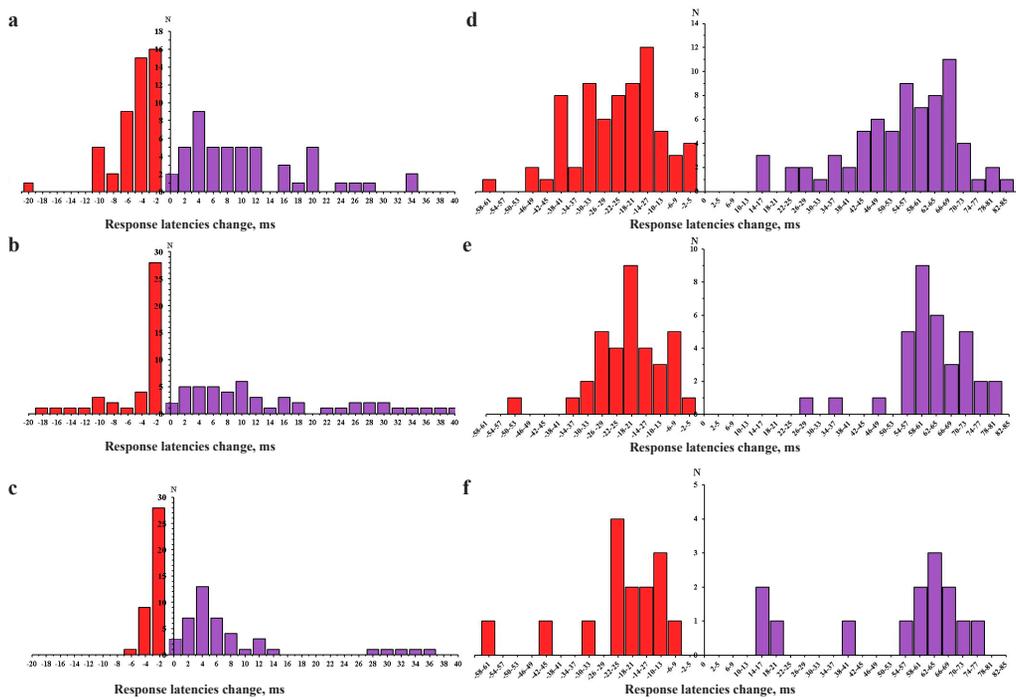


Рис. 1. Распределение числа нейронов трех основных групп центрального ядра задних холмов (а–с) и трех первичных полей слуховой коры (d–f) мыши в зависимости от значений разности латентного периода ответа нейрона на тон ХЧ уровнем 30 дБ над порогом ответа и минимальной латентности в его возбуждающем рецептивном поле (слева, красные столбики) и значений разности между максимальным латентным периодом ответа во всем рецептивном поле нейрона и латентностью его ответа на тон ХЧ (справа, фиолетовые столбики). На фрагментах а–с число нейронов в каждом столбце суммировано по двум значениям латентных периодов ответов. На фрагментах d–f число нейронов в каждом столбце суммировано по трем значениям латентных периодов их ответов. N — число нейронов. а — первично-подобные нейроны; б — тормозно-зависимые нейроны; с — V-образные нейроны; d — нейроны первичного слухового поля AI, е — нейроны переднего слухового поля ААФ; f — нейроны ультразвукового поля UF

Fig. 1. Distribution of neurons of the three central nucleus of inferior colliculus classes (a–c) and of the three primary auditory cortex fields (d–f) depending on the values of the difference between the latency of the neuronal response to the CF tone and the minimal latency in the whole excitatory frequency receptive field of the neuron (on the left, red columns) as well as the values of difference between the maximal response latency in the whole receptive field of neuron and the latency of its response to CF tone (on the right, purple columns). On a–c: the number of neurons in each column is summarized on the basis of two response latencies values. On d–f: the number of neurons in each column is summarized on the basis of three response latencies values. N—number of neurons. a—primary-like neurons; b—inhibition-dominated neurons; c—V-shaped neurons; d—AI neurons; e—AAF neurons; f—UF neurons

с таким же латентным периодом ответа, как и на тон ХЧ.

Нейроны первичной слуховой коры отличались значительно большей вариабельностью латентных периодов ответов на сигналы, попадающие в возбуждающее частотное рецептивное поле нейрона. Так, в поле AI (рис. 1d) разница между минимальным латентным периодом ответа и латентностью, измеренной при действии тона ХЧ уровнем 30 дБ над порогом ответа, составляла 3–61 мс (в среднем — $24,2 \pm 12,2$ мс); в поле ААФ — 2–53 мс (в среднем — $18,8 \pm 11,1$ мс) (рис. 1e). В поле UF она составляла 6–61 мс (в среднем — $15,8 \pm 14,4$ мс) (рис. 1f). Значения разности максимального

латентного периода во всей области возбуждающего ответа нейрона и его латентности при действии тона ХЧ также изменялись в широких пределах в каждом из полей. В поле AI эта величина составляла у разных нейронов 14–82 мс (в среднем — $54,1 \pm 15,4$ мс), в поле ААФ — от 26 до 79 мс (в среднем — $58,0 \pm 16,0$ мс), в поле UF — от 14 до 77 мс (в среднем $52,7 \pm 21,2$ мс) (рис. 1, d–f). Попарное сравнение величин разброса латентностей у нейронов трех первичных полей слуховой коры не выявило достоверных различий между ними (U-критерий Манна — Уитни, $p > 0,05$).

Как видно на рисунке 1, увеличение максимального разброса латентного периода ответа

нейронов всех первичных слуховых полей происходило скачкообразно (рис. 1, d–f), начиная с 14–17 мс. Иными словами, в рецептивном поле большинства корковых нейронов были представлены позднелатентные ответы, отстоящие от ответа на ХЧ тон не менее, чем на 14–17 мс, а, как правило, на 50–60 мс.

Таким образом, оценка изменения латентных периодов ответов в рецептивных полях нейронов слуховой коры выявила как большой разброс этих параметров, так и большие средние значения изменения латентностей.

Анализ полученных результатов показал принципиальные различия в вариабельности временных характеристик активности нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры мыши, проявляющиеся в характере изменения латентностей по рецептивному полю нейрона. У большинства нейронов центрального ядра отклонение латентных периодов ответов от их значений, полученных при действии тона ХЧ, как правило, не превышало 10–12 мс. Такие изменения латентного периода ответа могут быть обусловлены, в первую очередь, различным числом синаптических переключений при обработке сигналов разных частот и интенсивностей по ходу восходящего слухового пути. Вклад тормозных процессов в формирование латентного периода ответа этих нейронов очевидно минимален. Таким образом, латентный период ответа нейрона слухового центра среднего мозга является относительно стабильной временной характеристикой его активности.

Нейроны слуховой коры отвечают на тоны нехарактеристических частот с латентностями, которые могут значительно отличаться от измеренной при действии тона ХЧ. По-видимому, такая высокая вариабельность латентных периодов ответов нейронов слуховой коры может отражать повышение вклада торможения в обработку звуковой информации при переходе от стволового уровня слуховой системы к корковому, а также усложнение самой временной обработки звуков. С учетом результатов ранее выполненных исследований, свидетельствующих, что в системе «стволовые центры слуха — слуховая кора» претерпевают изменения все основные частотно-временные характеристики активности нейронов (Egorova 2005; Egorova et al. 2020; Gaucher et al. 2020; Khorunzhii, Egorova 2015; Li et al. 2021), представляется очевидным, что на уровне нейронов слуховой коры изменяется взаимодействие процессов возбуждения и торможения, изменяется вклад

нейронов в различные аспекты кодирования звука, а также усиливается их вовлеченность в интегративные процессы более высокого порядка. Установление механизмов этих процессов остается актуальным вопросом будущих исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Соответствие принципам этики

Все процедуры, выполненные в настоящем исследовании с участием экспериментальных животных (мышей), соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике ИЭФБ РАН.

Ethics approval

All procedures performed in this study with the participation of experimental animals (mice) complied with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the IEPH RAS Commission on Bioethics.

Вклад авторов

- a. Г. Д. Хорунжий — проведение экспериментов, первичная обработка и анализ данных, написание текста статьи, подготовка рисунка;
- b. М. А. Егорова — планирование исследования, проведение экспериментов, анализ и обсуждение результатов, редактирование текста статьи и рисунка.

Author contributions

- a. G. D. Khorunzhii—conducting experiments, analyzing data, writing the text of an article, preparing a the figure;
- b. M. A. Egorova — planning the research, conducting experiments, discussing the results, editing the text of the article and the figure.

References

- Egorova, M. A. (2005) Frequency selectivity of neurons of the primary auditory field (A1) and anterior auditory field (AAF) in the auditory cortex of the house mouse (*Mus musculus*). *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 41, no. 4, pp. 476–480. <https://doi.org/10.1007/s10893-005-0085-4> (In English)
- Egorova, M., Ehret, G., Vartanian, I., Esser, K.-H. (2001) Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus. I. Threshold and tuning characteristics. *Experimental Brain Research*, vol. 140, no. 2, pp. 145–161. <https://doi.org/10.1007/s002210100786> (In English)
- Egorova, M. A., Akimov, A. G., Khorunzhii, G. D., Ehret, G. (2020) Frequency response areas of neurons in the mouse inferior colliculus. III. Time-domain responses: Constancy, dynamics, and precision in relation to spectral resolution, and perception in the time domain. *PLoS One*, vol. 15, no. 10, article e0240853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240853> (In English)
- Gaucher, Q., Yger, P., Edeline, J.-M. (2020) Increasing excitation versus decreasing inhibition in auditory cortex: Consequences on the discrimination performance between communication sounds. *The Journal of Physiology*, vol. 598, no. 17, pp. 3765–3785. <https://doi.org/10.1113/JP279902> (In English)
- Khorunzhii, G. D., Egorova, M. A. (2015) Multi-peaked neurons in primary fields of the house mouse (*Mus musculus*) auditory cortex. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 51, no. 2, pp. 163–167. <https://doi.org/10.1134/S002209301502012X> (In English)
- King, A. J., Bajo, V. M. (2013) Cortical modulation of auditory processing in the midbrain. *Frontiers in Neural Circuits*, vol. 6, article 114. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00114> (In English)
- Li, H., Wang, J., Liu, G. et al. (2021) Phasic off responses of auditory cortex underlie perception of sound duration. *Cell Reports*, vol. 35, no. 3, article e109003. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109003> (In English)
- Pollak, G. D., Xie, R., Gittelman, J. X. et al. (2011) The dominance of inhibition in the inferior colliculus. *Hearing Research*, vol. 274, no. 1-2, pp. 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.05.010> (In English)
- Stiebler, I., Neulist, R., Fichtel, I., Ehret, G. (1997) The auditory cortex of the house mouse: Left-right differences, tonotopic organization and quantitative analysis of frequency representation. *Journal of Comparative Physiology A*, vol. 181, no. 6, pp. 559–571. <https://doi.org/10.1007/s003590050140> (In English)
- Ter-Mikaelian, M., Sanes, D. H., Semple, M. N. (2007) Transformation of temporal properties between auditory midbrain and cortex in the awake Mongolian gerbil. *Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 23, pp. 6091–6102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4848-06.2007> (In English)
- Vartanyan, I. A., Egorova, M. A., Ehret, G. (2000) Critical bandwidths of different types of neurons in the mouse auditory midbrain. *Doklady Biological Sciences*, vol. 373, no. 1-6, pp. 364–366. PMID: [11013832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11013832/). (In English)



УДК 613.955:614.876

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-335-346>

Визуальное восприятие реальных и виртуальных зрительных стимулов старшими дошкольниками

Т. Г. Кузнецова^{✉1}, И. Ю. Голубева¹

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

Сведения об авторах

Тамара Георгиевна Кузнецова,
SPIN-код: 3786-7484,
ORCID: 0000-0002-0196-0519,
e-mail: kuznetsovatg@infran.ru

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

Для цитирования:

Кузнецова, Т. Г., Голубева, И. Ю. (2021) Визуальное восприятие реальных и виртуальных зрительных стимулов старшими дошкольниками. *Интегративная физиология*, т. 2, № 3, с. 335–346. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-335-346>

Получена 11 июня 2021; прошла рецензирование 20 июля 2021; принята 20 июля 2021.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания ПФНИ ГАН по теме № АААА-А18-118050790159-4.

Права: © Т. Г. Кузнецова, И. Ю. Голубева (2021). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Цель работы — провести сравнительный анализ способности детей 6–7 лет перерабатывать зрительную информацию, предъявленную на реальных и виртуальных носителях. Доказано, что связь между физиологическими и психическими процессами при формировании эталонов-образов, лежащих в основе мышления, в дошкольном возрасте вырабатываются при непосредственном манипулировании ребенка реальными предметами. При взаимодействии с компьютером эта первая и необходимая стадия обучения ребенка исключается, вынуждая его сразу переходить к более сложным операциям. Тем не менее проблема усвоения виртуальной информации ребенком мало изучена как в России, так и в мире. В основном исследования этой проблемы связаны с влиянием различных девайсов на психофизическое состояние ребенка, и мало обращается внимания на качество обучения. В исследовании принимали участие физически и психически здоровые дети 6–7 (6±0,5) лет с письменного разрешения их родителей. В задачу входило их обучение выбору графических зрительных стимулов, предъявляемых на бумажных носителях (реальные) и на экране монитора (виртуальные). Было установлено, что дети быстрее и с лучшими результатами обучались распознавать и выбирать реальные зрительные стимулы, предъявленные на бумажных носителях (контурные изображения), в сравнении с аналогичными стимулами, предъявленными на экране монитора. Полученные факты показали необходимость обучения ребенка 6–7 лет на примерах реальных зрительных стимулов с учетом его индивидуальных возрастных психофизиологических возможностей. Полученные результаты указывают на необходимость учета психофизиологических возрастных особенностей и скорости зрительно-моторной реакции дошкольников при считывании виртуальной информации с электронных устройств.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, выбор, длительность обучения, реальные зрительные стимулы, виртуальные зрительные стимулы, информативный признак, зрительно-моторная реакция.

Visual perception of real and virtual visual stimuli by older preschoolers

T. G. Kuznetsova^{✉1}, I. Yu. Golubeva¹

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

Authors

Tamara G. Kuznetsova,
SPIN: 3786-7484,
ORCID: 0000-0002-0196-0519,
e-mail: kuznetsovatg@infran.ru

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

For citation:

Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. Yu. (2021) Visual perception of real and virtual visual stimuli by older preschoolers. *Integrative Physiology*, vol. 2, no. 3, pp. 335–346. <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-335-346>

Received 11 June 2021;
reviewed 20 July 2021;
accepted 20 July 2021.

Funding: The research was carried out as part of a state task of Fundamental Research Program of State Academies of Sciences (topic No. AAAA-A18-118050790159-4).

Copyright: © T. G. Kuznetsova, I. Yu. Golubeva (2021). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The purpose of the work is to fulfill a comparative analysis of the ability of children 6–7 years old to process visual information presented on real and virtual media. It is proved that in preschool age, the standards-images that underlie thinking are formed by direct manipulation of the child with real objects, which forms a connection between physiological and mental processes. When a child interacts with a computer, this first and necessary stage of learning is excluded, forcing him to immediately proceed to more complex operations. However, the problem of assimilation of virtual information by a child has been little studied both in Russia and in the world. Basically, studies of this problem are associated with the influence of various devices on the psychophysical state of the child, and little attention is paid to the quality of learning. Physically and mentally healthy children 6–7 (6 ± 0.5) years old took part in the study with the written permission of their parents. The task consisted of teaching them the choice of graphic visual stimuli presented on cardboard carriers (real) and on a monitor screen (virtual). It was found that children learned faster and with better projections to recognize and select real visual stimuli presented on paper (contour image) in comparison with similar stimuli presented on a monitor screen. The obtained facts showed the need to teach a 6–7-year-old child using examples of real visual stimuli, taking into account his current individual age-related psychophysiological capabilities. The results obtained indicate the need to take into account the psychophysiological age characteristics and the speed of the visual-motor reaction of preschoolers when reading virtual information from electronic devices.

Keywords: preschool children, choice, duration of learning, real visual stimuli, virtual visual stimuli, informative feature, visual-motor response.

Введение

В последние десятилетия во все сферы жизнедеятельности человека все энергичнее внедряются компьютеры, мобильные телефоны и другие гаджеты. Остановить технический прогресс невозможно.

В результате возникают новые проблемы, связанные с небезопасностью влияния цифровых устройств на живой организм (Григорьев 2014; Семенова и др. 2016; Condruz-Vacescu 2019; Javed, Samara 2019; Volkow et al. 2011).

Многие исследователи связывают чрезмерное и вызывающее привыкание использование цифровых медиа с физическими, психологическими, социальными и неврологическими неблагоприятными последствиями (Andreassen et al. 2016; Lissak 2018). Так, у взрослых и детей нарушается работа зрительного аппарата (Akinbinu, Mashalla 2014),

отмечается повышенный риск проявления агрессивного поведения (Manganello, Taylor 2009), у детей младшего дошкольного возраста отмечается ухудшение сна (Cheung et al. 2017). В то же время другие исследования демонстрируют некоторые преимущества интерактивных экранных носителей для обучения и развития (Bedford et al. 2016; Lauricella et al. 2010; Tarasuik et al. 2017; Wang et al. 2016).

Когнитивная деятельность ребенка, обусловленная взаимосвязью физиологических и психических процессов, формируется при непосредственном манипулировании реальными предметами. При взаимодействии с цифровыми устройствами у ребенка полностью исключается взаимодействие с ними, и, минуя первую и необходимую стадию обучения, малыш сразу переходит к более сложным операциям: одновременно производить сложнейшие операции

с виртуальными стимулами, отслеживая их динамику.

Есть мнение, что обучение детей с помощью цифровых устройств снижает их когнитивные способности и результативность выполнения заданий (Калинина, Шаталова 2017; Divan et al. 2012; Ward et al. 2017). Например, у детей школьного возраста отмечается снижение функции краткосрочной памяти (Кучма и др. 2013; Морозова, Новикова 2013), а также сокращение словарного запаса и способности приобретать навыки письменной речи (Шпитцер 2013). В то же время, согласно другим исследованиям, образовательные приложения, разработанные с учетом определенных принципов (таких как представление материала, уровень когнитивной интерактивности, использование приложения с сенсорным экраном, возможность социального взаимодействия) могут иметь положительное влияние на последующую производительность исполнительных функций, включая саморегуляцию, рабочую память, торможение и внимание (Huber et al. 2018; Zimmermann et al. 2017).

Несмотря на очевидность рисков для физического и психического здоровья детей и актуальность проблемы, тема обучающих и развивающих компьютерных программ с позиций психофизиологии разработана слабо. Практически не разрабатывается и тема восприятия и чтения информации с электронного устройства, на что обращают внимание и другие исследователи (Jones et al. 2019).

Поэтому целью данной *пилотной* работы стал сравнительный анализ способности детей 6–7 лет перерабатывать зрительную информацию, предъявленную на бумажных носителях (реальные стимулы), и на экране монитора (виртуальные стимулы).

В задачу работы входил сравнительный анализ скорости и успешности обучения выбору реальных и виртуальных графических стимулов, времени моторной реакции и способности к обобщению («переносу») информативного признака стимула, принадлежащего к определенному классу объектов.

Материал и методы исследования

В исследовании принимали участие 37 детей в возрасте 6–7 лет (возраст $6 \pm 0,5$ лет), физически и психически здоровые, с нормальным зрением, с согласия самих детей и письменного разрешения их родителей.

Работа проведена в соответствии с этическими стандартами институционального и/или национального комитета по исследовательской

этике и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., в лаборатории физиологии высшей нервной деятельности Института физиологии им. И. П. Павлова РАН Санкт-Петербурга, на базе дошкольного образовательного учреждения (ДОУ) № 81.

Для сравнения особенностей обучения выбору реальных и виртуальных стимулов были взяты дети из двух подготовительных групп.

Первой группе (22 человека, возраст $6 \pm 0,5$ лет, 10 девочек, 12 мальчиков) зрительные стимулы предъявлялись на картонных карточках размером 5×5 см, которые они могли брать в руки, рассматривать, манипулировать ими и т. д. Второй группе (15 человек, возраст $6 \pm 0,6$ лет, 10 девочек, 5 мальчиков) аналогичные стимулы предъявлялись на экране AMVA+ LED сенсорного монитора iiyama ProLite TF2738MSC-B1, с разрешением Full HD 1920×1080 и диагональю 27".

Использовали черно-белые контурные изображения на белой бумаге (реальные стимулы) и на экране монитора (виртуальные стимулы). Яркость свечения экрана и яркость отраженного света от предъявляемых карточек составляла 474 Лкx. Размер реальных и виртуальных изображений был идентичный.

Время работы детей за электронным устройством не превышало 20 минут, проходило в специально оборудованном помещении площадью 10 м². Монитор располагался на расстоянии 30–40 см от ребенка (на расстоянии вытянутой руки). Выбор осуществлялся прикосновением пальца ребенка к изображению на экране. Если ребенок отказывался от продолжения работы сам или наступали признаки утомления (отвлечение; разговоры, не касающиеся выполнения задания; ерзание на стуле и т. д.), он уходил в группу, и следующее посещение проводилось только по его согласию не ранее, чем через 2–3 дня.

Использовали зрительные стимулы для распознающих компьютерных программ, созданных М. М. Бонгардом (Бонгард 1967) и адаптированных для исследования когнитивного потенциала у приматов, включая ребенка (Дудкин 1985).

Детям предъявляли 8 задач, в которых парные зрительные стимулы (ЗС) различались по противоположным информативным признакам: черный/белый (S_1); наличие/отсутствие углов (S_2); контур гладкий/шероховатый (S_3); наличие/отсутствие сужения в контурной фигуре (S_4); наличие/отсутствие маленького элемента

в стимуле (S_5); черный элемент в конце/середине цепочки элементов (S_6); маленький элемент внутри/снаружи большого (S_7); наличие/отсутствие пересечения контуров элементов (S_8). Стимулы в задачах предъявляли в квазислучайном порядке.

Перед началом работы ребенку сообщали, что по звуковому сигналу он должен выбрать один из двух ЗС. Подкреплялся стимул с определенным информативным признаком, например, наличие одного черного элемента (рис. 1А). Ребенок сам должен был выявить информативный признак методом проб и ошибок и определить, какие стимулы подкрепляются.

На этапе обучения использовали алфавит стимулов, содержащий 20 разных изображений. Обучение осуществлялось методом проб и ошибок до тех пор, пока количество правильных ответов не достигало стабильного минимума 75% за последние 30 предъявлений зрительных стимулов, что свидетельствовало о сформировавшемся понимании информативного признака. Затем без предварительного обучения проводили контрольное тестирование, в котором использовали новый алфавит стимулов (20 изображений), при этом количество элементов в изображении увеличивалось до четырех, но информативный признак не изменялся (рис. 1В). При условии 75% правильных ответов за первые 30 предъявлений стимулов задача считалась решенной, т. е. ребенок сформировал обобщенное представление об информативном признаке в данном классе ЗС. В ситуации с реальными стимулами правильный выбор подкреплялся наличной картинкой-наклейкой, в ситуации с виртуальными стимулами картинка появлялась на экране монитора

после правильного ответа. В конце работы дети награждались игрушкой.

В работе сравнивали следующие показатели: а) скорость обучения выбору реальных и виртуальных ЗС, т. е. количество предъявлений ЗС, необходимых для выявления и обобщения информативного признака (n); б) коэффициент переноса («К», у. е.), отражающего общий коэффициент успешности всех 8 задач на этапе контрольного тестирования (доля задач, решенных на уровне 75% и выше); в) время зрительно-моторной реакции при осуществлении правильного выбора реальных и виртуальных ЗС при обучении и в контрольном тестировании (t , s).

Для статистической обработки использовали критерий Манна — Уитни для независимых и критерий Вилкоксона для зависимых выборок при достоверности не менее $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что независимо от способа предъявления наиболее трудными для распознавания и выбора оказались зрительные стимулы (ЗС) с такими информативными признаками, как наличие/отсутствие углов (S_2), наличие/отсутствие сужения в контурной фигуре (S_4) и черный элемент в середине/в конце цепочки элементов (S_6). Эти стимулы требовали достоверно большего количества предъявлений.

Выбор ЗС, различающиеся по цвету (S_1), виду контура (S_3), размерности элементов (S_5), положению маленького элемента относительно большого (S_7), наличию пересечений контуров элементов (S_8) оказался достоверно ($p < 0,05$) легче в сравнении с первой группой ЗС (рис. 2).

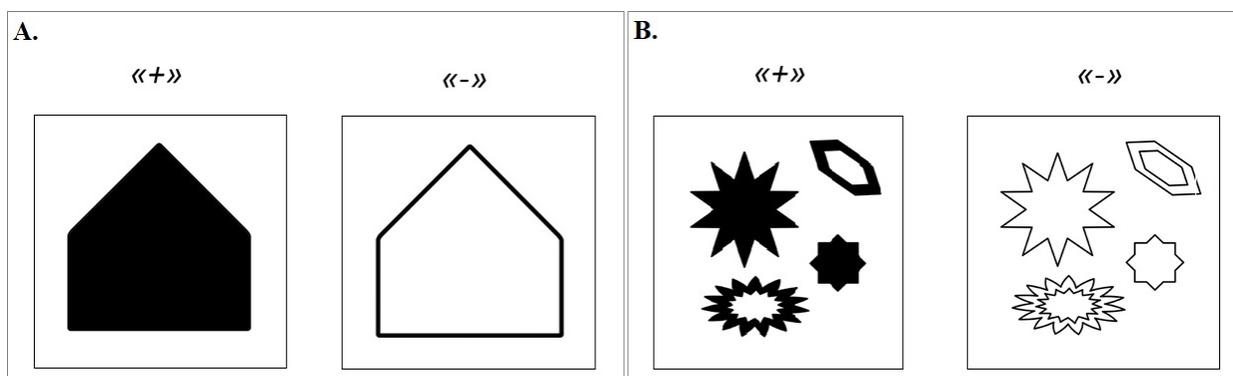


Рис. 1. Примеры зрительных стимулов, используемых при обучении (А) и в контрольном тестировании (В). Обозначения: «+» — подкрепляемый информативный признак, «-» — неподкрепляемый информативный признак

Fig. 1. Examples of visual stimuli used in learning stage (A) and control testing stage (B). Designation: “+”—is a supported informative feature, “-”—is a non-supported informative feature

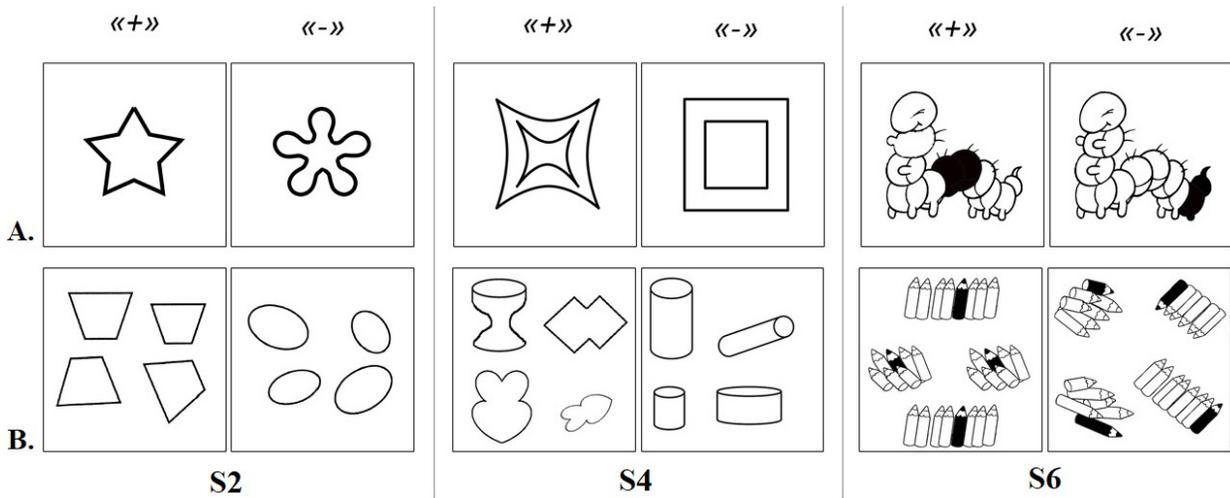


Рис. 2. «Трудные» для распознавания информативные признаки: S2 — наличие/отсутствие углов; S4 — наличие/отсутствие сужения в контурной фигуре; S6 — черный элемент в середине/в конце цепочки элементов. Обозначения: (А) зрительные стимулы, используемые при обучении; (В) зрительные стимулы, используемые при контрольном тестировании. Остальные обозначения — как на рис. 1

Fig. 2. “Difficult” informative features to recognize: S2—presence / absence of corners; S4—presence / absence of a narrowing element in the contour figure; S6—black element in the middle / at the end of the chain. Designation: (A) visual stimuli used in learning stage; (B) visual stimuli used in control testing stage. The other designations are as in Fig. 1

Это позволило первую группу стимулов обозначить как трудные, а вторую как легкие.

Сравнение скорости обучения выбору реальных и виртуальных ЗС показало, что для

выявления информативных признаков в виртуальных ЗС детям требовалось большее количество предъявлений (рис. 3) независимо от их сложности. Однако, наиболее трудным,

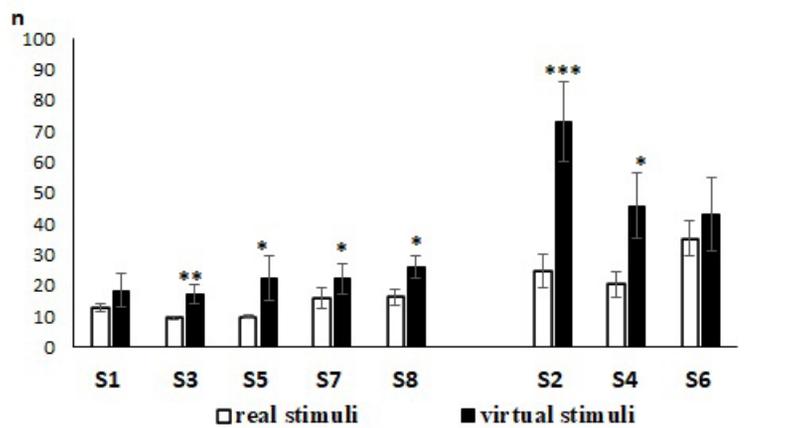


Рис. 3. Сравнительный анализ среднего количества предъявлений (среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего), необходимых детям для достижения 75% критерия правильных ответов при выполнении задач с реальными стимулами (белые столбы) и с виртуальными стимулами (черные столбы) на стадии обучения. Обозначения — ось ординат: n — среднее количество предъявлений; ось абсцисс: задачи с легкими информативными признаками — S1, S3, S5, S7, S8; задачи с трудными информативными признаками — S2, S4, S6. Звездочки — значимые различия: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, критерий Манна — Уитни для независимых выборок

Fig. 3. Comparative analysis of the average number of presentations (mean ± standard error of the mean) required to achieve 75% level of correct answers at the learning stage during performing tasks with real stimuli (white columns) and with virtual stimuli (black columns). Designation—Y-axis: n—average number of presentations; X-axis: tasks with easy informative features (S1, S3, S5, S7, S8); tasks with difficult informative features (S2, S4, S6). The significant differences are indicated as *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; ***— $p < 0,001$, Mann—Whitney test for independent samples

как и при выборе реальных ЗС, оказался стимул (S6), в котором менялось положение в пространстве информативного признака. В этом случае детям в среднем требовалось в 2–3 раза больше предъявлений в сравнении с остальными задачами.

О затруднениях выбора виртуальных ЗС свидетельствовал и коэффициент переноса («К»), который был в этом случае достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем при работе с реальными стимулами (рис. 4).

И, наконец, анализ времени сенсомоторной реакции при выполнении заданий с выбором реальных и виртуальных ЗС (рис. 5) показал, что время выбора достоверно увеличивалось при контрольном тестировании в сравнении с периодом обучения при работе с реальными стимулами и, особенно, при работе с виртуальными стимулами ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, критерий Вилкоксона). В то же время выполнение заданий с виртуальными стимулами требовало больше времени для ответа как при обучении, так и при контрольном тестировании ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно, критерий Манна — Уитни).

Кроме сказанного, было установлено отсутствие различий между мальчиками и девочками, как при обучении выбору ЗС, так и в контрольном тестировании.

Обсуждение

Итак, при обучении считыванию, усвоению и обобщению виртуальной зрительной информации в сравнении с реальной достоверно увеличивалось количество необходимых предъявлений ЗС (длительность обучения); возрастало время ответной зрительно-моторной реакции и происходило это на фоне снижения способности к обобщению, что наиболее четко проявилось при усложнении задания. Эти факты согласуются с данными (Jones et al. 2019), но как их объяснить?

Когнитивная деятельность ребенка дошкольного возраста формируется при непосредственном взаимодействии с реальными предметами. При работе же с виртуальными ЗС этот контакт утрачиваются. Виртуальный ЗС приобретает амбивалентность — «похожий, но не такой», что требует экстренного формирования нового стереотипа и взаимодействия со зрительно похожим, но не тождественным реальному ЗС, а контакт с ним оказывается имитацией непосредственного контакта.

Неопределенность, несходство с эталоном-образом, хранящимся в памяти, вероятно, и стала причиной, затрудняющей распознавание виртуальных зрительных стимулов и ведущей к увеличению времени моторной реакции.

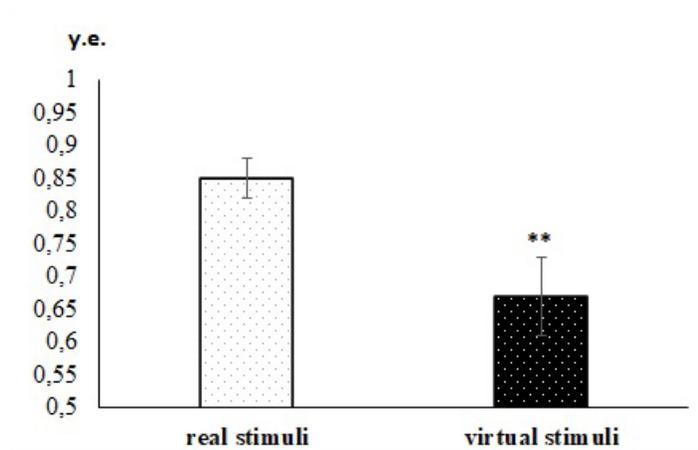


Рис. 4. Сравнительный анализ коэффициента переноса при выполнении задач с реальными стимулами (белые столбы) и с виртуальными стимулами (черные столбы) в контрольном тестировании. Коэффициент переноса (К, у. е.) отражает общий коэффициент успешности всех 8 задач на этапе контроля (доля задач, решенных на уровне 75% и выше). Обозначения: ось ординат — величина коэффициента переноса в условных единицах; ось абсцисс — задачи с реальными стимулами и с виртуальными стимулами. Остальные обозначения — как на рис. 3

Fig. 4. Comparative analysis of the transfer coefficient during performing tasks with real stimuli (white columns) and with virtual stimuli (black columns) in control testing. Transfer coefficient (TC) reflects the total success rate for all of the 8 tasks at the testing stage (share of tasks solved at the level of 75% and higher). Designation: Y-axis—the value of the transfer coefficient; X-axis—tasks with real stimuli and tasks with virtual stimuli. The other designations are as in Fig. 3

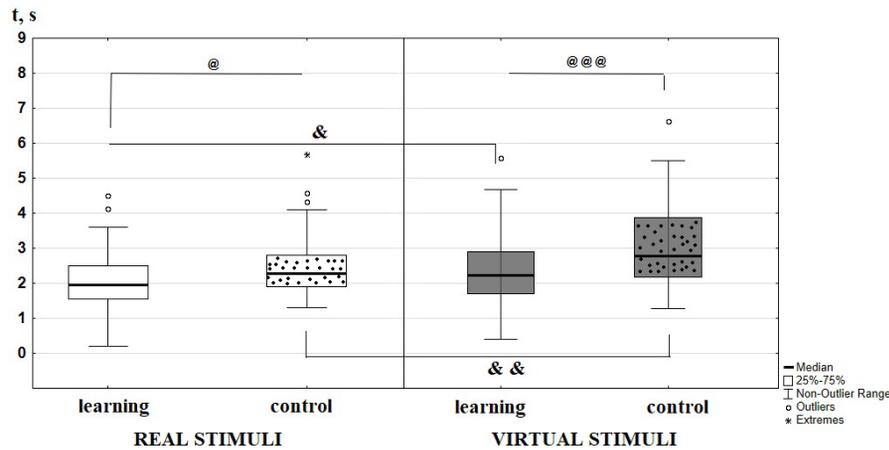


Рис. 5. Сравнительный анализ времени ответа при выборе реальных (белые боксы) и виртуальных (серые боксы) стимулов при обучении и контрольном тестировании у детей 6–7 лет. Обозначения: боксы без точек — время на этапе обучения; боксы с точками — на этапе контрольного тестирования. Боксы представляют собой межквартильный диапазон, содержащий 50% значений (диапазон от 25-го до 75-го перцентиля). Жирная линия — медиана. Усы — максимальные и минимальные значения, исключая выбросы. Выбросы обозначены кружками (<1,5 единиц длины бокса). Крайние значения (>3 единиц длины бокса) обозначены как *. Ось ординат — время в секундах; ось абсцисс — этап обучения и этап контрольного тестирования. Значимые различия для зависимых выборок обозначены как @ — $p < 0,05$; @@@ — $p < 0,001$, критерий Вилкоксона; значимые различия для независимых выборок обозначены как & — $p < 0,05$; && — $p < 0,01$, критерий Манна — Уитни

Fig. 5. Comparative analysis of the response time during performing tasks with real stimuli (white boxes) and with virtual stimuli (gray boxes) at the learning stage and the control testing stage in children of 6–7 years old. Designation: boxes without dots—the stage of learning; boxes with dots—the stage of control testing. The boxes represent the interquartile range that contains 50% of values (range from the 25th to the 75th percentile). The line across the box indicates the median. The whiskers represent maximum and minimum values, excluding outliers. The outliers which have at least 1.5 box lengths from the upper or lower edge of the box are indicated by circles. The extremes which have at least > 3 box lengths of the box are indicated as asterisks. Y-axis—time in seconds; X-axis—learning stage and control testing stage. Significant differences are indicated as @— $p < 0.05$; @@@— $p < 0.001$, Wilcoxon test for dependent samples; &— $p < 0.05$; &&— $p < 0.01$, Mann–Whitney test for independent samples

Особенно четко это проявилось при распознавании искаженных виртуальных форм ЗС (S_d). Искаженные зрительные стимулы, отличные от привычных ребенку образов, вероятно, провоцировали сшибку нервных процессов, затрудняя обобщение и опознание информативного признака. Полученные факты согласуются с представлениями как отечественных, так и зарубежных исследователей, отмечающих задержку развития когнитивных процессов (легастению) у вполне нормальных детей при частом использовании гаджетами (Калинина, Шаталова 2017; Кучма и др. 2013; Шпитцер 2013; Divan et al. 2012; Jones et al. 2019).

В то же время способность к обобщению, отвлечению, абстрагированию окончательно формируется в младшей школе при окончательном созревании второй сигнальной системы (речи), когда ребенок пытается все обозначать

словами. Нами было показано, что при неспособности ребенка называть предмет, он не опознает его среди множества других, но знакомых (Дудкин 1985; Кузнецова, Голубева 2014; Manganello, Taylor 2009). Вместе с этим, у детей в этом возрасте в сравнении со старшими детьми и взрослыми людьми еще не сформирована точность оценки зрительных стимулов, на что указывают работы М. И. Четверниной (2010). Именно совокупностью этих факторов можно объяснить выявленные затруднения при распознавании и выборе виртуальных ЗС.

Кроме сказанного, наибольшие затруднения дети испытывали при опознании стимулов, в которых информативный признак менял местоположение (S_e). Ориентировка в пространстве, одно из важнейших когнитивных свойств человеческой психики, формируется по мере освоения ребенком словесной системы отсчета

относительно себя: вперед-назад, вверх-вниз, направо-налево и созревания второй сигнальной системы. Формирование оценки ребенком пространства это длительный процесс, а пространственное расположение объектов переходит в план умственных действий только к 7–8 годам (Леушина 1974; Мусейибова 1970; Condruz-Vacescu 2019). Это еще одна причина затрудненности опознания информативных признаков, меняющих местоположение в стимуле. Косвенным подтверждением этому выводу является то, что у детей с нетяжелыми аутическими расстройствами инвариантное опознание места и формы при изменении местоположения оказываются нарушенными (Морозова, Новикова 2013; Черенкова, Соколов 2016).

Полученные результаты согласуются с мнением других специалистов, показавших снижение устойчивости произвольного внимания, снижение скорости сенсомоторных реакций и быстрой утомляемости ребенка при длительной работе с различными электронными устройствами (ОЭСР: компьютеры в школах не улучшают успеваемости 2015; Черенкова, Соколов 2016; Четвернина 2010; Шпитцер 2013; Condruz-Vacescu 2019).

Кроме сказанного, полученные факты, с одной стороны, могут иметь практическое значение при создании учебных программ, используемых для обучения математике, чтению и письму, а с другой, могут служить дифференциальным диагностическим тестом для выявления отклонений в задержке психического развития детей дошкольного возраста.

Учитывая, что считывание и опознание виртуальных ЗС, предъявленных на мониторе, осуществляется достоверно труднее относительно реальных ЗС, создание игровых и учебных электронных программ должно осуществляться с учетом физиолого-гигиенической оценки онтогенетических и психофизиологических особенностей детей дошкольного возраста. Обучение же ребенка следует проводить с учетом его *индивидуальных возрастных психофизиологических возможностей*, с учетом зрелости его ЦНС. В противном случае учеба превращается в «натаскивание», а использование электронных обучающих программ не способствует повышению успеваемости детей. Это подчеркивается в Заключении (ОЭСР: компьютеры в школах не улучшают успеваемости 2015) и Отчете ОЭСР — Организации экономического сотрудничества и развития (Отчет ОЭСР... 2015), и согласуется с данными, приведенными С. А. Васильковским (2020) в «Вестнике международных организаций».

Выводы

- 1) Обучение распознаванию и выбору виртуальных зрительных стимулов у старших дошкольников происходит с большими трудностями в сравнении с выявлением реальных зрительных стимулов;
- 2) При выборе виртуальных зрительных стимулов увеличивается время сенсомоторной реакции;
- 3) Наибольшие затруднения в распознавании и выборе зрительных стимулов оказались связанными с изменением места положения информативного признака, независимо от способа предъявления;
- 4) Достоверных половых различий выявлено не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of interest

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

Соответствие принципам этики

Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г.

Ethics approval

The work was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association “Ethical Principles for Conducting Scientific Medical Research with Human Participation as a Subject” as amended in 2013.

Вклад авторов

Т. Г. Кузнецова: разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; написание рукописи; окончательное утверждение рукописи для публикации.

И. Ю. Голубева: проведение исследования; анализ и интерпретация полученных данных; подготовка рукописи для публикации.

Author contributions

T. G. Kuznetsova: development of the concept and design of the study; analysis and interpretation of data; writing a manuscript; final approval of the manuscript for publication.

I. Y. Golubeva: conducting research; analysis and interpretation of the data obtained; preparation of the manuscript for publication.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллективу 81-го детского сада в Санкт-Петербурге, Россия.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of the 81st kindergarten located in Saint Petersburg, Russia.

Литература

- Бонгард, М. М. (1967) *Проблема узнавания*. М.: Наука, 321 с.
- Васильковский, С. А. (2020) На пути к цифре: обзор докладов ОЭСР, посвященных деятельности, развитию и влиянию онлайн-платформ. *Вестник международных организаций: образование, наука, новая экономика*, т. 15, № 4, с. 196–203. <https://www.doi.org/10.17323/1996-7845-2020-04-10>
- Григорьев, Ю. Г. (2014) Принципиально новое электромагнитное загрязнение окружающей среды и отсутствие адекватной нормативной базы к оценке риска (анализ современных отечественных и зарубежных данных). *Гигиена и санитария*, т. 93, № 3, с. 11–16.
- Дудкин, К. Н. (1985) *Зрительное восприятие и память: информационные процессы и нейронные механизмы*. Л.: Наука, 208 с.
- Калинина, О. С., Шаталова, Е. В. (2017) Влияние компьютера на психическое и физическое здоровье детей. *Научно-методический электронный журнал «Концепт»*, т. 39, с. 3416–3420.
- Кузнецова, Т. Г., Голубева, И. Ю. (2014) Сравнительный анализ выбора по образцу у приматов. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика*, № 2, с. 108–118.
- Кучма, В. Р., Текшева, Л. М., Вятлева, О. А., Курганский, А. М. (2013) Физиолого-гигиеническая оценка восприятия информации с электронного устройства для чтения (ридера). *Гигиена и санитария*, т. 92, № 1, с. 22–26.
- Леушина, А. М. (1974) *Формирование элементарных математических представлений у детей дошкольного возраста*. М.: Просвещение, 368 с.
- Морозова, А. В., Новикова, Ю. В. (2013) Особенности чтения текста с бумажных и электронных носителей. *Вестник Северного Арктического федерального университета. Серия: Естественные науки*, № 1, с. 81–88.
- Мусейибова, Т. А. (1970) Генезис отражения пространства и пространственных ориентаций у детей дошкольного возраста. *Дошкольное воспитание*, № 3, с. 36–40.
- Отчет ОЭСР: школьники, их навыки и информационные технологии. (2015) *Newtonew*, 13 октября. [Электронный ресурс]. URL: <https://newtonew.com/school/oecd-report-students-computers-learning> (дата обращения 13.07.2021).
- ОЭСР: компьютеры в школах не улучшают успеваемости. (2015) [Электронный ресурс]. *BBC News*, 15 сентября. URL: https://www.bbc.com/russian/society/2015/09/150915_computers_school_performance (дата обращения 30.05.2021).
- Семенова, Н. В., Денисов, А. П., Денисова, О. А. и др. (2016) Влияние электромагнитного излучения от сотовых телефонов на здоровье детей и подростков. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, № 6-4, с. 701–705.
- Черенкова, Л. В., Соколов, А. В. (2016) Особенности инвариантного опознавания зрительных изображений у детей дошкольного возраста с типичным и атипичным развитием. *Физиология человека*, т. 42, № 3, с. 74–81. <http://dx.doi.org/10.7868/S0131164616010069>
- Четвернина, М. И. (2010) Особенности чтения электронных текстов. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Педагогика*, № 1, с. 172–176.
- Шпитцер, М. (2013) *Антимозг. Цифровые технологии и мозг*. М.: АСТ, 285 с.
- Akinbinu, T. R., Mashalla, Y. J. (2014) Impact of computer technology on health: Computer Vision Syndrome (CVS). *Medical Practice and Reviews*, vol. 5, no. 3, pp. 20–30.
- Andreassen, C. S., Billieux, J., Griffiths, M. D. et al. (2016) The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 30, no. 2, p. 252. <http://dx.doi.org/10.1037/adb0000160>
- Bedford, R., Saez de Urabain, I. R., Cheung, C. H. et al. (2016) Toddlers' fine motor milestone achievement is associated with early touchscreen scrolling. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, article 1108. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01108>

- Cheung, C. H., Bedford, R., Saez de Urabain, I. R. et al. (2017) Daily touchscreen use in infants and toddlers is associated with reduced sleep and delayed sleep onset. *Scientific Reports*, vol. 7, article 46104. <https://doi.org/10.1038/srep46104>
- Condruz-Bacescu, M. (2019) The impact of digital technologies on learning. *Conference Proceedings of "eLearning and Software for Education"*, vol. 2, no. 15, pp. 57–63.
- Divan, H., Kheifets, L., Obel, C., Olsen, J. (2012) Cell phone use and behavioral problems in young children. *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 66, no. 6, pp. 524–529. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2010.115402>
- Huber, B., Yeates, M., Meyer, D. et al. (2018) The effects of screen media content on young children's executive functioning. *Journal of Experimental Child Psychology*, vol. 170, pp. 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2018.01.006>
- Javed, Y., Samara, K. (2019) Impact of tablet PCs on learning outcomes in a classroom environment. *International Journal of Learning Technology*, vol. 14, no. 1, pp. 59–77. <https://doi.org/10.1504/IJLT.2019.100613>
- Jones, P. R., Landin, A., McLean, M. Z. et al. (2019) Efficient visual information sampling develops late in childhood. *Journal of Experimental Psychology General*, vol. 1148, no. 7, pp. 1138–1152. <https://doi.org/10.1037/xge0000629>
- Lauricella, A. R., Pempek, T. A., Barr, R., Calvert, S. L. (2010) Contingent computer interactions for young children's object retrieval success. *Journal of Applied Developmental Psychology*, vol. 31, no. 5, pp. 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2010.06.002>
- Lissak, G. (2018) Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environmental Research*, vol. 164, pp. 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.015>
- Manganello, J. A., Taylor, C. A. (2009) Television exposure as a risk factor for aggressive behavior among 3-year-old children. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, vol. 163, no. 11, pp. 1037–1045. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.193>
- Tarasuik, J., Demaria, A., Kaufman, J. (2017) Transfer of problem solving skills from touchscreen to 3D model by 3- to 6-year-olds. *Frontiers in Psychology*, vol. 8, article 1586. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01586>
- Volkow, N., Tomasi, D., Wang, G. et al. (2011) Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *Journal of the American Medical Association*, vol. 305, no. 8, pp. 808–813. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.186>
- Wang, F., Xie, H., Wang, Y. et al. (2016) Using touchscreen tablets to help young children learn to tell time. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, article 1800. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01800>
- Ward, A. F., Duke, K., Gneezy, A., Bos, M. W. (2017) Brain drain: The mere presence of one's own smartphone reduces available cognitive capacity. *Journal of the Association for Consumer Research*, vol. 2, no. 2, pp. 140–154. <https://www.journals.uchicago.edu/toc/jacr/2017/2/2>
- Zimmermann, L., Moser, A., Lee, H. et al. (2017) The ghost in the touchscreen: Social scaffolds promote learning by toddlers. *Child Development*, vol. 88, no. 6, pp. 2013–2025. <https://doi.org/10.1111/cdev.12683>

References

- Akinbinu, T. R., Mashalla, Y. J. (2014) Impact of computer technology on health: Computer Vision Syndrome (CVS). *Medical Practice and Reviews*, vol. 5, no. 3, pp. 20–30. (In English)
- Andreassen, C. S., Billieux, J., Griffiths, M. D. et al. (2016) The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychology of Addictive Behaviors*, vol. 30, no. 2, p. 252. <http://dx.doi.org/10.1037/adb0000160> (In English)
- Bedford, R., Saez de Urabain, I. R., Cheung, C. H. et al. (2016) Toddlers' fine motor milestone achievement is associated with early touchscreen scrolling. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, article 1108. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01108> (In English)
- Bongard, M. M. (1967) *Problema uznvaniya [Pattern recognition]*. Moscow: Nauka Publ., 321 p. (In Russian)
- Cherenkova, L. V., Sokolov, L. V. (2016) Osobennosti invariantnogo opoznaniya zritel'nykh izobrazhenij u detej doskol'nogo vozrasta s tipichnym i atipichnym razvitiem [Features of the invariant recognition of visual images in preschool children with typical and atypical development]. *Fiziologiya cheloveka*, vol. 42, no. 3, pp. 74–81. <https://doi.org/10.7868/S0131164616010069> (In Russian)
- Chetvernina, M. I. (2010) Osobennosti chteniya elektronnykh tekstov [Features of reading of electronic texts]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Pedagogika — Bulletin of the Moscow Region State University. Series: Pedagogics*, no. 1, pp. 172–176. (In Russian)
- Cheung, C. H., Bedford, R., Saez de Urabain, I. R. et al. (2017) Daily touchscreen use in infants and toddlers is associated with reduced sleep and delayed sleep onset. *Scientific Reports*, vol. 7, article 46104. <https://doi.org/10.1038/srep46104> (In English)
- Condruz-Bacescu, M. (2019) The impact of digital technologies on learning. *Conference Proceedings of "eLearning and Software for Education"*, vol. 2, no. 15, pp. 57–63. (In English)
- Divan, H., Kheifets, L., Obel, C., Olsen, J. (2012) Cell phone use and behavioral problems in young children. *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 66, no. 6, pp. 524–529. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2010.115402> (In English)

- Dudkin, K. N. (1985) *Zritel'noe vospriyatie i pamyat': informatsionnye protsessy i neyronnye mekhanizmy* [Visual perception and memory: Information processes and neural mechanisms]. Leningrad: Nauka Publ., 208 p. (In Russian)
- Grigorev, Yu. G. (2014) Printsipial'no novoe elektromagnitnoe zagryaznenie okruzhayushchej sredy i otsutstvie adekvatnoj normativnoj bazy — k otsenke riska (analiz sovremennykh otechestvennykh i zarubezhnykh dannykh) [Fundamentally new electromagnetic pollution and the lack of adequate regulatory framework — on the risk assessment (analysis of modern domestic and foreign data)]. *Gigiena i sanitariya — Hygiene and Sanitation*, vol. 93, no. 3, pp. 11–16. (In Russian)
- Huber, B., Yeates, M., Meyer, D. et al. (2018) The effects of screen media content on young children's executive functioning. *Journal of Experimental Child Psychology*, vol. 170, pp. 72–85. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2018.01.006> (In English)
- Javed, Y., Samara, K. (2019) Impact of tablet PCs on learning outcomes in a classroom environment. *International Journal of Learning Technology*, vol. 14, no. 1, pp. 59–77. <https://doi.org/10.1504/IJLT.2019.100613> (In English)
- Jones, P. R., Landin, A., McLean, M. Z. et al. (2019) Efficient visual information sampling develops late in childhood. *Journal of Experimental Psychology General*, vol. 1148, no. 7, pp. 1138–1152. <https://doi.org/10.1037/xge0000629> (In English)
- Kalinina, O. S., Shatalova, E. V. (2017) Vliyanie komp'yutera na psikhicheskoe i fizicheskoe zdorov'e detej [Influence of the computer on the mental and physical health of children]. *Nauchno-metodicheskij elektronnyj zhurnal "Kontsept" — Koncept. Scientific and Methodological Electronic Journal*, vol. 39, pp. 3416–3420. (In Russian)
- Kuchma, V. R., Teksheva, L. M., Vyatleva, O. A., Kurgansky, A. M. (2013) Fiziologo-gigienicheskaya otsenka vospriyatiya informatsii s elektronnoho ustrojstva dlya chteniya (ridera) [Physiological and hygienic assessment of perception of the information from electronic device for reading (reader)]. *Gigiena i sanitariya — Hygiene and Sanitation*, vol. 92, no. 1, pp. 22–26. (In Russian)
- Kuznetsova, T. G., Golubeva, I. Yu. (2014) Sravnitel'nyj analiz vybora po obraztsu u primatov [Comparative analysis of matching-to-sample results among primates]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 12. Psikhologiya. Sotsiologiya. Pedagogika — Vestnik of Saint Petersburg State University. Series 12. Psychology. Sociology. Education*, no. 2, pp. 108–118. (In Russian)
- Lauricella, A. R., Pempek, T. A., Barr, R., Calvert, S. L. (2010) Contingent computer interactions for young children's object retrieval success. *Journal of Applied Developmental Psychology*, vol. 31, no. 5, pp. 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.appdev.2010.06.002> (In English)
- Leushina, A. M. (1974) *Formirovanie elementarnykh matematicheskikh predstavlenij u detej doshkol'nogo vozrasta* [Formation of elementary mathematical concepts in preschool children]. Moscow: Prosveshchenie Publ., 368 p. (In Russian)
- Lissak, G. (2018) Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environmental Research*, vol. 164, pp. 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.01.015> (In English)
- Manganello, J. A., Taylor, C. A. (2009) Television exposure as a risk factor for aggressive behavior among 3-year-old children. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, vol. 163, no. 11, pp. 1037–1045. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.193> (In English)
- Morozova, L. V., Novikova, Yu. V. (2013) Osobennosti chteniya teksta s bumazhnykh i elektronnykh nositelej [Reading a text using paper and electronic media]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki — Arctic Environmental Research*, no. 1, pp. 81–88. (In Russian)
- Musejibova, T. A. (1970) Genezis otrazheniya prostranstva i prostranstvennykh orientatsij u detej doshkol'nogo vozrasta [Genesis of reflection of space and spatial orientations in preschool children]. *Doshkol'noe vospitanie*, no. 3, pp. 36–40. (In Russian)
- OESR: komp'yutery v shkolakh ne uluchshayut uspevaemosti [OECD: Computers in schools do not improve academic performance]. (2015) *BBC News*, 15 September. [Online]. Available at: https://www.bbc.com/russian/society/2015/09/150915_computers_school_performance (accessed 30.05.2021). (In Russian)
- Otchet OESR: shkol'niki, ikh navyki i informatsionnye tekhnologii [OECD Report: Students, their skills and information technology]. (2015) *Newtonew*, 13 October. [Online]. Available at: <https://newtonew.com/school/oecd-report-students-computers-learning> (accessed 13.07.2021). (In Russian)
- Semenova, N. V., Denisov, A. P., Denisova, O. A. et al. (2016) Vliyanie elektromagnitnogo izlucheniya ot sotovykh telefonov na zdorov'e detej i podrostkov [Influence of electromagnetic radiation from cell phones on health of children and teenagers (review of literature)]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij*, no. 6-4, pp. 701–705. (In Russian)
- Spitzer, M. (2013) *Antimozg. Tsifrovye tekhnologii i mozg* [Digital dementia: What we and our children are doing to our minds]. Moscow: AST Publ., 285 p. (In Russian)
- Tarasuik, J., Demaria, A., Kaufman, J. (2017) Transfer of problem solving skills from touchscreen to 3D model by 3- to 6-year-olds. *Frontiers in Psychology*, vol. 8, article 1586. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01586> (In English)

- Vasilkovsky, S. A. (2020) Na puti k tsifre: obzor dokladov OESR, posvyaschennykh deyatel'nosti, razvitiyu i vliyaniyu onlajn-platform [Towards to digital: A review of OECD reports on the development and impact of online platforms]. *Vestnik mezhdunarodnykh organizatsij: obrazovanie, nauka, novaya ekonomika — International Organisations Research Journal*, vol. 15, no. 4, pp. 196–203. <https://www.doi.org/10.17323/1996-7845-2020-04-10> (In Russian)
- Volkow, N., Tomasi, D., Wang, G. et al. (2011) Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *Journal of the American Medical Association*, vol. 305, no. 8, pp. 808–813. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.186> (In English)
- Wang, F., Xie, H., Wang, Y. et al. (2016). Using touchscreen tablets to help young children learn to tell time. *Frontiers in Psychology*, vol. 7, article 1800. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01800> (In English)
- Ward, A. F., Duke, K., Gneezy, A., Bos, M. W. (2017) Brain drain: The mere presence of one's own smartphone reduces available cognitive capacity. *Journal of the Association for Consumer Research*, vol. 2, no. 2, pp. 140–154. <https://www.journals.uchicago.edu/toc/jacr/2017/2/2> (In English)
- Zimmermann, L., Moser, A., Lee, H. et al. (2017) The ghost in the touchscreen: Social scaffolds promote learning by toddlers. *Child Development*, vol. 88, no. 6, pp. 2013–2025. <https://doi.org/10.1111/cdev.12683> (In English)