

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт теоретической и экспериментальной биофизики
Российской академии наук**

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

ГИППОКАМП И ПАМЯТЬ: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ

25–29 июня 2018

**Издательство Синхробук (Synchrobook™)
Пушино 2018**

Материалы конференции «Гиппокамп и память: норма и патология». –
Пушино: Синхробук (Synchrobook TM), 2018. – 161 с.
ISBN 978-5-91874-023-1

Под ред. доктора биологических наук Кичигиной В.Ф.

ISBN 978-5-91874-023-1
Синхробук (Synchrobook™)



Виноградова Ольга Сергеевна

(1929 - 2001)

Заслуженный деятель науки РФ проф. О.С. Виноградова была одним из наиболее значительных представителей российской когнитивной нейронауки.

С первых шагов научной карьеры ей посчастливилось работать под руководством выдающихся ученых. Она выполнила свои первые исследования по нейропсихологии и психофизиологии ориентировочного рефлекса под руководством профессоров А.Р. Лурия и Е.Н. Соколова. Первые исследования по клеточной физиологии О.С. Виноградова выполнила под руководством профессора Я. Буреша. Эти работы вызвали большой интерес в СССР и за рубежом.

В 1969 г. она организовала лабораторию системной организации нейронов в Институте биологической физики АН СССР (Пущино) и возглавляла ее до своей смерти. В лаборатории О.С. Виноградовой на основании многолетних систематических исследований был получен уникальный материал об активности нейронов лимбической системы при обработке новой значимой информации. На основании этих результатов О.С.Виноградова развила гипотезу о механизмах обработки информации в гиппокампе. Она сделала заключение, что гиппокамп играет решающую роль в механизмах ориентировочного рефлекса на сенсорные стимулы и работает как компаратор, определяющий будет ли поступившая информация сохранена в памяти (если она новая), или проигнорирована (если она была сохранена ранее). Эти идеи были

опубликованы в книгах «Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы» (Москва, 1962), «Гиппокамп и память» (Москва, Наука, 1975), «The Hippocampus» (Plenum Press, 1984), и в обзоре «Hippocampus as Comparator System» (Hippocampus, 2001, v. 11: 578-98). Большой цикл работ О.С.Виноградовой посвящен анализу роли тета-ритма в функции гиппокампа. О.С. Виноградова и ее сотрудники показали, что эндогенным генератором гиппокампального тета-ритма является медиальная септальная область, а частота тета-ритма зависит от интенсивности восходящей афферентации (O.S. Vinogradova, Progr. Neurobiol. 1995, v.37: 523-83). Другой значительный цикл работ посвящен нейротрансплантации гиппокампа как подхода к изучению механизмов нейрональной пластичности и нейрогенеза.

О.С. Виноградова внесла большой вклад в развитие международных связей советской и российской нейронауки. В 1958 году она была членом Оргкомитета Московского симпозиума по нейробиологии, на который впервые были приглашены зарубежные ученые. Этот Симпозиум положил начало развитию сотрудничества советской и международной нейронауки. Работы О.С. Виноградовой получили широкое международное признание. В 1979 году она стала лауреатом премии им. Кеннета Крайка (Кэмбриджский университет, Великобритания) за фундаментальный вклад в изучение функций гиппокампа. Она была членом Международной Организации по исследованию мозга (IBRO) с момента ее организации, а также Европейской Научной Ассоциация, была членом редколлегии международных и российских журналов, выступала с лекциями во многих ведущих университетах мира. Многие поколения советских и российских ученых изучали гиппокамп по трудам О.С.Виноградовой.

О.С. Виноградова обладала исключительно яркой индивидуальностью. Любовь к науке, самоотверженный труд, уникальные знания когнитивной нейронауки и психологии, готовность прийти на помощь, интеллигентность и юмор притягивали к ней многих людей в России и за рубежом.

Contents

Оглавление

Виноградова Ольга Сергеевна.....	1
Contents.....	3
Межнейронные взаимодействия и память	
Neuronal interrelations and memory.....	10
1. Синаптическая пластичность в нейрональной культуре гиппокампа с направленной архитектурой связей.....	10
Synaptic plasticity in neuronal culture with unidirectional connectivity architecture.....	11
2. Анализ осцилляторной активности во время обработки сенсорной информации в мозге.....	11
Analysis of Oscillations in the Brain during Sensory Stimulation.....	12
3. Анализ плотности источников тока во время ранних гиппокампальных острых волн.....	13
The current-source density analysis of the early hippocampal sharp waves.....	14
4. Влияние разных типов введения метоктрамина на консолидацию навыка пассивного избегания и характеристики вызванных ответов поля ca1 гиппокампа.....	14
Different types of methoctramine administration induce changes in passive avoidance learning and in synaptic transmission in ca1 area of hippocampus.....	15
5. Влияние этанола на электрическую активность и возникновение флуоротил-индуцированной эпилептической активности в гиппокампе у новорожденных крыс....	16
The effect of ethanol on the electrical activity and the emergence of flurothyl-induced epileptic activity in the hippocampus of neonatal rats.....	17
6. Возможные механизмы индукции длительной посттетнической потенциации в поле CA1 гиппокампа крыс в условиях дефицита ацетилхолина.....	18
Possible mechanisms of induction of posttetanic LTP in rat hippocampal CA1 area under the conditions of acetylcholine deficiency.....	19
7. Гиппокамп и навигация: поиск скрытой мишени по дофаминовому градиенту на клетках места.....	19
Hippocampus and navigation: the search for a hidden target on the dopamine gradient on the place cells.....	20
8. Действие Нооцепта на спонтанную активность пирамидных нейронов и интернейронов радиального слоя поля CA1 гиппокампа крыс на фоне блокады $\alpha 7$ холинорецепторов.....	21
Effect of Noopept on rat hippocampal CA1 pyramidal neurons and str radiatum interneurons spontaneous activity under $\alpha 7$ ACh receptors blockade.....	22
9. Особенности влияния различных концентраций ацетилхолина на функционирование гиппокампа (гипотетический механизм).....	22
Features of influence of various concentrations of acetylcholine on hippocampal functioning (a hypothetical mechanism).....	23
10. Роль глюкозы в энергетическом метаболизме во время гамма осцилляций.....	24
The role of glucose in energy metabolism during gamma oscillations.....	25
11. Формирование функциональных связей в нейрональной культуре под влиянием хронической электрической стимуляции.....	26
Functional connectivity development in the cultured neural networks in conditions of chronic electrical stimulation.....	27

Декларативная память и поведение	
Declarative memory and behavior	28
12. Влияние повышенных доз гомоцистеина в пре- и постнатальный период на пространственную память и процесс обучения крыс.....	28
The effect of increased doses of homocysteine in the pre- and postnatal period on spatial memory and the learning process of rats.....	29
13. Гиппокамп как системный энергизатор мотивационного состояния.....	30
Hippocampus as a system power energiser of motivational state.....	31
14. Исследование влияния лактобактерий на когнитивные функции мышей при нарушении микрофлоры кишечника.....	31
The study of the influence of lactobacilli on the cognitive functions of mice in the microflora of the intestine.....	32
15. Нарушение поведенческих и электрофизиологических параметров при исследовании эпизодической памяти у животных с моделью височной эпилепсии.....	33
Impairment of episodic-like memory in experimental models of temporal lobe epilepsy.....	34
16. Отставленный следовой условный рефлекс: условия формирования и нейрональные субстраты в мозге у мышей.....	35
17. Реализация целенаправленного эмоционально мотивированного поведения и эмоционально насыщенная когнитивная карта мозга, зеркальные нейроны, имитационная мотивация.....	36
Realization of goal-directed emotionally motivated behavior, emotionally saturated cognitive map of the brain, mirror neurons, motivation for imitation.....	37
Молекулярные и клеточные механизмы синаптической пластичности и памяти	
Molecular and cellular mechanisms of synaptic plasticity and memory	38
18. Роль TGF-бета в когнитивной деятельности.....	38
The role of TGF-beta in cognitive activity.....	39
19. P53(acetyl-Lys379)-иммунореактивность в гиппокампе крыс.....	39
P53(acetyl-Lys379)-immunoreactivity in the rat hippocampus.....	40
20. Агонист сигма-1 рецепторов PRE-084 усиливает длительную депрессию, индуцированную S-DHPG, в поле CA1 переживающих срезов гиппокампа крысы.....	41
Sigma-1 receptor agonist PRE-084 enhances the long-term depression induced by S-DHPG in the CA1 area of rat hippocampal slices.....	42
21. Активация экспрессии c-fos в ретроспленальной коре, но не гиппокампе, сопровождает формирование ассоциации между обстановкой и безусловным стимулом и ее последующее извлечение у мышей.....	42
Association between context and unconditioned stimulus and subsequent retrieval of this memory involves retrosplenial but not hippocampal c-fos expression in mice.....	43
22. Введение провоспалительных факторов в течение раннего постнатального периода нарушает развитие когнитивных функций и экспрессию связанных с нейропластичностью генов.....	44
Early postnatal pro-inflammatory treatment affects the development of cognitive functions and brain neuroplasticity-related gene expression.....	45
23. Влияние окисленной формы гомоцистеина - L-гомоцистина на спонтанную сетевую активность гиппокампа новорожденных крысят.....	46
The effects of the oxidized form of homocysteine - L-homocystine on the spontaneous network activity of the developing hippocampus.....	47
24. Длительное отделение от матерей в ранний период жизни приводит к когнитивным и поведенческим нарушениям у взрослых самок мышей: ключевая роль гиппокампа.....	47
Prolonged maternal separation in early life lead to cognitive and behavior impairments in adult female mice: crucial role of the hippocampus.....	48

25. Концептуальная модель постсинаптической сенсорной системы нейронов как базы когнитивных функций.....	49
Conceptual model for neuronal postsynaptic sensory system, a cognitive function unit.....	50
26. Механизмы действия донора h2s в пирамидных нейронах гиппокампа крысы.....	51
Mechanisms of the h2s donor action in rat hippocampus pyramidal neurons.....	52
27. Монометилирование H3K4 участвует в формировании памяти у медоносной пчелы.....	53
H3K4 monomethylation is involved in the memory formation in the Honeybee.....	53
28. Нарушения синаптической пластичности в гиппокампе крыс после эпилептического статуса.....	54
Alterations of synaptic plasticity in the rat hippocampus after status epilepticus.....	55
29. Нарушения синаптической пластичности в гиппокампе ювенильных крыс, вследствие неонатальных введений бактериального липополисахарида.....	56
Impairments of synaptic plasticity in hippocampus of juvenile rats following the neonatal administration of bacterial lipopolysaccharide.....	57
30. Особенности изменений транскриптома гиппокампа головного мозга 15-ти дневных мышей, подвергавшихся раннему постнатальному стрессу.....	58
Features of transcriptome alterations in the hippocampus of 15-day old mice exposed to early postnatal stress.....	58
31. Отставленный следовой условный рефлекс: условия формирования и нейрональные субстраты в мозге у мышей.....	59
32. Пластичность в зрительной коре: как разные формы пластичности поддерживают баланс синаптических изменений.....	60
Plasticity in visual cortex: how different forms of plasticity help maintaining balance of synaptic changes.....	61
33. Регуляция хранения памяти при реконсолидации.....	62
34. Формирование полей места у нейронов гиппокампа в ходе исследования новой среды: анализ с помощью оптического кальциевого имиджинга у мышей в свободном поведении.....	63
Behavioral determinants of place cells specialization during novel context exploration in mice.....	64
35. Эпигенетика и электростатические свойства ДНК.....	64
Epigenetics and DNA electrostatic properties.....	65
36. Эпигенетические изменения в разных зонах гиппокампа после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия у крыс двух линий с контрастной возбудимостью нервной системы.....	66
The epigenetic changes in different areas of the hippocampus after long-term emotional painful stress in rats of two lines with contrast excitability of the nervous system.....	67
Стволовые клетки. Нейрогенез. Нейротрансплантация.	
Stem cells. Neurogenesis. Neurotransplantation.....	68
37. Анализ регуляторных контуров в интерактоме вновь образованных нейронов зубчатой извилины взрослого мозга мыши.....	68
Analysing regulation pathways in the adult-born hippocampal dentate gyrus neurons interactome.....	69
38. Влияние облучения мышей протонами на нейрогенез взрослого мозга и поведение.....	70
The influence of proton irradiation on mouse adult neurogenesis and behavior.....	71
39. Влияние условий «обогащенной среды» на уровень нейрогенеза в гиппокампе взрослого мозга у мышей селективных линий.....	71
Environment enrichment and adult hippocampal neurogenesis in mice of selected strains.....	72
40. Изменение числа регенерирующих нервных волокон в передавленном седалищном	

нерве крысы после введения нейральных клеток-предшественников.....	73
Changing the number of regenerating fibers in the damaged sciatic nerve of the rat after transplantation of neural progenitors.....	74
41. МРТ-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА В ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ.....	74
MRI-ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF STIMULATION OF NEUROGENESIS IN THE LIMBIC SYSTEM OF ADULT ANIMALS.....	75
42. Моделирование травм мозга in vitro и новые методы восстановления гетерогенной структуры нейронных сетей.....	76
Modeling brain injuries in vitro and development of new methods for recovering the heterogeneous structure of neural networks.....	77
43. Память и стволовые клетки.....	77
Memory and stem cells.....	78
44. Развитие и функционирование трансплантированной ткани в условиях изоляции от мозга: интраокулярные нейротрансплантаты.....	79
Development and functioning of transplanted tissue isolated from the brain: intraocular neurografts.....	80
45. Характеристика гиппокампального нейрогенеза у крыс линии Крушинского-Молодкиной и его роль в эпилептогенезе.....	80
Hippocampal neurogenesis in Krushinskii-Molodkina rats and its participation in epileptogenesis.....	81
46. Хронический непредсказуемый стресс усиливает нейрональную дифференцировку в гиппокампе крыс.....	82
Chronic unpredictable mild stress stimulates neuronal differentiation in the rat hippocampus.....	83
Математическое моделирование когнитивных функций и ритмогенеза	
Mathematical modeling of cognitive functions and rhythmogenesis.....	84
47. Гиппокампальная функция эпизодической памяти в вычислительных модельных исследованиях.....	84
Hippocampal function of episodic memory in computational model studies.....	85
48. Детальное компьютерное моделирование электрического поля в мозге.....	85
Detailed computer modeling of the electric field in the brain.....	86
49. Модель глобальной интеграции и сегрегации информации в мозге: ключевая роль септо-гиппокампальной системы.....	86
The model of global segregation and integration of information in brain: key role of septo-hippocampal system.....	87
50. Роль коллатералей Шаффера в «привязке» разрядов различных гиппокампальных нейронов к определенной фазе тета-волны. вычислительная модель.....	88
A role of the Schaffer collaterals in phase coupling of the hippocampal neurons to the theta wave. Computational study.....	89
51. Синхронизация и когнитивные функции мозга - что могут предложить математические модели?.....	89
Патология гиппокампа и связанных с ним структур	
Pathology of the hippocampus and related structures.....	91
52. Влияние меди на жизнеспособность и функциональные свойства нейронов гиппокампа in vitro.....	91
Effects of copper on viability and functional properties of hippocampal neurons in vitro.....	92
53. Влияние неонатального провоспалительного стресса на экспрессию генов, ассоциированных со стрессовым ответом, в неокортексе и гиппокампе крыс.....	92
Effect of neonatal proinflammatory stress on expression of genes associated with stress	

response in neocortex and hippocampus of rats.....	93
54. Гиппокамп как нейрогуморальный интегратор.....	93
Hippocampus as a neuroendocrine integrator.....	94
55. Гиппокамп как системный энергизатор мотивационного состояния.....	95
Hippocampus is a system power energizer of motivation state.....	96
56. Зависимые от кортикостероидов механизмы дистантного повреждения гиппокампа	97
Corticosteroid-dependent mechanisms of distant hippocampal damage.....	98
57. Изменение экспрессии генов субъединиц NMDA и AMPA глутаматных рецепторов и транспортеров глутамата при экспериментальных моделях эпилепсии.....	98
Changes in NMDA and AMPA subunits of glutamate receptors and EAAT1-3 genes' expression in experimental models of epilepsy.....	99
58. Изменения ЭЭГ в раннем периоде черепно-мозговой травмы у крыс.....	100
EEG changes in early period of traumatic brain injury in rats.....	101
59. Когнитивные изменения у больных с опухолями хиазмально-селлярной области, прилежащими к гиппокампу.....	102
Cognitive changes in patients with parasellar meningiomas situated close to the hippocampus	103
60. Коморбидные расстройства поведения в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.....	104
Psychoemotional, social and cognitive disturbances of rat's behavior in lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.....	105
61. Математическое моделирование эпилептических разрядов, наблюдаемых в срезах энторинальной коры.....	106
Mathematical modeling of epileptiform discharges registered in entorhinal cortex slices.....	107
62. Матриксзависимые изменения экспрессирующихся генов в гиппокампе, активности нейронов и поведенческого фенотипа мышей.....	108
Extracellular matrix dependent changes in expression genes in the hippocampus, neuron activity and mouse behavioral phenotype.....	109
63. Механизмы нейродегенерации у крыс линии Крушинского-Молодкиной.....	110
Mechanisms of neurodegeneration in Krushinskii-Molodkina rats.....	111
64. Нарушения когерентных тета и гамма осцилляций как ранний биомаркер височной эпилепсии и болезни Альцгеймера.....	111
Alterations of coherent theta and gamma network oscillations as an early biomarker of temporal lobe epilepsy and Alzheimer's disease.....	112
65. Нейровоспаление в гиппокампе в раннем периоде черепно-мозговой травмы у крыс развивается независимо от эпилептиформной активности в коре.....	113
Neuroinflammation in hippocampus in acute period after traumatic brain injury develops independently on epileptiform activity in rat neocortex.....	114
66. Нейрон-астроцитарные взаимодействия в гиппокампе после status epilepticus.....	115
Neuron-astrocyte interactions in hippocampus after status epilepticus.....	116
67. Неонатальные введения липополисахарида влияют на поведение и экспрессию гена GluA1 в клетках гиппокампа взрослых крыс.....	116
Neonatal lipopolysaccharide treatment affects the behavior and GluA1 gene expression in hippocampus of adult rats.....	117
68. Односторонний латеральный гидродинамический удар приводит к двустороннему повреждению гиппокампа у крыс.....	118
Focal lateral fluid percussion induces bilateral damage of hippocampus in rats.....	119
69. Особенности влияния стрессорных факторов на соотношение ранней и поздней длительной потенциации в гиппокампе крыс: зависимость от пола.....	120

70. Различия фенотипических изменений в холинергических нейронах базальных ядер у крыс и мышей после удаления обонятельных луковиц.....	121
Differences in phenotypic parameters of cholinergic neurons of the basal nuclei in rats and mice after olfactory bulbectomy.....	121
71. Снижение плотности нейронов, «спраутинг» мшистых волокон зубчатой фасции гиппокампа в модели хронического церебрального гипометаболизма глюкозы.....	122
72. Шизофрения и патофизиология гиппокампа: дефицит связывания и привыкания..	123
Schizophrenia and pathophysiology of the hippocampus: a lack of binding and habituation	124
73. ЭЭГ-анализ пространственной организации церебральных функциональных связей при запоминании зрительных стимулов у здоровых людей и у пациентов с менингиомой хиазмально-селлярной области.....	125
EEG-analysis of the spatial organization of the cerebral functional connections during memorizing visual stimuli by healthy people and patients with meningioma of chiasmatic-sellar region.....	126
74. Эффективность применения антагониста ампа глутаматных рецепторов иэм-1925 для коррекции когнитивных нарушений в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.....	127
The efficiency of AMPA receptor antagonist IEM-1925 for correction of cognitive deficits in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.....	128
Новые подходы для создания протекторных средств в предупреждении развития нейродегенеративных заболеваний и для их терапии	
New approaches in development of protective medicaments for preventing and treatment of neurodegenerative diseases.....	
75. Оптофармакологическая модуляция синаптических рецепторов нервных клеток...	129
76. Гиппокамп и адаптация.....	130
Hippocampus and Adaptation.....	131
77. Метаанализ экспрессии генов в мозге может выявить основы метаболического энергодифицита, общего для нейродегенеративных заболеваний.....	132
Gene expression in brain meta-analysis may help to reveal the basis of energy metabolic deficiency common to neurodegenerative diseases.....	133
78. Нарушения везикулярных процессов аутофагии в кишечнике при болезни Крона как модель схожих процессов при болезни Паркинсона.....	133
Crohn's disease associated vesicular changes affecting autophagy as a model of similar processes in Parkinson's disease.....	134
79. Ноотропный и нейропротекторный препарат Семакс модулирует активность ГАМКА и стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов в клетках Пуркинье мозжечка и пирамидных нейронах гиппокампа.....	135
Nootropic and neuroprotective drug Semax modulates the activity of GABA and strychnine-sensitive glycine receptors in the cerebellar Purkinje cells and pyramid neurons of the hippocampus.....	136
80. Пептидергическая регуляция синаптической передачи в поле СА1 гиппокампа.....	136
Peptidergic regulation of synaptic transmission in the area CA1 of hippocampus.....	137
81. Разработка комплексной информационной системы для изучения общей недостаточности энергометаболизма при нейродегенеративных заболеваниях.....	138
Development of a complex information system to study common energy metabolic deficiency under neurodegenerative diseases.....	139
82. Эпилепсия: эволюция взглядов на механизмы и лечение, решенные и не решенные проблемы.....	139
Epilepsy: the evolution of views on mechanisms and treatment, solved and unsolved problems.....	140

Общие вопросы биологии мозга	
General problems of brain biology	142
83. Активность мю- и m-кальпаина после токсического стресса в гиппокампе, префронтальной коре и стриатуме.....	142
The activity of mu - and m-calpain after toxic stress in the hippocampus, prefrontal cortex and striatum.....	143
84. Исследование нейрональной и синаптической пластичности на кафедре психофизиологии МГУ.....	143
Researches of neuronal and synaptic plasticity at the psychophysiology department of Moscow State University.....	144
85. Особенности вегетативного обеспечения когнитивных функций при редукции эндогенной опиоидной системы у наркоманов.....	145
Autonomic regulation for cognitive functions at reduction of endogenous opioid system at drug addicts.....	146
86. Пластичность дендритов маутнеровских нейронов золотой рыбки в условиях монокулярной депривации.....	147
Plasticity in dendrites of the goldfish mauthner neurons following monocular deprivation. .	148
87. Применение DREADDs для изучения двигательных нарушений при болезни Паркинсона.....	149
The use of DREADDs technique: Applications to the behavioral pathology in Parkinson's disease.....	149
88. Принцип Павлова.....	150
Pavlov principle.....	151
89. Роль нелинейности в формировании ритмических компонент спектра электрической активности лимбических структур мозга морской свинки.....	152
The role of nonlinearity in the formation of the rhythmic components of the spectrum of limbic structure electrical activity in guinea pig.....	153
90. Состояние нервной и иммунной систем крыс при непродолжительном интраназальном введении небольших доз однослойных углеродных нанотрубок.....	154
State of the rat nervous and immune systems after intranasal injection of single-walled carbon nanotubes in small doses.....	155
Алфавитный указатель авторов по номерам тезисов	156
Authors index by abstract numbers	158

Межнейронные взаимодействия и память

Neuronal interrelations and memory

1. Синаптическая пластичность в нейрональной культуре гиппокампа с направленной архитектурой связей

Колпаков В.Н.^{1*}, Антипова О.О.¹, Гладков А.А.^{1,2}, Казанцев В.Б.¹, Мухина И.В.^{1,2}, Пимашкин А.С.¹

1. Нижегородский государственный университет им. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;

2. Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

* kolpakov-v@mail.ru

Синаптическая пластичность считается основным механизмом, связанным с формированием памяти и обучения в мозге. Изменения синаптических связей между отдельными нейронами определяет пути распространения и обработку сигналов в нейронной сети. Известны закономерности усиления и ослабления синаптических связей между отдельными нейронами используя различные протоколы электрической стимуляции. В то же время влияние этих изменений на сетевом уровне остаются мало изученными. Целью данной работы была разработка экспериментальной модели для локализованной индукции пластичности в культурах нейронов на микроэлектродной матрице и анализ глобальных эффектов на сетевую активность.

В работе использовались диссоциированные культуры гиппокампа мышей (E18) на 20-30 день развития, культивируемые внутри микрофлюидного чипа. Чипы состояли из двух камер для отдельных культур клеток, соединенных микроканалами, через которые росли только отростки нейронов. За счёт асимметричной формы микроканалов обеспечивался рост аксонов в одном направлении. Это позволяло определять приблизительное расположение пре- и пост-синаптических нейронов для связи, сформированной аксонами в микроканалах. Использовались два протокола электрической стимуляции, основанных на феномене зависящей от времени импульса синаптической пластичности (STDP).

Было показано, что применение данного протокола приводит к изменению функциональной активности нейронной сети, в частности, эффективности распространения электрической активности - пачек импульсов между двумя отдельными нейрональными культурами, связанными отростками. Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации (МК-6795.2018.4).

Synaptic plasticity in neuronal culture with unidirectional connectivity architecture

Kolpakov V.^{1*}, Antipova O.¹, Gladkov A.^{1,2}, Kazantsev V.¹, Mukhina I.^{1,2}, Pimashkin A.¹

1. *Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod, Russia;*

2. *Research Medical University of Volga region, Nizhni Novgorod, Russia;*

* kolpakov-v@mail.ru

Synaptic plasticity is considered to be a main mechanism associated with the formation of memory and learning in the brain. Changes in the synaptic connectivity between neurons determine the propagation pathways and signal processing in the neural network. A potentiation and depression of synaptic connections between individual neurons can be induced various protocols of electrical stimulation. At the same time, the impact of these changes on the whole network remains mainly unknown. The aim of this work was to develop an experimental model for localized induction of plasticity in cultures of neurons grown on a microelectrode array and analysis of global effects on network activity.

Hippocampal neurons of mice (E18) were cultured in microfluidic chip. The chips consisted of two chambers for plating and growing individual cultures, connected by microchannels, through which only axons could grow dominantly in one direction. Such approach determined localization of pre- and post-synaptic. We studied two electrical stimulation protocols based on the time-dependent synaptic plasticity (STDP) were used.

We showed that the application of this protocol leads to a significant change of functional activity in the neural network, in particular, the efficiency of the propagation of electrical activity - the bursts between two separate neuronal cultures, connected by axons. This research was supported by the grant of the President of the Russian Federation (МК-6795.2018.4).

2. Анализ осцилляторной активности во время обработки сенсорной информации в мозге.

Асташева Е.В.^{1*}, Асташев М.Е.², Кичигина В.Ф.¹

1. *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;*

2. *Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия;*

* litgara@rambler.ru

Осцилляции необходимы для выполнения многих когнитивных функций. До недавнего времени уделялось мало внимания вопросу о том, как различные типы осцилляций синхронизируются во время обработки поступающей в мозг информации и как изменения в ритмической активности влияют на взаимодействия различных структур мозга.

Эксперименты были проведены на бодрствующим морских свинок. Исследовали структуры: (1) энторинальную кору (ЭК), (2) супрамамиллярное ядро (СМ), (3) центральное ядро амигдалы (СА), (4) медиальное септальное ядро (МС), (5) зубчатую фасцию (ЗФ), (6) гиппокамп (поле СА1), (7) фронтальную кору, (8) латеральное септальное ядро (ЛС).

Осцилляторная активность исследовалась в трех частотных полосах: в тета (4-8 Гц), альфа (10-12 Гц) и гамма (30-80 Гц) диапазонах у животных, находившихся в двух поведенческих состояниях: во время спокойного бодрствования и во время восприятия сенсорных сигналов (вспышки света 0,3 Гц).

Осцилляции, как низкочастотные (тета и альфа), так и высокочастотные (гамма), присутствуют во всех исследованных кортикальных и субкортикальных областях.

В настоящей работе впервые проведен анализ изменений выраженности и корреляции ритмической активности в нескольких (тета, альфа и гамма) диапазонах, регистрируемых в кортикальных и субкортикальных структурах во время восприятия животным сенсорных сигналов.

Тета, альфа и гамма осцилляции наблюдали во всех кортикальных и субкортикальных областях. Основным результатом представленной работы является выявление резкого усиления когерентности всех ритмов, как в кортикальных, так и в субкортикальных структурах во время обработки сенсорной информации.

Это подтверждает, что синхронизация ритмической активности различных структур необходима для обработки информации в мозге.

Analysis of Oscillations in the Brain during Sensory Stimulation

Astasheva E.V.^{1*}, Astashev M.E.², Kitchigina V.F.¹

1. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

2. *Institute of Cell Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

* litgara@rambler.ru

Oscillations are necessary for the execution of many cognitive functions. Little attention has been given to the problem of how various types of oscillations are synchronized during information processing and how changes in the expression of rhythmic activity affect the interrelations between brain structures.

Experiments were performed on waking guinea pigs. The structures were: (1) entorhinal cortex (EC), (2) supramamillary nucleus (SM), (3) central nucleus of amygdala (CA), (4) medial septal nucleus (MS), (5) dentate gyrus (DG), (6) hippocampus (Hip, CA1 field), (7) frontal cortex (FC), (8) lateral septal nucleus (LS).

Oscillatory activity was recorded in three frequency ranges – theta (4-8 Hz), alpha (10-12 Hz) and gamma (30-80 Hz), in two different functional animal states: during quiet wakefulness and during processing of sensory signal (flash of light, 0.3 Hz).

Theta, alpha, and gamma oscillations occur in various cortical and subcortical areas and that they sharply increase during sensory stimulation in many structures, though not everywhere. The main result of our work was that cross-frequency relations in all oscillatory ranges studied sharply increased during the processing of sensory signals. This fact testifies that the synchronization of rhythmic activities in various structures promotes information processing in the brain. The findings of our study correspond to the data of other authors obtained in experiments on animals in working memory, matching, and attention tasks.

3. Анализ плотности источников тока во время ранних гиппокампальных острых волн

Рычкова В.С.^{1*}, Валеева Г.Р.¹, Янакова С.², Насретдинов А.Р.¹, Хазипов Р.Н.^{1,2}, Ленк-Сантини П.-П.²

1. Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;

2. Средиземноморский институт нейробиологии, Марсель, Франция;

* veronika8d@rambler.ru

Ранние острые волны (рОВ) являются преобладающим паттерном электрической активности в гиппокампе новорожденных крыс и мышей, который первым появляется в процессе развития. Для рОВ характерны негативный пик локального полевого потенциала (ЛПП) в str. radiatum и str. lacunosum-moleculare CA1 области, реверсирующий в пирамидном слое, а также мощный разряд CA1 пирамидных нейронов. Механизмы генерации и физиологическая роль рОВ у новорожденных животных на сегодняшний день до конца не изучены.

С помощью многоканальных экстраклеточных электродов мы регистрировали рОВ на разной глубине CA1 области гиппокампа новорожденных крыс *in vivo*. Анализ плотности источников тока показал, что во время рОВ в гиппокампе наблюдаются два участка с выраженной плотностью входящего тока (синки), соответствующих областям синаптической активации. Так, синк 1 располагался в str. radiatum, а синк 2 – в str. lacunosum-moleculare, где находятся синаптические контакты нейронов 3 слоя медиальной энторинальной коры (МЭК) с дендритами CA1 пирамидных клеток. Известно, что синк 1 наблюдается также во время ОВ у взрослых животных, и, вероятно, отражает активацию CA3-CA1 синапсов. Однако синк 2 во время взрослой формы ОВ не наблюдается, и, кроме того, прежде не описывался как синк, характерный для рОВ. Во время ответов на электрическую стимуляцию вентральной гиппокампальной комиссуры и ангулярного пучка (вход из МЭК) мы также наблюдали два характерных синка, совпадающих с расположением синков 1 и 2 во время рОВ.

Таким образом, полученные данные предполагают участие афферентного входа из МЭК в генерации рОВ наряду с активацией внутригиппокампальной нейронной сети.

The current-source density analysis of the early hippocampal sharp waves

Rychkova V.S.^{1*}, Valeeva G.R.¹, Janackova S.², Nasretdinov A.R.¹, Khazipov R.N.^{1,2}, Lenck-Santini P.-P.²

1. *Laboratory of Neurobiology, Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;*

2. *INMED, Aix-Marseille University, INSERM, Marseille, France;*

* veronika8d@rambler.ru

The early sharp waves (eSPWs) are the first and predominant network activity pattern to appear in rodent hippocampus in vivo during development. The eSPWs are recurrent non-periodic events characterized by the prominent negative local field potential (LFP) deflection in str. radiatum and the robust discharge of CA1 pyramidal cells. The mechanisms of generation and the physiological role of the eSPWs in the neonatal hippocampus are still not fully understood.

Using extracellular multichannel silicone probes we recorded eSPWs at different depths of CA1 rat hippocampus in vivo. The current source density analysis of eSPWs revealed two main sinks. The Sink 1 was located in str. radiatum, and the Sink 2 – in str. lacunosum-moleculare, where the inputs from entorhinal cortex establish synapses on the distal dendrites of CA1 pyramidal cells. While the Sink 1 is also observed during the SPWs in adult animals and likely reflects the activation of CA3-CA1 synapses, the Sink 2 was not previously described both during adult SPWs and eSPWs. We also observed that the responses evoked by electrical stimulation of the ventral hippocampal commissure and angular bundle (guiding entorhinal afferents) were characterized by main sinks matching the eSPWs' Sink 1 and 2, respectively. We suggest that the generation of eSPWs in neonatal rat hippocampus are supported by both entorhinal-hippocampal and intrahippocampal neuronal circuits.

4. Влияние разных типов введения метоктрамина на консолидацию навыка пассивного избегания и характеристики вызванных ответов поля са1 гиппокампа

Добрякова Ю.В.^{1*}, Гурская О.Я.¹, Маркевич В.А.¹

1. *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН;*

* julkadobr@gmail.com

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (mAChR) играют важную роль в процессах обучения и памяти. Показано, что введение антагонистов мускариновых рецепторов вызывает амнезию в различных поведенческих тестах. В нашей работе мы предприняли попытку изучить вовлеченность mAChR в регуляцию синаптической пластичности гиппокампа в период

консолидации памяти. Работа проводилась на самцах линии Wistar весом 250-300 г. За 7 дней до тестирования наркотизированным животным вживляли электроды для электрической стимуляции и регистрации ответов в поле CA1 гиппокампа. Метоктрамин, селективный антагонист M2 рецепторов инъецировали внутривентрикулярно (в/в) в дозе 2 мг/кг после получения животным болевого электрического раздражителя. Исследование влияния блокатора на формирование навыка пассивного избегания проводилось в установке «темно-светлая» камера. В качестве критерия обучения использовали значимые изменения латентного периода входа животного в темный отсек. Электрофизиологические исследования осуществлялись у свободноподвижных крыс до получения болевого раздражения, в течение 1.5 часов после обучения (период консолидации) и через 24 часа при проверке сохранения навыка. Метоктрамин значительно увеличивал латентные периоды входов в темный отсек камеры при внутривентрикулярном введении. Однако в/в инъекции антагониста значимых изменений в электрофизиологических характеристиках фокальных потенциалов поля CA1 гиппокампа не вызвали. Внутримозговые инъекции блокатора в дозе 12.5 мкг/крысу также выявили ухудшение в выработке навыка пассивного избегания. Однако амплитуда вызванных ответов поля CA1 гиппокампа была значимо выше по сравнению с контрольными животными. В целом можно сделать вывод, что мускариновые рецепторы опосредуют процессы консолидации следов памяти. Однако в данной поведенческой задаче изменение активности холинергических нейронов и синаптическая пластичность не связаны напрямую с обучением. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-01762

Different types of methoctramine administration induce changes in passive avoidance learning and in synaptic transmission in ca1 area of hippocampus.

Dobryakova Y.V.^{1*}, Gurskaya O.Y.¹, Markevich V.A.¹

1. institution of Russian Academy of Sciences Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS ;

* julkadobr@gmail.com

Muscarinic acetylcholine receptors (mAChR) are known to be related to learning and memory processes. Inactivation of mAChR by cholinergic antagonists have been shown to produce amnesia in a variety of behavioral tasks. In this study, we investigated the role of M2 AChR on passive avoidance (PA) learning and plasticity of synapses formed by Schaffer collaterals in freely moving rats. Experiments were performed with Wistar male rats weighing 250-300 g. Seven days before testing, a recording electrode was lowered in the CA1 region under chloral hydrate anaesthesia to register the fEPSP in response to Schaffer collateral (SC/C) stimulation. Selective M2 receptor antagonists methoctramine (2 mg/kg) was intraperitoneally (i.p.) injected immediately after training. The effects on memory

retention were examined using passive avoidance training. We measured latency of the first entry into a dark compartment of the chamber. fEPSP amplitude and slope ratio were measured before shock presentation (baseline), 90 min after the shock (consolidation period), and 24 hour after the shock (retention period). Methoctramine significantly impaired behavior in the passive avoidance test compared to control. On the other hand methoctramine didn't suppress the amplitude of fEPSPs. We also examined the effects of intracerebroventricular methoctramine administration (12.5 µg/rats) and found that M2 receptor antagonist impaired PA learning and increased the amplitude of fEPSP. Our results suggest that M2 receptors play important role in the learning processes. However, it showed that memory consolidation after passive avoidance learning is dependent on the muscarinic cholinergic system but it had no direct connection with the hippocampal CA1 fEPSP. This work was supported by RFBR № 16-04-01762

5. Влияние этанола на электрическую активность и возникновение флуротил-индуцированной эпилептической активности в гиппокампе у новорожденных крыс

Чернова К.А.^{1*}, Бурханова Г.Ф.¹, Герасимова Е.В.¹, Ситдикова Г.Ф.¹

1. Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;

* aksinia.92@mail.ru

Потребление алкоголя во время беременности оказывает повреждающее действие на развивающийся мозг. Повреждающие эффекты алкоголя включают индукцию массивного апоптоза, что является специфичным именно для незрелого мозга. Также одним из осложнений фетального алкогольного спектра нарушений является эпилепсия, причиной которой является повышенная возбудимость СА3 области гиппокампа. Целью нашей работы было исследование острого введения этанола на электрическую активность гиппокампа и влияния алкогольной абстиненции на возникновение флуротил-индуцированной судорожной активности у новорожденных крыс.

Эксперименты проводились на новорожденных крысах линии Вистар возрастной группы 5–9 постнатальных дней. Регистрация локальных полевых потенциалов и множественных потенциалов действия производилась с помощью многоканальных кремниевых датчиков в области гиппокампа. Этанол вводили внутривентрикулярно в концентрациях 6 гр/кг с последующей регистрацией в течение 3 часов, а также через 12 часов после введения. Для индуцирования судорожной активности флуротил 0,1 мл в пластиковом наморднике в течение 2 минут помещали на нос животному. Введение этанола приводило к значительному снижению электрической активности до 38 % ($p < 0.05$) по отношению к контролю. Также наблюдалось снижение, до 37 % от исходного уровня, частоты возникновения «острых волн», характерных паттернов электрической активности в гиппокампе. Латентный период флуротил-индуцированных судорог в ответ на подачу флуротила был короче в

этанольной группе и составил $15 \pm 1,15$ с, чем у контрольной группы - $30 \pm 19,2$ с ($p < 0,05$). Амплитуда эпилептических разрядов в контрольной и этанольной группе одинакова и составила 2 mV.

Таким образом, введение этанола животному в период первой недели после рождения приводит к значительному уменьшению электрической активности в гиппокампе. дисбаланс процессов возбуждения и торможения вызывает повышенную возбудимость, и увеличивает риск развития эпилепсии.

The effect of ethanol on the electrical activity and the emergence of flurothyl-induced epileptic activity in the hippocampus of neonatal rats

Chernova K.A.^{1*}, Burkhanova G.¹, Gerasimova E.¹, Sitdikova G.¹

1. Kazan Federal University, Kazan, Russia;

* aksinia.92@mail.ru

Ethanol induce massive neuroapoptosis in the developing brain. Also, one of the complications of fetal alcohol spectrum disorders is epilepsy, which is caused by increased excitability of CA3 of the hippocampus. The aim of our work was to study the acute introduction of ethanol into the electrical activity of the hippocampus and influence of alcohol withdrawal on the occurrence flurothyl-induced seizure activity in newborn rats.

Wistar rats from postnatal day (P) P5-P9 were used. Recordings of the sharp waves on the local field potential and the multiple unit activity were performed from the hippocampus using linear silicone probes. Ethanol was administered intraperitoneal at concentrations of 6 g/kg, followed by registration for 3 hours, and 12 hours after administration. To induce seizure activity flurothyl 0.1 ml in a plastic muzzle for 2 minutes were placed on the animal's muzzle. The introduction of ethanol led to a significant decrease in electrical activity to 38 % ($p < 0.05$) in relation to control. There was also a decrease, up to 37% of the initial level, the frequency of "sharp waves", characteristic patterns of electrical activity in the hippocampus. The latent period flurothyl-induced convulsions in response to the submission flurothyl was shorter in ethanol group and was $15 \pm 1,15$ sec than in the control group and $30 \pm 19,2$ sec ($p < 0.05$). The amplitude of epileptic discharges in the control and ethanol groups is the same and amounted to 2 mV.

Thus, the introduction of ethanol to the animal during the first week after birth leads to a significant decrease in electrical activity in the hippocampus. The imbalance of processes of excitation and inhibition causes increased excitability, and increases the risk of developing epilepsy.

6. Возможные механизмы индукции длительной посттетнической потенциации в поле СА1 гиппокампа крыс в условиях дефицита ацетилхолина

Раводина А.М.^{1*}, Силькис И.Г.², Маркевич В.А.²

1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия;

2. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* isa-silkis@mail.ru

На срезах гиппокампа крыс моделировали дефицит ацетилхолина (АХ) с помощью аппликации ингибитора захвата холина (хемихолина) и ингибитора транспорта АХ в везикулы (везамикола). Оценивали посттетанические изменения амплитуды фокального ВПСП (фВПСП) в поле СА1 в ответ на стимуляцию коллатералей Шаффера. Для оценки достоверности изменений использовали двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Показано, что в присутствии хемихолина или везамикола в исследуемом пути можно индуцировать высокоамплитудную длительную посттетаническую потенциацию фВПСП. Дефицит нескольких нейромодуляторов моделировали с помощью пятиминутной инкубации срезов в растворе с повышенной концентрацией калия, приводящей к истощению выделения веществ из нервных окончаний. Показано, что в результате этой процедуры в пути от коллатералей Шаффера также развивается длительная потенция фВПСП. На ее фоне в условиях дефицита нейромодуляторов в срезах дополнительно индуцировали длительную посттетаническую потенциацию. По амплитуде она значимо не отличалась от амплитуды длительной потенциации в контроле, но была меньше, чем при использовании везамикола или хемихолина. Поскольку известно, что дефицит серотонина, норадреналина, дофамина и глутамата может уменьшить выраженность длительной потенциации в пути от коллатералей Шаффера, полученный результат указывает на возможность частичной компенсации такого уменьшения в условиях дефицита АХ. С учетом известных данных о расположении никотиновых и мускариновых холинорецепторов разных типов как на пирамидных клетках, так и на тормозных интернейронах, проведен анализ возможного влияния АХ на эффективность входов от коллатералей Шаффера. На основании этого анализа и с учетом полученных данных выдвинуто предположение, что в условиях дефицита АХ преобладающее влияние на эффективность возбуждения пирамидных клеток поля СА1 со стороны нейронов поля СА3 оказывает растормаживание.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-10403.

Possible mechanisms of induction of posttetanic LTP in rat hippocampal CA1 area under the conditions of acetylcholine deficiency

Ravodina A.M.^{1*}, Silkis I.G.², Markevich V.A.²

1. *Moscow State University, name. M.V. Lomonosov, Russia ;*

2. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia;*

* isa-silkis@mail.ru

Acetylcholine (ACh) deficiency was simulated in the hippocampal slices from rats by inhibitors of choline uptake, hemicholinium and vesicular ACh transport, vesamicol. Posttetanic changes of amplitude of focal excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) evoked by stimulation of Shaffer collaterals (SC) in the CA1 area have been estimated. Two-factor analysis of variance (ANOVA) was used to assess the changes reliability. It was shown that in presence of hemicholinium or vesamicol a high-amplitude LTP of fEPSP could be induced in the investigated pathway. Deficiency of several neuromodulators was simulated by a five-minute incubation of slices in a solution with high potassium concentration that depleted the release of different substances from terminals. As a result of this procedure, LTP of fEPSP was induced in the pathway from the SC to CA1 pyramidal cells. In addition to this LTP, in the conditions of deficiency of neuromodulators, subsequent high-frequency stimulation also induced LTP. The amplitude of this posttetanic LTP did not significantly differ from the amplitude of LTP in the control but was less than those obtained in the presence of hemicholinium or vesamicol. Given that the deficiency of serotonin, dopamine and norepinephrine can reduce the LTP amplitude in the pathway from SC, the obtained result indicates the possibility of partial compensation of such decrease in the conditions of ACh deficiency. Taking into account the location of different types of nicotinic and muscarinic receptors on pyramidal cells and inhibitory interneurons, an analysis of the possible effect of ACh on the efficacy of the inputs from SC was carried out. It follows from this analysis and from obtained data that under the conditions of ACh deficiency, the predominant effect in the excitation of the pyramidal cells in the CA1 area by neurons of the CA3 area is disinhibition.

This work is supported by Russian Scientific Foundation, grant № 16-15-10403.

7. Гиппокамп и навигация: поиск скрытой мишени по дофаминовому градиенту на клетках места

Майоров В.И.^{1*}

1. *Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия;*

* vimaiorov@mail.ru

Нейроны гиппокампа регистрируют место, в котором находится животное («клетки места»). Гиппокамп как целое обеспечивает навигацию отсюда к

месту, привлекательному для животного по прошлому опыту [Poucet et al., 2004; Eichenbaum, 2017; Lisman et al., 2017]. Рассматриваются модели навигации на основе клеток места [Poucet et al., 2004; Ponulak, Hopfield, 2013; Erdem, Hasselmo, 2014; Khajeh-Alijani et al., 2015] и на примере теста Морриса (“Morris water maze”) предлагается ещё одна.

1. Во время предварительного обследования бассейна клетки соседних мест активируются с перекрытием во времени. В условиях дофаминовой модуляции связи между нейронами поля СА3, разряжающимися в пределах одного временного окна, усиливаются [Chuan Zhang et al., 2009]. В результате формируется «когнитивная карта», в которой только нейроны соседних мест связаны между собой [Bush et al., 2010].

2. Когда крыса в первый раз находит платформу, генерируется «сигнал безопасности» опиоидной природы (“safety signal” [Fernando et al., 2014]) с комплексами SPW-Rs в СА3 [Buzsáki, 2015]. Под влиянием опиоидного торможения тормозных интернейронов поля СА3 возбуждение от клеток места безопасности распространяется в виде затухающей волны по функционально эффективным связям когнитивной карты.

3. Опиоидное подавление тормозных входов к дофаминовым нейронам среднего мозга [Fields, Margolis, 2015] создаёт условия для усиления связей от клеток места к дофаминовым нейронам [De Lavilléon et al., 2017] в обратной зависимости от расстояния до платформы.

4. В следующей попытке животные выбирают маршрут в соответствии с дофаминовым градиентом на клетках места: возбуждение дофаминовых нейронов повышает двигательную активность животного в направлении скрытой платформы.

Hippocampus and navigation: the search for a hidden target on the dopamine gradient on the place cells

Maiorov V.I.^{1*}

1. Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia;

* vimaiorov@mail.ru

Hippocampal neurons record the place in which the animal is ("place cells"). The hippocampus as a whole provides navigation from here to a place attractive to the animal from past experience [Poucet et al., 2004; Eichenbaum, 2017; Lisman et al., 2017]. Navigation models based on place cells are considered [Poucet et al., 2004; Ponulak, Hopfield, 2013; Erdem, Hasselmo, 2014; Khajeh-Alijani et al., 2015] and one more is proposed for the Morris water maze.

1. During the preliminary survey of the basin, the cells of neighboring places are excited with overlapping in time. Under the conditions of dopamine modulation, the connections between CA3 field neurons discharging within one time window are enhanced [Chuan Zhang et al., 2009]. As a result, a "cognitive map" is formed, in which only neurons of neighboring sites are linked [Bush et al., 2010].

2. When the rat first finds the platform, an opioid "safety signal" [Fernando et al., 2014] is generated (with SPW-Rs complexes in CA3 [Buzsáki, 2015]). Under the influence of opioid inhibition of inhibitory interneurons in the CA3 field, excitation from the safety place cells extends as a damped wave along functionally effective cognitive map connections.

3. Opioid suppression of inhibitory inputs to dopamine neurons in the midbrain [Fields, Margolis, 2015] creates conditions for enhancing links from place cells to dopamine neurons [De Lavilléon et al., 2017] in inverse relationship to the distance from the platform.

4. In the next probe, the animals select a route according to the dopamine gradient on the place cells: the excitation of dopamine neurons increases the motor activity of the animal towards the hidden platform.

8. Действие Ноопепта на спонтанную активность пирамидных нейронов и интернейронов радиального слоя поля СА1 гиппокампа крыс на фоне блокады $\alpha 7$ холинорецепторов

Поваров И.С.^{1*}, Кондратенко Р.В.¹, Деревягин В.И.¹, Колбаев С.Н.¹

1. Научный центр неврологии, Москва, Россия ;

* povarovigor@mail.ru

Ноотропный препарат Ноопепт (НП) усиливает спонтанную и вызванную тормозную передачу в гиппокампе. В то же время есть данные о вовлечении НП в регуляцию холинергической передачи, задействованной в активации тормозных интернейронов гиппокампа.

Нами проведено исследование действия НП на спонтанную активность пирамидных нейронов и интернейронов радиального слоя поля СА1 переживающих срезов гиппокампа крыс во время блокады холинергической передачи. Введение НП (5 мкМ) в перфузионный раствор вызвало относительное увеличение частоты спонтанных тормозных постсинаптических токов (ТПСТ) в пирамидных нейронах поля СА1 до $203 \pm 36\%$ ($p < 0.05$, $n=5$), а амплитуды до $149 \pm 23\%$ ($p < 0.05$, $n=5$) от контрольного уровня. Последующее добавление блокатора никотиновых $\alpha 7$ холинорецепторов methyllycaconitine (MLA) в концентрации 1 нМ привело к снижению частоты ТПСТ до $103 \pm 14\%$ и амплитуды до $113 \pm 10\%$, что значимо не отличалось от контрольных показателей. С другой стороны, аппликация НП на фоне действия MLA (1 нМ) не вызвала значимого изменения характеристик спонтанных ТПСТ в зарегистрированных пирамидных нейронах ($n=5$). Также было установлено, что введение НП (5 мкМ) в перфузионный раствор вызывало усиление частоты спонтанных разрядов тормозных интернейронов радиального слоя поля СА1 ($n=4$) в среднем до $120 \pm 3\%$ относительно контроля. Аппликация MLA (10 нМ) ослабляла данный эффект, снижая частоту разряда этих интернейронов в среднем до $89 \pm 7\%$ от контроля.

Данные результаты свидетельствуют о синергичном характере

взаимодействия НП и холинергической системы в гиппокампе. Усиление спонтанных разрядов тормозных интернейронов радиального слоя поля СА1 и сопутствующее ему увеличение амплитуды и частоты спонтанных ТПСТ в пирамидных нейронах под действием НП зависит от холинергической передачи. Поддержано грантом РФФ 16-15-00235.

Effect of Noopept on rat hippocampal CA1 pyramidal neurons and str radiatum interneurons spontaneous activity under $\alpha 7$ ACh receptors blockade

Povarov I.S.^{1*}, Kondratenko R.V.¹, Derevyagin V.I.¹, Kolbaev S.N.¹

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

* povarovigor@mail.ru

Investigation was performed on acute hippocampal slices of rat. Nootropic dipeptide Noopept (NP) administration (5 mkM) increased the frequency of spontaneous inhibitory post-synaptic currents (IPSC) to $203 \pm 36\%$ ($p < 0.05$, $n=5$) and enhanced their amplitude to $149 \pm 23\%$ ($p < 0.05$, $n=5$) relative to control. Further application of $\alpha 7$ ACh receptor blocker methyllycaconitine (MLA) in concentration of 1 nM abolished Noopept effect by decreasing frequency and amplitude of spontaneous IPSCs to control level. Accordingly, NP effect on IPSC parameters was prevented by MLA pretreatment. Also, increase of spontaneous discharge in str radiatum interneurons under NP action was detected. Action potentials frequency increased to $120 \pm 3\%$ ($n=4$) relative to control. This effect was also inhibited by MLA (10 nM) perfusion. Thus, it seems to be that some kind of synergy between NP action and hippocampal cholinergic transmission exists.

Supported by Russian Science Foundation (Grant-16-15-00235)

9. Особенности влияния различных концентраций ацетилхолина на функционирование гиппокампа (гипотетический механизм)

Силькис И.Г.^{1*}

1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* isa-silkis@mail.ru

Проведен анализ особенностей влияния ацетилхолина на функционирование гиппокампа. Он базируется на предложенных нами ранее правилах модуляции эффективности возбуждательной и тормозной синаптической передачи. Также использованы известные данные о расположении пре- и постсинаптических мускариновых и никотиновых рецепторов в разных полях гиппокампа. Согласно этим правилам, активация постсинаптических мускариновых М1/М3 и никотиновых рецепторов должна способствовать длительной потенциации возбуждательного входа и депрессии

тормозного входа к нейрону, тогда как воздействие на M2/M4 рецепторы должно способствовать длительной депрессии возбудительного входа и снижению выделения нейромедиатора. Если тормозный вход сильнее возбудительного, длительная потенциация (депрессия) возбудительного входов к интернейрону должна способствовать длительной депрессии (потенциации) возбудительного входа к пирамидной клетке-мишени. Из предложенного механизма следует, что при характерном для болезни Альцгеймера снижении в гиппокампе концентрации ацетилхолина и плотности M1, M3 и $\alpha 4\beta 2$ рецепторов, а также увеличении связывания M2 рецепторов, передача информации по трисинаптическому пути через гиппокамп не депрессируется, так что выполняются условия для формирования нейронных отображений ассоциаций “объект – место”, необходимых для кратковременного обучения, тогда как реакции пирамидных нейронов полей CA3 и CA1 на сигналы, поступающие из энторинальной коры, уменьшаются. С учетом того, что при воспоминании эпизодов активность в энторинальной коре человека сходна с активностью в префронтальной коре, мы полагаем, что ослабление реакций нейронов гиппокампа на сигналы из энторинальной коры и затрудненность вследствие этого взаимодействия хранящейся в коре семантической информации с хранящейся в гиппокампе информацией об эпизоде может лежать в основе нарушений извлечения информации из памяти при болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-10403.

Features of influence of various concentrations of acetylcholine on hippocampal functioning (a hypothetical mechanism)

Silkis I.G.^{1*}

1. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

* isa-silkis@mail.ru

Analysis of features of influence of acetylcholine on the hippocampal functioning was performed. It is based on the modulation rules for the efficacy of excitatory and inhibitory synaptic transmission we earlier proposed. The known data about location of pre- and postsynaptic muscarine and nicotinic receptors were also taken into account. According to these rules, activation of postsynaptic muscarine M1/M3 and nicotinic receptors should promote LTP of excitatory and LTD of inhibitory input to a neuron, whereas action on M2/M4 receptors should promote LTD of excitatory input and a decrease in neuromodulator release. If inhibitory input is stronger than excitatory, LTP (LTD) of excitatory input to the interneuron should promote LTD (LTP) of excitatory input to a target pyramidal cell. It follows from the proposed mechanism that a characteristic for Alzheimer's disease low concentration of acetylcholine in the hippocampus, a decrease in density of M1/M3 and $\alpha 4\beta 2$

receptors, and augmenting binding of M2 receptors must not prevent transmission of information through trisynaptic hippocampal pathway, so that the conditions are fulfilled for the formation of neuronal representations of "object-place" associations which are necessary for short-term learning. At the same conditions, responses of pyramidal neurons in the CA3 and CA1 areas to signals from the entorhinal cortex must decrease. Given that during recall of episodes, activity in the entorhinal cortex is similar to that in the prefrontal cortex we assume that the weakening of the reactions of the hippocampal neurons to signals from the entorhinal cortex and subsequent hindering in the interactions between the semantic information, stored in the cortex, with the information of an episode stored in the hippocampus can underlie disturbances of recall of information in Alzheimer's disease.

This work is supported by Russian Scientific Foundation, grant № 16-15-10403.

10. Роль глюкозы в энергетическом метаболизме во время гамма осцилляций

Вазетдинова А.А.^{1*}, Рахматуллина Ф.Ф.¹, Розов А.В.^{1,2}

1. *Институт фундаментальной медицины и биологии, OpenLab Нейробиология, К(П)ФУ;*

2. *Кафедра физиологии и патофизиологии, Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия;*

* alina-vazetdinov@mail.ru

Быстрые колебания в диапазоне гамма-частот обеспечивают фундаментальный механизм комплексной обработки информации в нейрональной сети гиппокампа и неокортекса млекопитающих. Гамма-колебания связаны с более высокими функциями мозга, такими как сенсорное восприятие, двигательная активность и формирование памяти. Осцилляции возникают за счёт определенных синаптических взаимодействий между возбуждающими клетками и тормозными ГАМКергическими интернейронами, которые требуют высоких затрат энергии. Основным источником энергии является глюкоза. Однако исследования начала 1990-х годов поставили под сомнение идею о том, что энергетические потребности нервных клеток удовлетворяются исключительно глюкозой. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что в условиях дефицита энергии глюкоза может заменяться лактатом и быть альтернативным источником энергии в мозге. Однако недавние эксперименты показали, что лактат в концентрации 10 мМ вызывает угнетение гамма осцилляций в гиппокампе и в последствии приводит к возникновению эпилепсии. В экспериментах использовались срезы головного мозга крыс разных возрастов (P14-P25). Path-clamp регистрация ионных токов проводилась от синаптически связанных нейронов (быстрospайкующая клетка-пирамидная клетка) CA3 области гиппокампа. Апликация лактата в концентрации 10 мМ приводила к достоверному снижению амплитуды вызванных тормозных постсинаптических токов к 15 минуте эксперимента по сравнению с

контрольными значениями ($0.35 \pm 0.12, n=5, p < 0.001$). Таким образом, полученные данные показывают, что замещение глюкозы лактатом приводит к серьёзному снижению перисоматического торможения, обеспечиваемого быстроспайкующими клетками и как результат – возникновению эпилептической активности. Можно сделать заключение о том, что глюкоза является наиболее подходящим субстратом для поддержания ритмической и синаптической активности гиппокампальной активности.

Работа выполнена в рамках Программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета.

The role of glucose in energy metabolism during gamma oscillations

Vazetdinova A.A.^{1*}, Rakhmatullina F.F.¹, Rozov A.V.^{1,2}

1. *Institute of Fundamental Medicine and Biology, OpenLab Neurobiology, KFU;*

2. *Department of Physiology and Pathophysiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany;*

* alina-vazetdinov@mail.ru

Rapid fluctuations in the gamma-frequency range provide a fundamental mechanism for complex information processing in the neural network of the hippocampus and the neocortex of mammals. Gamma-oscillations are associated with higher brain functions, such as sensory perception, motor activity and memory formation. Oscillations arise as a result of synaptic interactions between the excitatory cells and inhibitory GABAergic interneurons, which require high energy costs. The main source of energy is glucose. However, studies of the early 1990s questioned the idea that the energy needs of neurons are satisfied exclusively by glucose. In vivo and in vitro studies have shown that in conditions of energy deficiency, glucose can be replaced by lactate as an alternative source of energy in the brain. However, recent experiments have shown that lactate at a concentration of 10 mM causes suppression of gamma oscillations in the hippocampus and subsequently leads to epilepsy. Experiments were done on rat hippocampal brain slices (P14-P25). Postsynaptic inhibitory responses were evoked in CA3 pyramidal cell in response to suprathreshold stimulation of synaptically connected Fast-Spiking interneuron. Inhibitory postsynaptic currents (IPSPs) were recorded in current clamp mode. Substitution of glucose (10 mM) by lactate at a concentration of 10 mM led to a significant decrease in the amplitude of IPSCs by the 15 minute of the experiment compared to the control values ($0.35 \pm 0.12, n = 5, p < 0.001$). Thus, the obtained data show that the replacement of glucose by lactate leads to a serious decrease in the perisomatic inhibition provided by Fast-Spiking cells and, as a result, the appearance of epileptic activity. It can be concluded that glucose is the most suitable substrate for maintaining the rhythmic and synaptic activity of the hippocampal network.

11. Формирование функциональных связей в нейрональной культуре под влиянием хронической электрической стимуляции

Пигарева Я.И.^{1*}, Гладков А.А.², Колпаков В.Н.¹, Антипова О.О.¹, Мухина И.В.², Казанцев В.Б.¹, Пимашкин А.С.¹

1. *Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского;*

2. *Приволжский исследовательский медицинский университет;*

* pigareva@neuro.nnov.com

Развитие нейронных сетей в мозге происходит под влиянием сенсорных сигналов внешнего мира, вызывающих эффекты синаптической пластичности, формирование архитектуры связей между нейронами и паттернов функциональной активности. Культуры диссоциированных нейрональных клеток являются удобной моделью для исследования нервной системы на молекулярно-клеточном и сетевом уровнях. Наблюдаемая в нейронных сетях *in vitro* биоэлектрическая активность отличается от нормальной физиологической активности в живом мозге, одной из причин этого может быть отсутствие постоянных афферентных сигналов. Поэтому целью работы было исследование влияния постоянной электрической стимуляции, симулирующей сенсорные входы, на развитие функциональной активности нейронной сети в условиях длительного культивирования первичных нейронов гиппокампа на микроэлектродной матрице.

Стимуляция осуществлялась с 2 по 25 день развития культуры с помощью специально разработанного устройства, размещенного в инкубаторе. Протокол стимуляции был основан на особенностях ритмической активности в гиппокампе живого мозга (тета ритм и гамма ритм) с учетом параметров ранее разработанных протоколов стимуляции нейрональных культур, вызывающих изменения функциональных связей в культурах клеток. Стимуляция состояла из последовательности повторяющихся серий бифазных импульсов (5 импульсов с амплитудой 800 мВ с интервалом 20 мс и интервалом между сериями 120 мс).

Хроническая стимуляция увеличивала частоту импульсов в культуре по сравнению с контролем на 15 и 20 дни развития и увеличивала частоту пачек импульсов на протяжении всего развития нейрональной культуры. Мы предполагаем, что стимуляция афферентации может вызвать долговременные эффекты гомеостатической и синаптической пластичности, что вызывает изменения характеристик биоэлектрической активности. Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации (МК-6795.2018.4).

Functional connectivity development in the cultured neural networks in conditions of chronic electrical stimulation

Pigareva Y.I.^{1*}, Gladkov A.A.², Kolpakov V.N.¹, Antipova O.O.¹, Mukhina I.V.², Kazantsev V.B.¹, Pimashkin A.S.¹

1. *Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod;*

2. *Research Medical University of Volga region;*

* pigareva@neuro.nnov.com

Functional development of neural networks in the brain is modulated by persistent sensory inputs, which induce synaptic plasticity. The cultures of dissociated neuronal cells are widely used in study of the nervous system at the molecular, cellular and network levels. A bioelectrical activity of the neural networks in vitro is significantly different from normal physiological activity in the living brain. It can be explained by lack of afferent sensory signals. We study an effects of chronic electrical stimulation on the functional activity of the neural networks cultured in microelectrode arrays during first three week of the development. The cultures of primary hippocampal cells was stimulated from the 2nd to the 25th day in vitro (DIV). We used a custom device that allowed to stimulate the neuronal cultures inside the incubator. The stimulation protocol corresponded to the rhythmic activity in the hippocampus and also were based on the stimulation protocols that induced changes in functional connections of the neuronal cultures. The stimulation consisted of series of bipolar pulse trains (5 pulses with 20 ms interval and an 120 ms interval between train).

Chronic stimulation increased the spiking and bursting frequency during the development of culture. We suggest that such functional changes were caused by chronic stimulation and might be associated with homeostatic and synaptic plasticity effects. This research was supported by the grant of the President of the Russian Federation (MK-6795.2018.4).

Декларативная память и поведение Declarative memory and behavior

12. Влияние повышенных доз гомоцистеина в пре- и постнатальный период на пространственную память и процесс обучения крыс

Яковлева О.В.^{1*}, Аксенова Л.Ю.¹, Зиганшина А.Р.¹, Ситдикова Г.Ф.¹

1. Казанский Федеральный Университет, Казань, Россия;

* a-olay@yandex.ru

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) – заболевание, связанное с повышением уровня гомоцистеина в крови, причиной которого являются как генетические дефекты ферментов метаболизма метионина, так и образ жизни. Повышение уровня гомоцистеина коррелирует с развитием когнитивных дисфункций при старении, развитии болезни Альцгеймера, Паркинсона и амиотрофического бокового склероза. ГГЦ во время беременности приводит к плацентарной недостаточности, патологиям развития плода и сопровождается нарушениями развития потомства.

В настоящем исследовании с помощью тестов: водный лабиринт Морриса (ВЛМ, Р21) и условный рефлекс активного избегания (УРАИ, Р100) анализировали пространственную память и обучение крыс, подверженных влиянию высоких доз гомоцистеина во время внутриутробного развития и в период молочного вскармливания.

Было сформировано 2 группы крыс: контрольная группа – крысы, рожденные от самок, находящиеся на стандартном рационе питания (n=30); ГГЦ группа - крысы, рожденные от самок, получавших питание с повышенным содержанием метионина (7.7 г/кг в сут., n= 30).

Результаты ВЛМ показали, что в ходе обучения уже к третьему предъявлению стимула у крысят обеих групп латентное время поиска платформы достоверно снижалось, процент обучаемости в обеих группах составил 90%. В ходе проверки запоминания выявили, что в контрольной группе через 24 ч 78% обучившихся крысят помнят расположение платформы, в то время как в ГГЦ группе лишь 44%.

В тесте УРАИ было показано, что после обучения рефлекс был сформирован у 100% животных. Через 72 часа рефлекс сохранился у 74% животных контрольной группы и только у 56% животных ГГЦ группы. Через 7 суток показатели контрольной группы были также выше (60%), чем у ГГЦ группы (34%).

Таким образом, можно сделать вывод, что высокие дозы гомоцистеина не затрагивают процесс научения животных, но негативно влияют на процессы хранения и воспроизведения полученной в процессе обучения информации.

Поддержано фондом РФ №- 14-1500618.

The effect of increased doses of homocysteine in the pre- and postnatal period on spatial memory and the learning process of rats

Yakovleva O.V.^{1*}, Aksenova L.Yu.¹, Ziganshina A.R.¹, Sitdikova G.F.¹

1. Kazan Federal University, Kazan, Russia;

* a-olay@yandex.ru

Hyperhomocysteinemia (HHcy) is a disease associated with an increase level of homocysteine in the blood, which is caused both by genetic defects in metabolic enzymes of methionine and by way of life. An increase in homocysteine levels correlates with the development of cognitive dysfunctions in aging, the development of Alzheimer's, Parkinson's and amyotrophic lateral sclerosis. HHcy during pregnancy leads to placental insufficiency, pathologies of fetal development and is accompanied by impaired development of offspring.

In the present study, using the tests: the Morris water maze (MWM, P21) and the conditioned reflex of active avoidance (CRAA, P100) analyzed the spatial memory and training of rats exposed to high doses of homocysteine during fetal development and during the period of milk feeding.

Two groups of rats were formed: a control group - rats born from females on a standard diet (n=30); Hcy group - rats born from females fed with increased content of methionine (7.7 g/kg per day, n=30).

The results of the MWM showed that during the training, the latency of the search for the platform decreased significantly during the third stimulus presentation in both groups, the percentage of learning in both groups was 90%. During the check of memorization revealed that in the control group after 24 hours 78% of the trained rats remember the location of the platform, while in the Hcy group only 44%.

In the CRAA test it was shown that after training the reflex was formed in 100% of the animals. After 72 hours, the reflex was preserved in 74% of the animals in the control group and only in 56% of the animals of the Hcy group. After 7 days, the control group values were also higher (60%) than for the Hcy group (34%).

Thus, it can be concluded that high doses of homocysteine do not affect the learning process of animals, but negatively affect the processes of storage and reproduction of information obtained during the training process.

Supported by the FRN № 14-1500618.

13. Гиппокамп как системный энергизатор мотивационного состояния

Никольская К.А.^{1*}, Толченникова В.В.¹

1. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия;

* nikolskaya.kira@yandex.ru

Накопленные к настоящему времени факты, полученные в экспериментах по удалению гиппокампа (НРС) в различных ситуациях, указывают на то, что его участие в процессах обучения и процессах памяти не столь очевидно.

Использование сложной поведенческой модели показало, что удаление дорсального НРС как у крыс Вистар, так и мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) не влияло ни на способность к фиксации информации, ни на сохранение ранее сформированного памятного следа, ни на пространственную ориентацию, ни на когнитивные возможности животных – формировать сложные цепные рефлексy, осуществлять переделки, дифференцировки и угашение. Наиболее значимые изменения были обусловлены перестройками в рисунке возбuditельно-тормозных отношений, характер которых зависел от индивидуальных особенностей этих процессов. Эти изменения сказались на мотивационной активности, спровоцировали психоэмоциональную уплощенность и привели к усилению инерционных свойств ВНД, обусловив серьезные трудности при воспроизведении памятного следа. Оперированным животным требовались дополнительные «мотивационно-энергетические» усилия, чтобы памятный след не только извлекался, но и удерживался длительное время в оперативном режиме. Неспособность НРС-животных своевременно прерывать текущее возбуждение и переходить на более высокий в когнитивном и «энергетическом» отношении уровень функционирования, свидетельствовали о снижении функциональной лабильности очагов возбуждения, обеспечивающих реализацию познавательного процесса.

Высказывается представление, что НРС включен в систему, ответственную за оперативную организацию доминанты и условия ее функционирования. Нарушение нервно-гормональной сопряженности, вызванной гиппокампэктомией, увеличивает «затраты» на активацию и удержание памятного следа в оперативном режиме. В случае оценки памяти по количеству затраченных проб этот феномен многими исследователями может восприниматься как серьезное ухудшение памяти.

Hippocampus as a system power energiser of motivational state

Nikolskaya K.A.^{1*}, Tolchennikova V.V.¹

1. Moscow State University, Moscow, Russia;

* nikolskaya.kira@yandex.ru

The facts accumulated to date, obtained in experiments on the removal of hippocampus (HPC) in various situations, indicate that its participation in learning processes and memory processes is not so obvious.

The use of a complex behavioral model showed that removal of dorsal HPC in both Wistar rats and F1 mice (C57BL/6 × DBA/2) did not affect either the ability to fix information, nor to preserve a previously formed memorable trace, nor to spatial orientation, nor on cognitive possibilities of animals – to form complex chain reflexes, to carry out alterations, differentiation and extinction. The most significant changes were due to changes in the pattern of excitatory-inhibitory relations, the nature of which depended on the individual characteristics of these processes. These changes affected motivational activity, provoked psycho-emotional flatness and led to an increase in the inertial properties of cognitive activity, causing serious difficulties in the reproduction of the memorable trace. Additional "motivation-energy" efforts were required for the operated animals, so that the memorable trace not only was extracted, but also kept for a long time in the operative memory. The inability of the HPC to interrupt current excitation in a timely manner and to move to a higher level of functioning in the cognitive and "energy" level, indicated a decrease in the functional lability of the excitation foci, which ensure the realization of the cognitive process.

It is suggested that HPC included in system responsible for the operative organization of the dominant and the conditions for its functioning. Lesion of the hippocampus provoked neuroendocrine disintegration, increasing the "costs" for activation and retention of a memory trace in the operative mode. In the case of estimating of memory by the number of trials needed for learning, this phenomenon can be perceived by many researchers as a serious memory impairment.

14. Исследование влияния лактобактерий на когнитивные функции мышей при нарушении микрофлоры кишечника

Арсланова А.Н.^{1*}, Рудич М.П.¹, Новоселова В.А.¹, Александровна А.Ю.¹,
Яруллина Д.Р.¹, Яковлева О.В.¹

1. Казанский Федеральный Университет, Казань, Россия;

* alice1998@yandex.ru

Кишечная микробиота – это сообщество микроорганизмов, которые помогают поддерживать метаболическое равновесие в организме. В моделях животных показана необходимость кишечной микробиоты для множества физиологических процессов.

Целью данной работы было исследование влияния изменённой кишечной микробиоты и использования пробиотиков на процессы обучения и памяти мышей.

Объект исследования 3 группы животных: 1) контрольная группа - мыши (n=10); 2) группа мышей, получавших инъекции антибиотиков (АБ, n=10); 3) группа мышей, получавших инъекции антибиотиков с добавлением в питьевую воду лактобацилл (4*10⁶ кл/доза, АБ+ЛБ, n=10). Для оценки когнитивной функции животных использовали Т-образный лабиринт и тест на распознавание нового объекта (НО).

Тест Т-образный лабиринт позволяет исследовать пространственную память грызунов, лежащую в основе поведения при «смене» рукавов. Каждая попытка оценивалась в баллах, и по сумме баллов 3-х попыток вычислялся процент запоминания. В контрольной группе средний процент запоминания составил 66±8%, тогда как после инъекций антибиотиков - 49±5% (p≤0.05). Применение лактобацилл (группа АБ+ЛБ) нивелировало снижение показателя группы АБ и составило 66±5%, что не отличалось от контрольных значений.

В тесте на распознавание НО оценивалось отношение времени, которое животное тратит на исследование НО, к времени исследования старого объекта. В контрольной и АБ+ЛБ группах время, потраченное на исследование НО, было выше, чем на исследование старого, тогда как в группе АБ время обнюхивания обоих объектов не отличалось.

Таким образом, использование антибиотиков приводило к нарушению обучения и памяти по сравнению с контрольными животными, что может быть связано дефицитом фактора BDNF и снижением экспрессии рецепторов нейропептида Y, вовлеченных в когнитивные функции. При этом использование лактобацилл нивелировало наблюдаемые изменения, что свидетельствует о важной роли нормальной микробиоты в процессах обучения и памяти.

The study of the influence of lactobacilli on the cognitive functions of mice in the microflora of the intestine

Arslanova A.N.^{1*}, Rudich M.P.¹, Novoselova V.A.¹, Alexandrova A.Yu.¹, Yarullina D.R.¹, Yakovleva O.V.¹

1. Kazan Federal University, Kazan, Russia;

* alice1998@yandex.ru

Intestinal microbiota is a community of microorganisms that help maintain metabolic balance in the body. In animal models, the need for an intestinal microbiota for a variety of physiological processes is shown.

The aim of our work was to study the effect of altered intestinal microbiota and the use of probiotics on the learning and memory processes of mice.

To assess the cognitive function of animals, a T-maze and a test for recognizing a new object were used.

In the control group in test T-maze, the mean percent of memorization was 66 ±

8%, whereas after antibiotic injections only $49 \pm 5\%$ ($p \leq 0.05$). The use of lactobacilli) leveled the decrease in the index of the AB group and was $66 \pm 5\%$, which did not differ from the control values.

In the test for recognizing the new object, the ratio of time that the animal spends on researching the new object, to the time of examining the old object was estimated. In the control and AB + LB groups, the time spent on the ND study was higher than that for the old one, whereas in the AB group, the sniffing time of both objects did not differ.

Thus, the use of antibiotics led to disruption in learning and memory compared to control animals, which may be due to a deficiency of the BDNF factor and a decrease in the expression of neuropeptide Y receptors involved in cognitive functions. The use of lactobacilli neutralized the observed changes, which indicates the important role of normal microbiota in learning and memory processes.

15. Нарушение поведенческих и электрофизиологических параметров при исследовании эпизодической памяти у животных с моделью височной эпилепсии.

Шевкова Л.В.^{1*}

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

* luda4everandever@gmail.com

Эпизодическая память — система памяти, содержащая событийную автобиографическую информацию в полимодальной форме, где имеют значение контекстуальные свойства (место и время). Дефицит данного вида памяти является общим когнитивным расстройством в височной эпилепсии (ВЭ).

Исследования проводились на контрольных животных (N=10) и на крысах с каиновой моделью ВЭ (N=7). Были проведены эксперименты по регистрации локальных полевых потенциалов гиппокампа, префронтальной коры, энторинальной коры и медиальной септальной области у крыс при поведенческом тестировании («открытое поле» и модифицированный тест распознавания новых объектов).

В тесте «открытое поле», животные с моделью ВЭ продемонстрировали более высокий уровень беспокойства и сниженное исследовательское поведение. Была обнаружена корреляция между поведенческими и электрофизиологическими параметрами, так мощность тета- и гамма-осцилляций в центре открытого поля у животных с ВЭ была выше, чем на периферии. Полевая активность здоровых животных в центре поля и у стенок не отличалась. Также у эпилептизированных животных наблюдалось увеличение уровня абнормальной активности, и высокочастотных осцилляций во всех зарегистрированных структурах, свидетельствующее о развитии гипервозбудимости.

В тесте эпизодической памяти все животные проявляли больший интерес к

перемещаемым объектам, и достоверно различали объекты, предъявленные в более ранний период. Однако уровень дискриминации предъявленных объектов был ниже у животных с моделью ВЭ, по сравнению с контролем, по-видимому, за счет нарушения исследовательского поведения и более высокого уровня беспокойства. Анализ ЭЭГ выявил высокую степень корреляции между исследовательским поведением и пространственно-временным паттерном тета- и гамма- осцилляций в гиппокампе, и связанных с ним структурах. Одновременная регистрация и анализ электрофизиологических и поведенческих параметров у экспериментальных животных может стать мощным инструментом для выявления нейропатологии.

Impairment of episodic-like memory in experimental models of temporal lobe epilepsy.

Shevkova L.V.^{1*}

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;

* luda4everandever@gmail.com

Episodic memory is the memory of autobiographical events (“what, when, where”). Episodic memory deficit is a common cognitive disorder in temporal lobe epilepsy (TLE).

The experiments were carried out on control rats (N =10) and on animals with the kainic model of TLE (N =7). Local field potentials (LFPs) of the hippocampus, prefrontal cortex, entorhinal cortex and medial septal region were recorded in rats during behavioral testing ("open field" test and a modified test of recognition of novel objects).

In the "open field" test, animals with the TLE model demonstrated a higher level of anxiety and reduced exploratory behavior, the frequency of runs, entries to the central sector, the speed of movement and the distance moved were lower compared to the control. It was found a correlation between behavioral and electrophysiological parameters. The power of theta and gamma oscillations at the center of the open field in TLE animals was higher than at the periphery. The field activity of healthy animals in the center of the field and at the walls did not differ. TLE animals showed an increase in the level of abnormal activity, and high-frequency oscillations in all registered structures, indicating the development of hyperexcitability.

In the episodic memory test all animals showed greater interest in moved objects and reliably distinguished objects presented 2 hours prior to testing, compared to the recently presented ones. However, the level of discrimination of the presented objects was significantly lower in TLE animals than in control, apparently due to an alteration of exploratory behavior and a higher level of anxiety. LFP analysis revealed a high degree of correlation between exploratory behavior and the spatio-temporal pattern of theta and gamma oscillations in the hippocampus and related structures. Simultaneous registration and analysis of electrophysiological and behavioral parameters in animals can be a powerful tool for detecting neuropathology.

16. Отставленный следовой условный рефлекс: условия формирования и нейрональные субстраты в мозге у мышей

Саидов Х.М.^{1*}, Тиунова А.А.², Ивашкина О.И.^{1,3}, Торопова К.А.^{1,3}, Воробьева Н.С.^{1,2}, Анохин К.В.^{1,3,2}

1. *Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, Россия;*

2. *Институт нормальной физиологии им П. К. Анохина РАН, Москва, Россия;*

3. *МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;*

* khalid.saidov@gmail.com

Последние исследования показали, что общие нейроны гиппокампа связывают в поведении у мышей два эпизода памяти о различных обстановках, если они разделены несколькими часами. Целью нашей работы было исследование условий и клеточного механизма ассоциации в поведении у мышей двух отставленных на разные интервалы времени внешних воздействий. Данная форма ассоциативной памяти была названа нами отставленным следовым условным рефлексом. Предполагаемым клеточным механизмом такой ассоциации является попадание безусловного раздражителя на нейроны, активировавшиеся от давно действовавшего и не присутствовавшего во время безусловного раздражения нейтрального стимула. Мыши разных групп обследовали новую обстановку А и через 5, 30 мин., 2, 5 ч., 1, 3, 7, 30, 120 дн. обследовали обстановку В, в которой получали электрокожное раздражение лап. При отставлении двух этапов обучения в интервале от 5 ч. до 30 дн. мыши боялись не только обстановки, в которой наносилось ЭКР, но и нейтральной обстановки. Далее мы исследовали перекрытие популяций активных нейронов в различных областях гиппокампа и миндалины с помощью метода флуоресцентной *in situ* гибридизации после тестирования мышей, обученных в двух обстановках с промежутками 5 мин. и 24 ч. Перекрытие популяций активных нейронов в областях гиппокампа СА1, СА3, зубчатой извилине, а также в латеральном и базолатеральном ядрах миндалины во время теста было выше при отставлении двух этапов обучения на 24 ч., чем при отставлении на 5 мин. Наши данные демонстрируют, что отставленный следовой условный рефлекс формируется при определенных условиях, если два этапа обучения отставлены на среднесрочные и долгосрочные, но не короткие и очень длительный интервалы. Мы считаем, что клеточным механизмом такой ассоциации является перекрытие популяций нейронов, активных на двух этапах обучения за счет извлечения мозговой репрезентации памяти о первом этапе во время второго через экспериментальные процедуры.

Работа поддержана грантом РФФИ No 16-04-01545 А

17. Реализация целенаправленного эмоционально мотивированного поведения и эмоционально насыщенная когнитивная карта мозга, зеркальные нейроны, имитационная мотивация

Базян А.С.^{1*}

1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* bazyan@mail.ru

Описывается иерархические сети мозга. Сигнал проходит через дорсальный стриатум, ядра паллидума, черную субстанцию и делится на три части. Первая часть активирует таламокортикальные сети и возвращает сигнал в неокортекс. Вторая часть формирует моторный выход из базальных ганглиев. Третья часть, через глобальный ДА сигнал активирует мезолимбическую ДА систему и формирует эмоционально - мотивационное состояние. Но целенаправленное поведение невозможно без ориентации в окружающей среде. Эта функция выполняет гиппокампа, в которой локализованы клетки места, клетки времени, клетки поворота головы (мониторинга), навигационные нейроны. Гиппокамп, неокортекс базальные ганглии организуют эмоционально насыщенную когнитивную карту мозга и контролируют целенаправленное поведение. Эмоционально насыщенная когнитивная карта мозга является внутренним источником наших знаний и опыта. Предполагается, что зеркальные нейроны связаны с мотивацией подражания "я тоже хочу" и обучением с учителем. Как дети обучаются говорить? Сначала имитируют звуки, затем слова, затем стереотипно повторяемые предложения. Смысл возникает когда интегрируются процессы левого и правого полушария. Левое полушарие это речь. Правое полушарие это образ. Слово и образ интегрируются, образ может воспроизводить слово, слово может воспроизводить образ. К звуковой и зрительной системе подключается и интегрируется сенсомоторная система. Таким образом, формируется вербальное и образное мышление. Мысль относится к образному мышлению, она очень короткая и быстрая. Мысль пронзает тебя как стрела, а потом долгое время ты придумываешь слова, чтобы облечь мысль в вербальную форму, чтобы тебя поняли.

Работа профинансирована программами РАН и грантом РФФИ № 17-29-01005-офи_м.

Realization of goal-directed emotionally motivated behavior, emotionally saturated cognitive map of the brain, mirror neurons, motivation for imitation

Bazyan A.S.^{1*}

1. Institute of higher nervous activity and neurophysiology of RAS, Moscow, Russia;

* bazyan@mail.ru

Hierarchical networks of the brain are described. The signal passes through the dorsal striatum, nucleus of pallidum, substantia nigra and is divided into three parts. The first part activates thalamocortical networks and returns the signal to neocortex. The second part forms the motor output from basal ganglia. The third part, through the global DA signal, activates the mesolimbic DA system and forms an emotional and motivation state. But goal-directed behavior is impossible without orientation in the environment. This function performs the hippocampus, in which place cells, time cells, head rotation cells (monitoring), navigation neuron are located. The hippocampus, neocortex, basal ganglia, organizes an emotionally saturated cognitive map of brain and controls goal-directed behavior. Emotionally saturated cognitive map of brain is the internal source of our knowledge and experience. It is assumed that mirror neurons are associated with the motivation for imitation "I also want" and training with the teacher. How do the children learn to speak? First, imitate sounds, then words, then stereotyped repetitive sentences. The meaning arises when the processes of the left and right hemispheres are integrated. The left hemisphere is speech. The right hemisphere is an image. The word and image are integrated, the image can reproduce the word, the word can reproduce the image. To the sound and visual system, the sensorimotor system is connected and integrated. Thus, verbal and imaginative thinking is formed. Thought refers to figurative thinking, it is very short and fast. Thought pierces you like an arrow, and then for a long time you come up with words to put ideas in verbal form, so that you understand.

The study was financed by the RAS programs and the RFBR grant No 17-29-01005.

Молекулярные и клеточные механизмы синаптической пластичности и памяти

Molecular and cellular mechanisms of synaptic plasticity and memory

18. Роль ТФР-бета в когнитивной деятельности

Архипов В.И.^{1,2*}, Першина Е.В.^{1,2}, Савина Т.А.^{1,2}, Левин С.Г.^{1,2}

1. *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;*

2. *Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Россия;*

* viarkhipov@rambler.ru

Многофункциональный цитокин трансформирующий фактор роста бета (ТФР-бета) является регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, подвижности, апоптоза. Для выяснения роли этого цитокина в регуляции когнитивных процессов обучали крыс Вистар гиппокамп-зависимому навыку с пищевым подкреплением и проводили тест на его воспроизведение после введения ТФР-бета в желудочек мозга. Результаты показали, что экзогенное введение цитокина не повлияло на воспроизведение навыка, а также на скополаминовую амнезию. В экспериментах с выработкой у крыс реакции пассивного избегания мы также не обнаружили влияния ТФР-бета. Можно полагать, что экзогенное повышение уровня ТФР-бета в нормальном мозге не влияет на когнитивные способности. В противоположность этому, дефицит ТФР-бета, как оказалось, может привести к значительным изменениям. Реакция пассивного избегания у крыс была нарушена, если она формировалась при действии SB431542 – селективного антагониста рецепторов ТФР-бета. Участие цитокина в процессах обучения и памяти было подтверждено в последующих экспериментах, в которых методом иммуноферментного анализа проводили оценку содержания ТФР-бета в неокортексе и гиппокампе животных при выработке гиппокамп-зависимого навыка с пищевым подкреплением. Полученные результаты показали, что в префронтальной коре уровень ТФР-бета повысился при первом сеансе обучения, и в дальнейшем оставался повышенным, возвращаясь к норме через трое суток после обучения. В левом гиппокампе уровень цитокина снижался после первого дня выработки пищедобывательной реакции и оставался пониженным при дальнейшем обучении и через три дня после обучения. В правом гиппокампе при тенденции к снижению, достоверных изменений в содержании ТФР-бета выявлено не было. Различие в содержании цитокина в правом и левом гиппокампе при обучении животных может свидетельствовать о функциональной асимметрии гиппокампа при взаимодействии с иммунной системой.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10356)

The role of TGF-beta in cognitive activity

Arkhipov V.I.^{1,2*}, Pershina E.V.^{1,2}, Savina T.A.^{1,2}, Levin S.G.^{1,2}

1. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

2. *Pushchino State Institute of Natural Sciences, Pushchino, Russia;*

* viarkhipov@rambler.ru

Multifunctional cytokine transforming growth factor beta (TGF-beta) is a regulator of cell proliferation, differentiation, motility, and apoptosis. To clarify role of this cytokine in the regulation of cognitive processes, Wistar rats were trained with hippocampus-dependent task, and then retrieval was tested after administration of TGF-beta to the ventricle of the brain. The results showed that the exogenous cytokine did not influence on the retrieval of the task, as well as on amnesia caused by scopolamine. In experiments with the use of passive avoidance in rats, we did not find the effect of TGF-beta also. It can be assumed that the exogenous increase of TGF-beta level in the normal brain does not affect cognitive abilities. In contrast, decrease of TGF-beta level can lead to significant alteration in cognitive processes. Passive avoidance task was disrupted in rats, if it was formed under the influence of SB431542, a selective TGF-beta receptor antagonist. The participation of cytokine in learning and memory processes was confirmed in subsequent experiments in which ELISA was used to evaluate TGF-beta content in the neocortex and the hippocampus of animals during learning of hippocampus-dependent task with food reinforcement. The obtained results showed that in the prefrontal cortex TGF-beta content increased during the first training session, and later remained elevated, returning to the normal level three days after training. In the left hippocampus, the cytokine level decreased after the first day of learning, remained lowered with further training, and three days after the learning. In the right hippocampus with a tendency to decrease, there were no significant changes in the content of TGF-beta. The difference in TGF-beta content in the right and left hippocampus during the learning may indicate a functional asymmetry of the hippocampus.

This study was funded by a grant of the Russian Science Foundation (project No. 16-15-10356).

19. P53(acetyl-Lys379)-иммунореактивность в гиппокампе крыс

Лисачев П.Д.^{1*}

1. *Институт вычислительных технологий СО РАН, Новосибирск, Россия;*

* lisachev@ngs.ru

Транскрипционный фактор p53 известен в основном как ключевой регулятор апоптоза, однако его функции гораздо более обширны, и в некоторых

случаях он повышает жизнеспособность клеток в условиях стресса. Индукция долговременной потенциации синаптической передачи (ДВП) в поле СА1 срезов гиппокампа крыс сопровождается увеличением транскрипционной активности p53. Одновременно с увеличением связывания p53 с ДНК происходит уменьшение количества суммарного уровня белка p53. Ацетилирование p53 играет важную роль в его стабилизации и активации. Чтобы изучить возможность использования антител, специфичных к ацетилированному p53, для оценки его активности в гиппокампе, мы исследовали p53(acetyl-Lys379)-иммунореактивность в гиппокампе, фиксированном непосредственно после декапитации животного, и в поперечных срезах гиппокампа толщиной 400 мкм, которые инкубировались в физиологическом растворе в течение 4-х часов. В половине инкубированных срезов проводили индукцию ДВП в поле СА1 с помощью тетанизации коллатералей Шаффера за 20 мин до окончания инкубации. В свежefиксированном гиппокампе p53(acetyl-Lys379)-иммунореактивность была наиболее выражена в гранулярных клетках зубчатой извилины и пирамидных клетках СА1. Она также присутствовала в некоторых пирамидных клетках СА4 и вентральной части СА3. Кроме того, p53(acetyl-Lys379)-иммунореактивность выявлялась в многочисленных клетках за пределами основных нейронных слоев, в том числе в S100B-положительных глиальных клетках. После инкубации срезов p53(acetyl-Lys379)-иммунореактивность значительно снижалась во всех основных нейронных слоях, за исключением пирамидных клеток поля СА1, расположенных в глубине среза (более 60 мкм от поверхности). Отличия между тетанизированными и контрольными срезами не выявлены. Работа поддержана базовым проектом фундаментальных исследований РАН (IV.35.2.6).

P53(acetyl-Lys379)-immunoreactivity in the rat hippocampus

Lisachev P.D.^{1*}

1. Institute of Computational Technologies SB RAS, Novosibirsk, Russia;

* lisachev@ngs.ru

Transcription factor p53 is known mostly as a key factor of apoptosis, but its function is really much broader and sometimes prosurvival. In the area CA1 of rat hippocampal slices, the increase in p53 transcriptional activity is observed after the induction of long-term potentiation of synaptic transmission (LTP). Simultaneously with the increase in p53 DNA binding, the p53 total protein level decreases. Acetylation of p53 is important for its stabilization and activation. To estimate the possibility to use antibodies specific to acetylated p53 for the assessment of its activity in the hippocampus, we studied p53(acetyl-Lys379)-immunoreactivity) in the hippocampus, which was fixed immediately after decapitation of animal, and in transverse hippocampal slices (of 400 μ m thickness), which were incubated in saline during 4 h. In a half of the incubated slices, LTP was induced by tetanization of

Shaffer collaterals in the area CA1 20 min before the termination of incubation. In the freshly fixed hippocampus, p53(acetyl-Lys379)-immunoreactivity was most prominent in granular cells of dentate gyrus and pyramidal cells of the CA1. It also was present in some pyramidal cells in the CA4 and in the ventral part of CA3. In addition, p53(acetyl-Lys379)-immunoreactivity was observed outside the principal neuronal layers in numerous cells including S100B-positive glial cells. After the incubation of slices, p53(acetyl-Lys379)-immunoreactivity was significantly reduced in all principal neuronal layers, with exception of the CA1 pyramidal cells, which were located deeply inside a slice (more than 60 μm from a surface). Differences between tetanized and control slices, if present, were not obvious under these conditions. This work was supported by basic project of fundamental research of RAS (IV.35.2.6).

20. Агонист сигма-1 рецепторов PRE-084 усиливает длительную депрессию, индуцированную S-DHPG, в поле CA1 переживающих срезов гиппокампа крысы.

Рогозин П.Д.^{1,2*}, Попова О.В.¹, Солнцева Е.И.¹

1. Научный центр неврологии, Москва, Россия;

2. МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия;

* parogozin@yandex.ru

Сигма-1 рецепторы, ранее считавшиеся подклассом опиоидных рецепторов, обладают широким спектром действия и связывают с разной степенью аффинности большое число лигандов. Эти рецепторы считаются одной из перспективных мишеней для терапии многих заболеваний нервной системы. В данной работе мы изучали влияние избирательного агониста сигма-1 рецепторов PRE-084 на вызванную агонистом 1-й группы метаботропных глутаматных рецепторов S-DHPG длительную синаптическую депрессию (LTD), одну из фундаментальных и активно изучаемых форм пластичности в мозге. Внеклеточно регистрировали популяционные спайки от пирамид поля CA1 при стимуляции коллатералей Шаффера. Короткая (10 минут) аппликация в перфузирующий раствор 50 мкМ S-DHPG вызывала длительное снижение амплитуды ответа, которое составляло $60 \pm 14,7\%$ от базовых значений ответа на 30-ой минуте отмыва препарата. При предварительной аппликации 10-25 мкМ PRE-084 (10 минут) и последующей коаппликации PRE-084 и S-DHPG (10 минут) наблюдалось снижение амплитуды ответа до $15,1 \pm 5,1\%$ от контрольных величин на 30-ой минуте отмыва. Кроме того, введение PRE-084 приводило к увеличению латентного периода возврата ответа к контрольным значениям после отмыва препаратов. Таким образом, было показано взаимодействие сигма-1 рецепторов с механизмами mGluR-зависимой LTD в поле CA1 гиппокампа крысы.

Поддержано грантом РФФ № 16-15-00235.

Sigma-1 receptor agonist PRE-084 enhances the long-term depression induced by S-DHPG in the CA1 area of rat hippocampal slices.

Rogozin P.D.^{1,2*}, Popova O.V.¹, Solntseva E.I.¹

1. *Research Center of Neurology, Moscow, Russia;*

2. *Moscow State University, Moscow, Russia;*

* parogozin@yandex.ru

Sigma-1 receptors, previously described as subclass of opioid receptors, have a wide range of action inside the cell and bind a large number of ligands with different affinity, are considered one of the promising targets for the therapy of many diseases of the nervous system. In this paper, we studied the effect of the selective agonist of sigma-1 receptors PRE-084 on the long-term synaptic depression (LTD), initiated by the agonist of the 1st group of metabotropic glutamate receptors S-DHPG, one of the major and actively studied forms of plasticity in the brain. Extracellular population spikes (PS) from CA1 pyramids were recorded during stimulation of Shaffer collaterals. Short (10 minutes) application of 50 μ M S-DHPG to the perfusion solution caused a decrease in the PS amplitude to $60 \pm 14.7\%$ of the baseline 30 minutes after washout. After 10 minutes pre-application of 10-25 PRE-084 and subsequent 10 minutes co-application of PRE-084 and S-DHPG, amplitude of the PS was reduced to $15.1 \pm 5.1\%$ of baseline 30 minutes after washout. In addition, we observed an increase in the latency of S-DHPG washout under the administration of PRE-084. Thus, the interaction of sigma-1 receptors with the mechanisms of mGluR-dependent LTD in the CA1 field of the rat hippocampus was demonstrated.

Supported by RSF (Grant-16-15-00235).

21. Активация экспрессии c-fos в ретроспленальной коре, но не гиппокампе, сопровождает формирование ассоциации между обстановкой и безусловным стимулом и ее последующее извлечение у мышей

Торопова К.А.^{1,2*}, Трошев Д.В.², Ивашкина О.И.^{1,2}, Анохин К.В.^{1,2,3}

1. *НИЦ "Курчатовский институт", Москва, Россия;*

2. *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*

3. *Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия;*

* zen.alexander@gmail.com

Установление нервных механизмов ассоциативной памяти является фундаментальной задачей нейронауки. В настоящей работе мы использовали модель ассоциативного обучения мышей, в которой формирование памяти о нейтральной обстановке и последующая ассоциация кратковременного предъявления этой обстановки с безусловным электрокожным раздражением

(ЭКР) были разнесены во времени. Это позволило изучить зависимость разных этапов формирования такой памяти от синтеза белка и исследовать геномную активацию различных структур мозга в ходе ассоциации и памяти об обстановке с ЭКР. Мы показали, что блокада синтеза белка как во время обследования новой обстановки, так и во время нанесения немедленного ЭКР в уже знакомой обстановке нарушает условно-рефлекторное замирание на эту обстановку. Ассоциация извлеченного напоминанием следа памяти об обстановке с ЭКР сопровождалась активацией экспрессии транскрипционного фактора c-Fos в ретроспленальной коре. Ретроспленальная кора специфически активировалась также и при последующем извлечении ассоциативной памяти на обстановку. Такой активации не наблюдалось у мышей с нарушенной памятью. В гиппокампе подобных различий не наблюдалось, а активация экспрессии c-Fos происходила в связи с обследованием новой обстановки, но не ее ассоциацией с ЭКР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ретроспленальная кора может выступать как область неокортекса, обеспечивающая формирование ассоциации между обстановкой и аверсивным безусловным стимулом.

Поддержано грантом РФФИ № 14-15-00685.

Association between context and unconditioned stimulus and subsequent retrieval of this memory involves retrosplenial but not hippocampal c-fos expression in mice

Toropova K.A.^{1,2*}, Troshchikov D.V.², Ivashkina O.I.^{1,2}, Anokhin K.V.^{1,2,3}

1. *NRC Kurchatov Institute, Moscow, Russia;*

2. *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;*

3. *P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia;*

* zen.alexander@gmail.com

Neural bases of associative memory is a fundamental problem in neuroscience. Here we studied transcriptional activation of brain structures specific to the process of context-footshock association. For this purpose we employed a model of fear conditioning in mice, in which context exploration and its association with footshock are separated in time. Using this behavioral model, we measured c-Fos activation of retrosplenial cortex and hippocampus after association of previously acquired memory of a context with immediate footshock. We found that such association is accompanied by specific activation of the retrosplenial cortex, while hippocampal activation was due to the novel context exploration but not to its association with the footshock. Moreover, the retrosplenial cortex was also specifically activated after retrieval of normal but not impaired associative contextual memory. The hippocampal activity did not show such difference. All together, we hypothesize that the retrosplenial cortex but not hippocampus is specifically involved in association between the context and footshock in contextual fear conditioning model.

Supported by RSF 14-15-00685.

22. Введение провоспалительных факторов в течение раннего постнатального периода нарушает развитие когнитивных функций и экспрессию связанных с нейропластичностью генов

Шварц А.П.^{1*}, Трофимов А.Н.¹, Вениаминова Е.А.²

1. *Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;*

2. *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия;*

* Aleksandr.Pavlovich.Schwarz@gmail.com

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли, являются основными медиаторами нейроиммунных взаимодействий. Известно, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов влияет на механизмы нейропластичности, а при возникновении такого повышения в перинатальном периоде возрастает риск отдалённого развития нейропсихических нарушений в зрелом возрасте. Влияние раннего воспаления на созревание ЦНС в перинатальном периоде требует изучения.

В данной работе исследованы эффекты введений ИЛ-1 β либо бактериального липополисахарида (ЛПС) в течение 3-й недели жизни крыс, что соответствует перинатальному периоду человека с точки зрения зрелости ЦНС, на развитие поведения и экспрессию генов нейропластичности в ЦНС. Введения ИЛ-1 β в раннем возрасте нарушают рабочую память, в то время как ЛПС повышают тревожность. Долгосрочная память при выработке условного рефлекса активного избегания и обучении в водном лабиринте Морриса, а также стресс-реактивность нарушены у взрослых крыс как после введений ИЛ-1 β , так и при ЛПС, тогда как у подростков изменено исследовательское поведение и локомоторная активность. У животных, получавших ИЛ-1 β , выявлены отставленные нарушения в уровне мРНК рецептора дофамина D2 и генов протеолитической системы Mmp9 и Timp1 в медиальной префронтальной коре и гиппокампе в зависимости от когнитивной нагрузки. Введения ЛПС вызвали кратко- и долгосрочные изменения экспрессии генов Mmp9 и Timp1 в гиппокампе и медиальной префронтальной коре.

Нарушения, вызываемые повышением уровня провоспалительных цитокинов в раннем постнатальном периоде, могут быть связаны с развитием психоневрологической симптоматики у молодых и взрослых пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью или другими когнитивными дисфункциями. Дисрегуляция экспрессии генов нейропластичности является одним из механизмов таких нарушений. Работа поддержана РФФИ, проекты № 17-04-02116 А, 16-34-00873 мол_а, 16-34-00316 мол_а.

Early postnatal pro-inflammatory treatment affects the development of cognitive functions and brain neuroplasticity-related gene expression

Schwarz A.P.^{1*}, Trofimov A.N.¹, Veniaminova E.A.²

1. *Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia;*

2. *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;*

* Aleksandr.Pavlovich.Schwarz@gmail.com

Proinflammatory cytokines such as interleukin(IL)-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor are the main mediators of the neuro-immune interactions. Increased proinflammatory cytokine level is well known to affect the neuroplasticity mechanisms, while occurring during neonatal period this elevation is associated with high risk of neuropsychiatric symptoms in later life. The effects of early inflammation on the maturation of brain functions during early postnatal development are not completely defined.

We have investigated the effects of the treatment with IL-1 β or bacterial mimetic lipopolysaccharide (LPS) during the 3rd week of life in rats, which corresponds to human perinatal period in terms of the CNS maturity, on the development of behavior and brain gene expression. Early life IL-1 β injections impaired working memory, while LPS enhanced anxiety. Long-term memory in active avoidance and Morris water maze paradigms as well as the stress-reactivity were affected in adult rats both after neonatal IL-1 β and LPS treatment, whereas in adolescent animals, exploratory behavior and locomotor activity were changed. IL-1 β treated animals had long-lasting changes in the D2 dopamine receptor, TIMP1 and MMP9 mRNA expression in the medial prefrontal cortex and hippocampus in the region- and task-dependent manner. The treatment of rats with LPS during early postnatal ontogenesis induced the short-term and long-term changes in the expression of TIMP1 and MMP9 genes in the hippocampus and medial prefrontal cortex.

The impairments induced by the elevation of proinflammatory cytokine level during the early postnatal period may be associated with the development of psychoneurological decline of young and adult patients with attention deficit hyperactivity disorder or other cognitive dysfunctions, and the mechanisms of that may be explained by dysregulation of brain neuroplasticity-related gene expression. Supported by RFBR projects 17-04-02116 A, 16-34-00873 mol_a, 16-34-00316 mol_a.

23. Влияние окисленной формы гомоцистеина - L-гомоцистина на спонтанную сетевую активность гиппокампа новорожденных крысят

Гатаулина Э.Д.^{1*}, Курмашова Е.Д.¹

1. *Казанский Федеральный Университет;*

2. *Казанский Федеральный Университет;*

* maileen2013@yandex.ru

Гомоцистеин (ГЦ) является токсичным промежуточным продуктом в метаболизме L-метионина. В организме ГЦ быстро окисляется в L-гомоцистин. Известно, что основной механизм действия высоких доз ГЦ на нейроны мозга связан с гиперактивацией НМДА-рецепторов, что в итоге оказывает токсический эффект. Известно, что первые две постнатальные недели являются важным этапом формирования и созревания нейрональных сетей головного мозга крысы.

Целью данной работы было исследовать влияние окисленной формы ГЦ - L-гомоцистина на сетевую активность гиппокампа крысы в первую неделю постнатального развития.

Эксперименты проводились на срезах мозга новорожденных крысят с 3 по 7 день постнатального развития (P3-7). Регистрация популяционной активности нейронов и гигантских деполяризирующих потенциалов (ГДП) осуществлялась внеклеточным электродом с СА3 области гиппокампа. В анализе спонтанной сетевой активности были рассмотрены следующие параметры: общая частота ГДП, общая частота потенциалов действия (ПД), частота ПД между ГДП, события внутри ГДП, амплитуда и длительность ГДП. Статистический анализ параметрических данных проводился по критерий Манна-Уитни с уровнем достоверности $p < 0.05$.

Добавление L-гомоцистина в концентрации 0.05-0.5 мМ приводило к усилению спонтанной сетевой активности гиппокампа. Низкие дозы L-гомоцистина (0.05мМ) приводили только к 3х-кратному увеличению частоты ГДП ($n=5$, $p<0.05$) без изменения частоты ПД. L-гомоцистин в концентрации 0.5 мМ вызывал 7-кратное увеличение частоты ГДП и 4-кратное усиление частоты ПД ($n=5$, $p<0.05$). В тоже время амплитудно-временные параметры ГДП не изменялись. Отключение подачи L-гомоцистина вызывало восстановление сетевой активности к 20-40 мин отмывки. По-видимому, эффекты димера ГЦ связаны с прямым действием на НМДА-рецепторы глутамата.

Работа поддержана грантом РФФИ 18-015-00423А.

The effects of the oxidized form of homocysteine - L-homocysteine on the spontaneous network activity of the developing hippocampus

Gataulina E.D.^{1*}, Kurmashova E.D.¹

1. *Kazan Federal University;*

2. *Kazan Federal University;*

* maileen2013@yandex.ru

Homocysteine (HCy) is a toxic intermediate in of L-methionine the metabolism. Under physiological conditions the HCy is rapidly oxidized to L-homocysteine. It is known that the main mechanism of effects of high doses of HCy on neurons is hyperactivation of NMDA receptors, which has a toxic effects. The first two postnatal weeks are critical for network formation and maturation in rats brain.

The aim of this work was to investigate the effect of the oxidized form of HC - L-homocysteine on the spontaneous network activity of the rat hippocampus in the first week of postnatal life.

Application of L-homocysteine at a concentration of 0.05-0.5 mM led to an increase in the spontaneous network activity of the hippocampus. Low doses of L-homocysteine (0.05 mM) resulted only in a 3-fold increase in the frequency of the GDP (n = 5, p <0.05) without changing the frequency of the action potentials (AP). L-homocysteine at the concentration of 0.5 mM caused a 7-fold increase in the frequency of the GDP and a 4-fold increase in the frequency of (n = 5, p <0.05) AP. At the same time, the amplitude-time parameters of the GTP did not change. Disabling the supply of L-homocysteine caused the restoration of network activity to 20-40 min of washing.

Thus, L-homocystiny enhances the spontaneous network activity of the rat hippocampus on the first of postnatal week. The effects of the L-homocysteine dimer are possibly related to direct action on the NMDA receptors.

24. Длительное отделение от матерей в ранний период жизни приводит к когнитивным и поведенческим нарушениям у взрослых самок мышей: ключевая роль гиппокампа

Решетников В.В.^{1*}, Ковнер А.В.¹, Рябушкина Ю.А.^{1,2}, Лепешко А.А.^{1,2}, Бондарь Н.П.^{1,2}

1. *Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.;*

2. *Новосибирский национально-исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия;*

* vasiliyreshetnikov@bionet.nsc.ru

Гиппокамп - ключевая часть лимбической системы, которая вовлечена в регуляцию как процессов памяти, так и реакций на стресс. У грызунов первые недели жизни являются важным периодом для развития гиппокампа. Стресс в этот период может нарушить развитие нервной системы и привести к

нарушениям регуляции ГГНС в ответ на последующий стресс. Мы использовали два типа постнатального стресса: длительное отделение детенышей от матерей (3 ч/день, ДО) и кратковременное разделение (15 мин/день, КО). В первой части нашего исследования мы проанализировали влияние стресса в ранний период жизни на когнитивность. В качестве маркеров нейрональной и синаптической активности мы измерили число зрелых нейронов (NeuN+ клетки) уровень экспрессии генов раннего ответа (qPCR) в гиппокампе, а также число созревающих нейронов (DCX+ клетки) и количество пролиферирующих нейронов (Ki67+ клетки) в зубчатой извилине гиппокампа. Мы исследовали только самок мышей, поскольку они гораздо менее изучены, но часто более чувствительны к стрессу, чем самцы. Во второй части нашего исследования у самок, подверженных стрессу в ранний период жизни, мы оценили уровень материнской заботы к своим собственным детенышам. Материнское поведение является важной поведенческой характеристикой, зависящей как от гиппокампа, так и от ГГНС. Мы обнаружили, что взрослые самки, подверженные ДО в детстве продемонстрировали снижение двигательной активности, нарушения памяти и снижение уровня материнской заботы, тогда как группа КО продемонстрировала незначительные изменения. Кроме того, ДО в ранний период жизни привело к снижению числа зрелых нейронов в СА3 области гиппокампа, что имеет решающее значение для обучения и памяти. Таким образом, длительное но не кратковременное отделение от матерей, приводит к нарушениям поведения, памяти и уменьшению числа нейронов в СА3 зоне. Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда (16-15-10131).

Prolonged maternal separation in early life lead to cognitive and behavior impairments in adult female mice: crucial role of the hippocampus

Reshetnikov V.V.^{1*}, Kovner A.V.¹, Ryabushkina J.A.^{1,2}, Lepeshko A.A.^{1,2}, Bondar N.P.^{1,2}

1. *Institute Cytology and Genetics the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;*

2. *Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia;*

* vasiliireshetnikov@bionet.nsc.ru

Hippocampus is crucial part of limbic system that involved both in the cognitive processing such as memory and in the regulation of responses to stress. In the rodent, the first postnatal weeks are crucial time for the hippocampal development. Adverse experiences in early life can disrupt neural and behavioral development and impairment of the HPA-axis responsive to subsequent stressors. In our study, two types of early life stress were used: prolonged separation of pups from their mothers (for 3h/day, maternal separation-MS) and brief separation (for 15min/day, handling-HD). In first part of our study, we analyzed the effects of early-life stress on cognition

(by using Morris water maze and Novel object recognition tests). As markers of neuronal and synaptic activities number of mature neurons (NeuN+ cells) and level of expression of immediate early genes (qPCR) in the hippocampus as well as number of maturing neurons (DCX+ cells) and number of proliferating neurons (Ki676+ cells) in the dentate gyrus were measured. We examined only female mice, since they are much less investigated, but often more sensitive to stress than males. In second part of our study we investigated the level of maternal care of females with history of early life stress as a key female behavior, that is dependent on both hippocampus and HPA-axis. We found that adult female mice in the MS group demonstrated reduced locomotor activity, spatial long-term and recognition memory impairments and reduced level of maternal care, while the HD group showed mild changes. Additionally, MS in early-life resulted in reduced number of mature neurons in the CA3 area of the hippocampus that is crucial for learning and memory. Thus, prolonged maternal separation but not brief leads to memory and behavioral impairments and reduced number of neurons in the CA3. Supported by the Russian Science Foundation, grant (16-15-10131).

25. Концептуальная модель постсинаптической сенсорной системы нейронов как базы когнитивных функций

Ратушняк А.С.^{1*}, Сорокоумов Е.Д.¹, Проскура А.Л.¹

1. Институт Вычислительных Технологий СО РАН, Новосибирск, Россия;

* ratushniak.alex@gmail.com

Главным вызовом настоящего времени является необходимость понимания принципов и механизмов работы мозга. Актуальность проблемы обусловлена необходимостью продвижения в областях связанных как с проблемами здравоохранения, разработки методов диагностики, профилактики и коррекции нейроиндуцированных патологий, так и с созданием новых поколений информационных систем. В большинстве случаев, исследования ориентированные на анализ работы мозга в значительной степени разрознены, проводятся в разных отраслях на разном понятийном и технологическом уровне. Это способствует тому, что большинство доминирующих концепций современной нейронауки были разработаны более 50-100 лет назад [напр. Stern, 2017, <http://science.sciencemag.org/content/358/6362/464.full>]. Одним из таких распространенных и до настоящего времени широко используемых, но не вполне соответствующих существующим знаниям является постулат о принципе работы синаптического сенсора нейрона – правило Хебба [Hebb, 1949].

Одной из реальных возможностей выявления принципов работы нейронов является использование биоинформационных методов анализа огромного количества данных о молекулярном уровне организации клеток. Формирование интерактивных баз данных, перевод их из символьного описания в системы динамической графики, позволяет интегрировать разрозненные данные в

систему знаний.

В данной работе на основе теоретико-экспериментального анализа сформирована концептуальная модели дендритного шипика гиппокампа как многоуровневой функциональной системы, основы когнитивных функций. Это позволит решать существующие задачи не в отдаленной перспективе и получить значительное преимущество в области нейротехнологий.

В работе использованы данные, полученные при выполнении проекта РАН № IV.35.2.6 и проекта РФФИ №17-04-01440а.

Conceptual model for neuronal postsynaptic sensory system, a cognitive function unit

Ratushnyak A.S.^{1*}, Sorokoumov E.D.¹, Proskura A.L.¹

1. Institute of Computational Technologies of SB RAS, Novosibirsk, Russia;

* `ratushniak.alex@gmail.com`

Identifying the basis and mechanisms for brain function is a principal challenge of present time. The urgency of the problem is set by the need for advancement in broad fields, from health service (finding new approaches for diagnosis, preventing and alleviating neuroinduced pathologies) to the area of developing information framework of the new generations.

In most cases, different studies subjecting brain function are distinct and independent, being conducted at different conceptual and technological levels. This contributes to the fact that the majority of the concepts dominating the field of modern neuroscience emerged over 50-100 years ago [Stern, 2017, <http://science.sciencemag.org/content/358/6362/464.full>]. One of such concepts, well-known and extensively used, but not corresponding to the existing knowledge is a postulate describing principles for neuron synaptic sensor function - the Hebb's rule [Hebb, 1949].

A valuable prospect of revealing the principles for neuron function could be explored by the use of bioinformatic approach to analyze the huge amount of existing data describing the molecular level of cell organization. Filling the interactive databases, transforming them from a symbolic description into dynamic graphics systems promotes the integration of disparate data into solid knowledge system.

In this paper, underlied by the theoretical and experimental analysis a conceptual model of dendritic spine (the basis for cognitive function) from hippocampus is described as a multi-level functional system. In prospect this could be used to solve the existing problems and gain a significant advantage in the field of neurotechnology.

In this paper the data obtained during the implementation of RAS IV.35.2.6 and the RFBR 17-04-01440a projects are used.

26. Механизмы действия донора H₂S в пирамидных нейронах гиппокампа крысы

Курмашова Е.Д.^{1,2*}, Гатаулина Э.Д.^{1,2}, Яковлев А.В.^{1,2}

1. Казанский Приволжский Федеральный Университет;

2. Казанский Приволжский Федеральный Университет;

* kurmashovaed@gmail.com

Эндогенный сероводород (H₂S) входит в семейство газотрансмиттеров и продуцируется во многих клетках млекопитающих. В организме H₂S образуется из цистеина, при помощи цистатионин-β-синтазы и цистатионин-γ-лиазы. Зафиксированная высокая экспрессия данного фермента в ранний период развития необходима для созревания нейрональных сетей и их защиты. Известно, что одной из главных мишеней действия H₂S в центральной нервной системе является N-methyl-D-aspartate (НМДА)-рецепторы и цАМФ-зависимая протеинкиназа А. За счёт активации аденилатциклазы H₂S усиливает НМДА-ток в первичной культуре мозжечка, коры и глии. Однако, в незрелых нейронах наблюдается обратный эффект.

Целью данного исследования стало выявление роли активности аденилатциклазы в эффектах донора H₂S на НМДА-опосредованные токи в пирамидальных нейронах гиппокампа крыс в течение постнатального развития гиппокампа крысы.

Эксперименты проводились на горизонтальных срезах гиппокампа новорождённых и взрослых крысят (P3–P7 и P18-26, где P0-день рождения). НМДА-опосредованные токи пирамидных нейронов регистрировали при помощи методики пэтч-кламп, в режиме «целая клетка» с фиксацией потенциала на -60мВ. В качестве донора H₂S использовался NaHS в концентрации 100μМ. Для ингибирования аденилатциклазы применялся селективный блокатор MDL-12330A(10μМ).

Донор H₂S оказывал необратимый ингибирующий эффект на амплитуду НМДА- вызванного тока нейронов у новорожденного крысенка в СА3 области гиппокампа. Однако в гиппокампе взрослых крысят аппликация H₂S вызывала потенциацию НМДА-индуцированных ответов. Предварительное ингибирование аденилатциклазы не устраняло ингибиторное действие NaHS на НМДА-вызванные токи пирамидных нейронов гиппокампа новорожденных крыс.

Таким образом, можно предположить, что эффекты H₂S на НМДА-вызванные токи пирамидных нейронов опосредуются возрастными изменениями НМДА рецепторов и не зависят от активности аденилатциклазы в пирамидных нейронах гиппокампа крыс.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-15-00618

Mechanisms of the H₂S donor action in rat hippocampus pyramidal neurons

D. E.D.^{1,2*}, Gataulina E.D.^{1,2}, Yakovlev A.V.^{1,2}

1. *Kazan Federal University;*

2. *Kazan Federal University;*

* kurmashovaed@gmail.com

Endogenous hydrogen sulfide (H₂S) is a gas transmitter and is produced in many mammalian cells. In the body, H₂S is formed from cysteine by cystathionine- β -synthase and cystathionine γ -lyase. The fixed high expression of these enzymes in the early period of development is necessary for the neural networks maturation their protection. One of the main targets of the H₂S action in the central nervous system is N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and cAMP-dependent protein kinase A. By activating adenylate cyclase, H₂S enhances the NMDA current in the primary culture of the cerebellum, cortex and glia. However, an inverse effect is observed in immature neurons.

The purpose of this study was to identify the adenylate cyclase activity role in H₂S donor effects on NMDA-mediated currents in rat hippocampal pyramidal neurons during its postnatal development.

The experiments were performed on hippocampus horizontal slices of newborn and adult rats (P3-P7 and P18-26, where P0 is the birthday). NMDA-mediated currents of pyramidal neurons were recorded using patch-clamp method, in the "whole cell" mode with the potential fixation at -60mV. As a H₂S donor, NaHS was used at a concentration of 100 μ M. To inhibit adenylate cyclase, a selective blocker MDL-12330A (10 μ M) was used.

The H₂S donor irreversibly inhibited the amplitude of the NMDA-induced neuronal current in the newborn rat CA3 hippocampus region. However, in the adult rat hippocampus, the H₂S application caused potentiation of NMDA-induced responses. The preliminary inhibition of adenylate cyclase did not eliminate the inhibitory effect of NaHS on NMDA-induced currents of the newborn rats hippocampus pyramidal neurons.

Thus, it can be assumed that the H₂S effects on NMDA-induced currents of pyramidal neurons are mediated by age-related changes in NMDA receptors and do not depend on the activity of adenylate cyclase in the rat hippocampus pyramidal neurons.

The work is supported by the grant of the RNF № 14-15-00618

27. Монометилирование H3K4 участвует в формировании памяти у медоносной пчелы

Зачепило Т.Г.^{1,2*}, Трофимова А.В.¹, Лопатина Н.Г.¹

1. *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН;*

2. *Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена;*

* polosataya2@mail.ru

Известно, что формирование памяти сопровождается активацией экспрессии генов и ремоделированием хроматина. Последнее зависит от эпигенетических модификаций ДНК и гистонов. Монометилирование гистона H3 по лизину 4 (H3K4me1) встречается в промоторах и энхансерах. Роль H3K4me1 в формировании памяти ранее не изучалась. Исследование выполнено на медоносной пчеле – уникальном модельном объекте для изучения памяти, как на поведенческом, так и на молекулярном уровнях.

С помощью иммуногистохимического окрашивания нами впервые показано, что у медоносной пчелы в процесс формирования ольфакторной ассоциативной памяти вовлекается H3K4me1. Монометилирование H3K4 усиливается в нейронах калликсов грибовидных тел (функциональный аналог гиппокампа) - структур, отвечающих за обучение и память у насекомых – через 1, 3 и 6 часов после обучения. Усиление H3K4me1 через 1 и 6 часов после обучения, по-видимому, связаны наблюдаемыми в эти периоды двумя волнами транскрипции генов (Lefter et al., 2013). Тогда как усиление H3K4me1 через 3 часа после обучения может быть связано и с изменением статуса энхансеров. Полученные данные вносят вклад в понимание эпигенетических механизмов памяти.

Работа проведена на животных из ЦКП Биокolleкция ИФ РАН, поддержанной

Программой ФАНО России по сохранению и развитию биоресурсных коллекций.

H3K4 monomethylation is involved in the memory formation in the Honeybee

Zachepilo T.G.^{1,2*}, Trofimova A.V.¹, Lopatina N.G.¹

1. *Pavlov Institute of Physiology of RAS;*

2. *Herzen State Pedagogical University of Russia;*

* polosataya2@mail.ru

Memory formation is accompanied by gene expression activation and chromatin remodeling. These phenomena depend on epigenetic modifications of DNA and histones. Monomethylation of histone H3 on lysine 4 (H3K4me1) occurs in promoters and enhancers. The role of H3K4me1 in the memory formation has not previously been researched. The study was performed on the Honeybee - unique

model for studying memory, both at the behavioral and molecular levels.

We first have shown that H3K4me1 is involved in the formation of olfactory associative memory in the Honeybee by immunohistochemical staining. H3K4me1 is enhanced in neurons of calices of mushroom bodies (functional analog of hippocampus) - structures responsible for learning and memory in insects - 1, 3 and 6 hours after training. The increase in H3K4me1 at 1 and 6 hours after training is apparently related to two waves of gene transcription observed during these periods (Lefer et al., 2013). While increase in H3K4me1 at 3 hours after training may be associated with a change in the status of enhancers. The data obtained contribute to the understanding of epigenetic mechanisms of memory.

The work was carried out on animals from the Biocolection Center of Pavlov Institute of Physiology of RAS, supported by Program of the FASO Russia on the conservation and development of bioresource collections.

28. Нарушения синаптической пластичности в гиппокампе крыс после эпилептического статуса

Зайцев А.В.^{1,2*}, Постникова Т.Ю.^{1,2}

1. *Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН, Санкт-Петербург, Россия;*

2. *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН;*

* aleksey_zaitsev@mail.ru

Эпилептический статус (ЭС), вызванный различными причинами, может приводить к развитию эпилепсии. В пилокарпиновой модели через несколько недель после ЭС практически у всех животных развиваются спонтанные судороги, тогда как после ЭС в пентилентетразоловой модели спонтанные судороги обычно не наблюдаются. Эпилептогенез обусловлен целым комплексом причин, включая нарушения синаптической пластичности. Электрофизиологические исследования показывают, что после ЭС характеристики кратковременной и долговременной синаптической пластичности могут изменяться. Однако характер этих изменений и механизмы, лежащие в их основе, остаются неясными. Целью работы стало сравнение особенностей кратковременной и долговременной синаптической пластичности в срезах гиппокампа после ЭС, вызванного пентилентетразолом или пилокарпином. Мы исследовали синаптическую пластичность сразу после ЭС (острая фаза), в течение первой недели (латентная фаза), а также через месяц (хроническая фаза). Мы обнаружили изменения кратковременной пластичности (увеличение фасилитации) только в первые сутки после ЭС, вызванного пентилентетразолом. Это свидетельствует об уменьшении вероятности высвобождения медиатора в синапсах гиппокампа, что может являться одним из механизмов, предотвращающих эпилептогенез.

Долговременная синаптическая пластичность была ослаблена в обеих моделях на всех сроках изучения. При этом в пентилентетразоловой модели

наибольшие отклонения были выявлены в первые сутки, когда механизм индукции долговременной потенциации был нарушен. В остальные сроки механизм индукции был NMDA-зависимым, как и в контроле. В пилокарпиновой модели, во время латентной фазы, индукция пластичности была независимой от GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов, а во время хронической фазы стала полностью NMDA-независимой. Полученные результаты свидетельствуют о возможном участии NMDA-независимых форм долговременной синаптической пластичности в эпилептогенезе.

Работа поддержана грантом РФФ № 16-15-10202.

Alterations of synaptic plasticity in the rat hippocampus after status epilepticus

Zaitsev A.V.^{1,2*}, Postnikova T.Y.^{1,2}

1. *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, Saint-Petersburg, Russia;*

2. *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry;*

* aleksey_zaitsev@mail.ru

Status epilepticus (SE), caused by various convulsants, can induce the development of epilepsy. In a pilocarpine model, almost all animals develop spontaneous seizures in a few weeks after SE, whereas in the pentylentetrazole model, spontaneous convulsions are usually not observed. The mechanisms of epileptogenesis are diverse, including the alterations in synaptic plasticity. Electrophysiological studies show that after SE the characteristics of short-term and long-term synaptic plasticity can change. However, the mechanisms of these changes remain unclear. The study aimed to compare the characteristics of short-term and long-term synaptic plasticity in hippocampal slices after SE induced by pentylentetrazole or pilocarpine. We examined synaptic plasticity immediately after SE (acute phase), during the first week (latent phase), and also after a month (chronic phase). We found changes in short-term plasticity (an increase in facilitation) only during the first day after pentylentetrazole-induced SE. This result suggests a decrease in the probability of mediator release in the hippocampal synapses, which can be one of the mechanisms that prevent epileptogenesis.

Long-term synaptic plasticity was weakened in both models at all time points tested. In the pentylentetrazole model, the most significant deviations were found one day after SE, when the induction mechanism of long-term potentiation was disturbed. In the remaining periods, the induction mechanism was NMDA-dependent, as in control. In the pilocarpine model, during the latent phase, plasticity induction was independent of GluN2B-containing NMDA receptors, and during the chronic phase, it became entirely NMDA-independent. The obtained results indicate the possible participation of NMDA-independent forms of long-term synaptic plasticity in epileptogenesis.

Supported by RSF project No. 16-15-10202.

29. Нарушения синаптической пластичности в гиппокампе ювенильных крыс, вследствие неонатальных введений бактериального липополисахарида

Постникова Т.Ю.^{1,2*}, Зубарева О.Е.¹, Грифлюк А.В.^{1,2}, Зайцев А.В.¹

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

2. *Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация;*

* tapost2@mail.ru

Бактериальные инфекции, перенесенные в раннем детстве, могут впоследствии вызывать дефицит когнитивных функций, в том числе памяти. Механизм таких нарушений неизвестен. В раннем постнатальном онтогенезе происходит перестройка субъединичного состава NMDA-рецепторов, которые критически важны для формирования долговременной синаптической потенциации (ДВП), являющейся нейронным механизмом памяти. Предполагается, что бактериальные инфекции могут изменять субъединичный состав NMDA-рецепторов и из-за этого нарушать индукцию ДВП.

Цель работы: изучить особенности формирования ДВП в поле CA1 гиппокампа крыс после введений бактериального липополисахарида (ЛПС) в раннем постнатальном периоде.

Исследование ДВП проводили на крысах, которым внутрибрюшинно вводили 25 мкг/кг ЛПС трехкратно в возрасте 1, 3 и 5 дней. Срезы мозга получали от животных в возрасте 21 день. Полевые постсинаптические потенциалы отводили от радиального слоя поля CA1 гиппокампа, стимулируя коллатерали Шаффера. Индукцию ДВП вызывали тета-стимуляцией.

В контрольной группе тета-стимуляция приводила к выраженной ДВП ($1,50 \pm 0,10$ у.е.). У животных экспериментальной группы величина ДВП была меньше ($1,25 \pm 0,07$ у.е., $p < 0,05$) по сравнению с контролем. В присутствии блокатора NMDA-рецепторов AP-5 ДВП не вырабатывалась в обеих группах. Ифенпродил, селективный антагонист GluN2B-содержащих NMDA-рецепторов, снижал величину ДВП до $1,25 \pm 0,06$ у.е. в контрольной группе, а в экспериментальной полностью блокировал её.

Таким образом, показано, что у крыс в модели неонатальной бактериальной инфекции индукция ДВП ослаблена в 2 раза. Индукция ДВП у экспериментальных животных определяется только GluN2B-содержащими NMDA-рецепторами, тогда как у контрольных животных - как содержащими, так и не содержащими эту субъединицу NMDA-рецепторами. Наши результаты подтверждают гипотезу о NMDA-зависимом механизме когнитивных нарушений после инфекционных заболеваний в раннем возрасте.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-02116.

Impairments of synaptic plasticity in hippocampus of juvenile rats following the neonatal administration of bacterial lipopolysaccharide

Postnikova T.Yu.^{1,2*}, Zubareva O.E.¹, Grifliuk A.V.^{1,2}, Zaitsev A.V.¹

1. *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry St. Petersburg, Russian Federation;*

2. *Peter the Great St.Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation;*

* tapost2@mail.ru

Infectious diseases in early childhood can subsequently cause a deficiency of cognitive functions, including memory. The mechanism of such impairments is unknown. In early postnatal ontogenesis, the subunit composition of NMDA receptors (NMDARs) is changed. These changes are critical for the induction of long-term synaptic potentiation (LTP), which is a neural memory mechanism. We assume that bacterial infections can alter the subunit composition of NMDARs and, because of this, disrupt the induction of LTP. In this study, we investigated the properties of LTP in hippocampal slices of rats that were administered with bacterial lipopolysaccharide (LPS) in the early postnatal period. LPS was injected three times at the age of 1, 3, and 5 days in a dose of 25 µg/kg. Field excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) were recorded from the stratum radiatum of the CA1 field of the hippocampus. LTP was induced by theta-burst stimulation protocol. In the control animals, stimulation resulted in a significant LTP (1.50 ± 0.10). In the experimental rats, the LTP was smaller (1.25 ± 0.07 , $p < 0.05$) compared to the control animals. An antagonist of NMDARs, AP-5, blocked the induction of LTP in both groups. A selective antagonist of GluN2B-containing NMDARs, ifenprodil, completely blocked the induction of LTP in experimental rats and reduced the amount of LTP to 1.25 ± 0.06 in slices of the control. Thus, we found that the induction of LTP is weakened in rats after the neonatal administration of LPS. The induction of LTP in experimental animals is determined only by GluN2B-containing NMDARs, whereas in control animals by NMDARs which contain and do not contain GluN2B subunit. Our results support the hypothesis about an NMDA-dependent mechanism of cognitive impairment after infectious diseases at an early age.

This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (projects No. 17-04-02116).

30. Особенности изменений транскриптома гиппокампа головного мозга 15-ти дневных мышей, подвергавшихся раннему постнатальному стрессу

Лепешко А.А.^{1,2*}, Рябушкина Ю.А.^{1,2}, Решетников В.В.², Бондарь Н.П.^{1,2}

1. *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;*

2. *Институт Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск, Россия;*

* arina94_123@mail.ru

Известно, что ранний постнатальный период является особенно чувствительным к различным стрессовым стимулам. Стресс в раннем постнатальном периоде дезорганизует специфические нейронные связи, приводит к изменениям в морфологии и функционировании мозга, индуцируя события, которые могут проявляться непосредственно, либо иметь отсроченные эффекты. Хорошо известно, что детеныши очень чувствительны к отделению от матерей на неонатальной стадии, во время которой изменяются нейроэндокринные ответы, уровни нейротрофических факторов и т.д. Для выяснения фундаментальных механизмов непосредственного ответа на ранний постнатальный стресс, необходимо исследовать молекулярно-генетические особенности изменений в различных отделах головного мозга детенышей.

В нашей работе мы провели полногеномный анализ уровня экспрессии генов (RNA-seq) в гиппокампе головного мозга мышей в возрасте 15 дней, подвергавшихся стрессу в ранний постнатальный период. В качестве модели постнатального стресса было использовано два вида раннего отделения детенышей от матерей - на 3 часа в день в течение 2-х недель (повторное отделение) и однократно на 24 часа на 9-й день жизни. Анализ транскриптома выявил достоверные изменения уровня экспрессии 47 генов у детенышей из группы с повторным отделением от матерей по сравнению с контролем. Среди дифференциально экспрессирующихся генов были выявлены гены, задействованные в развитии нервной системы, а также в регуляции аксонального роста (*Dok6*, *Cdc42*, *Plcg1*, *Ppp3r1*). На основании полученных данных можно предположить, что эти гены представляют собой возможные мишени действия постнатального стресса и требуют дальнейшего изучения. Работа поддержана грантом РФФИ 16-15-10131.

Features of transcriptome alterations in the hippocampus of 15-day old mice exposed to early postnatal stress

Lepeshko A.A.^{1,2*}, Ryabushkina J.A.^{1,2}, Reshetnikov V.V.², Bondar N.P.^{1,2}

1. *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;*

2. *Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia;*

* arina94_123@mail.ru

It is known that early postnatal period is particularly sensitive to various stress

stimuli. Early postnatal stress disorganizes specific neural network and leads to functional and morphologic alterations in brain inducing events that can manifest directly, or have delayed effects. It is well known that pups are sensitive to maternal separation on the neonatal stage, when neuroendocrine responses and levels of neurotrophic factors are changed. To find out fundamental mechanisms of direct response to early postnatal stress it is important to investigate molecular and genetic features of alterations in different brain areas of pups.

In this investigation we conducted whole-genome analysis of gene expression levels (RNA-seq) in the hippocampus of 15-day old mice exposed to early postnatal stress. There were used two types of maternal separation – for 3 hours at day during 2 weeks (repeated separation) and once for 24 hours on the 9th day of life. cDNA-libraries for RNA-seq were prepared from 12 hippocampus of pups. Transcriptome analysis revealed significant changes in expression levels of 47 genes in the group with repeated maternal separation in comparison with the control group. Among the differentially expressed genes there were some (*Dok6*, *Cdc42*, *Plcg1*, *Ppp3r1*) involved in the neuronal development and the regulation of axonal growth. Based on the data obtained, it can be supposed that these genes are possible targets of postnatal stress and require further study.

31. Отставленный следовой условный рефлекс: условия формирования и нейрональные субстраты в мозге у мышей

Саидов Х.М.^{1*}, Тиунова А.А.², Ивашкина О.И.^{1,3}, Торопова К.А.^{1,3}, Воробьева Н.С.^{1,2}, Анохин К.В.^{1,3,2}

1. Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, Россия;

2. Институт нормальной физиологии им П. К. Анохина РАН, Москва, Россия;

3. МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

* khalid.saidov@gmail.com

Последние исследования показали, что общие нейроны гиппокампа связывают в поведении у мышей два эпизода памяти о различных обстановках, если они разделены несколькими часами. Целью нашей работы было исследование условий и клеточного механизма ассоциации в поведении у мышей двух отставленных на разные интервалы времени внешних воздействий. Данная форма ассоциативной памяти была названа нами отставленным следовым условным рефлексом. Предполагаемым клеточным механизмом такой ассоциации является попадание безусловного раздражителя на нейроны, активировавшиеся от давно действовавшего и не присутствовавшего во время безусловного раздражения нейтрального стимула. Мыши разных групп обследовали новую обстановку А и через 5, 30 мин., 2, 5 ч., 1, 3, 7, 30, 120 дн. обследовали обстановку В, в которой получали электрокожное раздражение лап. При отставлении двух этапов обучения в интервале от 5 ч. до 30 дн. мыши боялись не только обстановки, в которой наносилось ЭКР, но и нейтральной

обстановки. Далее мы исследовали перекрытие популяций активных нейронов в различных областях гиппокампа и миндалины с помощью метода флуоресцентной *in situ* гибридизации после тестирования мышей, обученных в двух обстановках с промежутками 5 мин. и 24 ч. Перекрытие популяций активных нейронов в областях гиппокампа CA1, CA3, зубчатой извилине, а также в латеральном и базолатеральном ядрах миндалины во время теста было выше при отставлении двух этапов обучения на 24 ч., чем при отставлении на 5 мин. Наши данные демонстрируют, что отставленный следовой условный рефлекс формируется при определенных условиях, если два этапа обучения отставлены на среднесрочные и долгосрочные, но не короткие и очень длительный интервалы. Мы считаем, что клеточным механизмом такой ассоциации является перекрытие популяций нейронов, активных на двух этапах обучения за счет извлечения мозговой репрезентации памяти о первом этапе во время второго через экспериментальные процедуры.

Работа поддержана грантом РФФИ No 16-04-01545 А

32. Пластичность в зрительной коре: как разные формы пластичности поддерживают баланс синаптических изменений

Волгушев М.А.^{1*}

1. Университет штата Коннектикут, Storrs, США; Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва;

* maxim.volgushev@uconn.edu

Зрительная кора пластична – как во время развития при формировании корковых сетей, так и в течение жизни при обучении опознаванию новых стимулов. Ассоциативная синаптическая пластичность Хеббовского типа лежит в основе специализации нейронных сетей и обучения. Однако Хеббовские правила делают обучающиеся системы нестабильными и не обеспечивают необходимого уровня синаптической конкуренции. Биологические системы не имеют этих недостатков, а значит, обладают дополнительными механизмами. Действительно, теоретические и модельные исследования показали необходимость механизмов, ограничивающих неконтролируемое усиление синаптических весов и усиливающих синаптическую конкуренцию. Биологические основы таких механизмов остаются малоизученными.

Я рассмотрю некоторые биологические механизмы, предлагаемые для выполнения этих функций: гомеостатическое синаптическое скалирование, гетеросинаптическая депрессия и новая форма гетеросинаптической пластичности зависящая от начального веса. Свойства гетеросинаптической пластичности, зависящей от начального веса, позволяют ей выполнять теоретически предсказанные функции. Гетеросинаптические изменения не требуют активности пресинапса, и могут сопровождать гомосинаптическую пластичность, вызванную обычными протоколами. Более того, модуляция гетеросинаптической пластичности может участвовать в поддержании

гомеостазиса синаптических весов на длительной временной шкале, в течение циркадного цикла. Наши новые результаты показали, что гетеросинаптическая пластичность модулируется аденозином – фактором усиления потребности сна. Используя модели нейронов мы показали, что такая модуляция может переключать операционный модус нейронов между несбалансированным режимом, в котором ассоциативная пластичность доминирует и приводит к сильным изменениям синаптических весов, и гомеостатическим режимом, в котором изменения синаптических весов ограничены, а экстремальные веса возвращаются в рабочий диапазон.

Plasticity in visual cortex: how different forms of plasticity help maintaining balance of synaptic changes

Volgushev M.^{1*}

1. University of Connecticut, Storrs CT, USA; Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia. ;

* maxim.volgushev@uconn.edu

Visual cortex is plastic – both during development as cortical networks are formed, and over the lifetime as visual system learns to recognize new stimuli. Hebbian-type associative synaptic plasticity mediates the refinement of connectivity in development and future learning. However, Hebbian-type rules make learning systems prone to runaway dynamics, and support only weak synaptic competition. Biological learning systems do not have these drawbacks, implying the existence of additional mechanisms. Indeed, the need for mechanism(s) which constrain the tendency for runaway dynamics and reinforce synaptic competition has been well-articulated by theoretical and modeling studies. However, biological basis of such mechanisms remains elusive.

I will consider several biological candidate mechanisms to serve these roles, such as homeostatic synaptic scaling, heterosynaptic depression and heterosynaptic weight-dependent plasticity. I will argue that a novel form of heterosynaptic plasticity – weight-dependent heterosynaptic plasticity – represents a strong candidate to fulfill theoretically predicted roles of maintaining synaptic homeostasis and reinforcing synaptic competition. Heterosynaptic changes do not require activity at the presynapse for the induction, and can accompany homosynaptic plasticity induced by conventional protocols, such as spike-timing dependent plasticity (STDP). Moreover, modulation of heterosynaptic plasticity may help to maintain homeostasis on a longer time scale during sleep-wake cycle. Our recent results show that adenosine, a factor mediating sleep pressure, modulates heterosynaptic plasticity. Computer simulations show how this modulation may switch the mode of operation of neurons between an unbalancing regime, which is dominated by associative plasticity and supports drastic changes of synaptic weights, and a homeostatic regime of tightly constrained synaptic changes.

33. Регуляция хранения памяти при реконсолидации.

Балабан П.М.^{1*}

1. *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН;*

* pmbalaban@gmail.com

Хорошо известно, что реактивация долговременной памяти в условиях блокады синтеза белков приводит к нарушению памяти, что подразумевает процесс стирания/дестабилизации имеющейся памяти и необходимость синтеза новых белков для успешной реконсолидации.

Роль оксида азота в образовании памяти многократно описана у многих животных. Недавно в экспериментах на наземных моллюсках было установлено, что через 24 часа после реактивации аверзивной контекстной памяти в условиях блокады синтеза белка анизомицином нарушается, однако добавление к анизомицину блокатора синтеза оксида азота (или скавенджера оксида азота) в таких же условиях приводит к отсутствию нарушений памяти. Эти данные указывают на то, что оксид азота участвует в дестабилизации (стирании) консолидированной памяти (Balaban et al., 2014). Мы протестировали участие оксида азота в реконсолидации аверзивной памяти у крыс. Применение блокаторов синтеза азота 3-Br-7-NI или ARL при реконсолидации в условиях блокады синтеза белка также предотвратило нарушение памяти, то есть нарушило процесс реконсолидации. Эти данные подтверждают роль оксида азота в дестабилизации/стирании памяти при ее реактивации и предполагают нарушение процесса реконсолидации в условиях блокады NO.

Возможным механизмом действия NO может быть локальное нитрозилирование белков в постсинапсе или запуск протеасомной деградации белков. Мы исследовали влияние эндогенной продукции NO на протеасомную деградацию белков. Результаты показывают, что блокада синтеза оксида азота препятствует уменьшению сенсора протеасомной деградации в отростках нейронов гиппокампа в первичной культуре ткани. Результаты подтверждают роль оксида азота в регуляции деградации белков в протеасомах.

34. Формирование полей места у нейронов гиппокампа в ходе исследования новой среды: анализ с помощью оптического кальциевого имиджинга у мышей в свободном поведении

Сотсков В.П.^{1,2*}, Плюснин В.В.^{2,3}, Тяглик А.Б.¹, Константинов Д.В.², Крюкова Е.К.², Анохин К.В.^{1,3,4}

1. *Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*

2. *Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия;*

3. *Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, Россия;*

4. *НИИ Нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАН, Москва, Россия;*

* vsotskov@list.ru

При попадании в новый контекст в гиппокампе животных формируется когнитивная карта пространства, которая обеспечивается пространственными специализациями новых групп нейронов. Механизм возникновения таких специализаций во многих аспектах остаётся не изученным. В частности, особенную важность представляют полученные в данной работе прямые измерения нейронной активности и поведения бодрствующих подвижных животных, формирующих когнитивные карты новой обстановки.

Для регистрации нейронной активности был использован новый подход — оптический флуоресцентный минимикроскоп NVista HD массой 2г, монтируемый на голову мыши. Для визуализации нейронов поля CA1 гиппокампа мышам предварительно вводился в мозг генетически кодируемый кальциевый сенсор GCaMP6s, после чего, через две недели, над той же структурой были имплантированы цилиндрические микроэндоскопы (GRIN – линзы). Спустя ещё две недели производилась регистрация кальциевого сигнала в ходе обследования мышами новой для них обстановки (кольцевого трека) с помощью минимикроскопа NVista HD, закреплённого на голове животных.

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

Behavioral determinants of place cells specialization during novel context exploration in mice

Sotskov V.P.^{1,2*}, Plusnin V.V.^{2,3}, Tiaglik A.B.¹, Konstantinov D.V.², Kryukova E.K.², Anokhin K.V.^{1,3,4}

1. *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;*

2. *Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia;*

3. *National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;*

4. *P. K. Anokhin Institute of Normal Physiology Russian Academy of Science, Moscow, Russia;*

* vsotskov@list.ru

Novel context is represented as a cognitive map in the hippocampus, encoded by new groups of spatially-specialized neurons. To date, the mechanism underlying this specialization remains poorly understood. To address this issue, we employed in vivo imaging of neuronal activity and behavioral tracking in freely behaving mice, exploring a novel context.

Neural registration of unrestrained animals was performed with a novel approach - miniature fluorescent microscope NVista HD with a total weight of 2g, directly mounted on mouse head. First, mice were infused with viral vector containing GCaMP6s calcium sensor in the hippocampus CA1 area. In two weeks, animals were implanted with GRIN lens above the site of the injection. After two weeks recovery, mice were head-mounted with miniature microscope prior to behavioral testing in the novel context, represented by circular o-maze track.

The acquired calcium signal was processed with automated in-house software, allowing identification of neuronal location and its firing rate. Identified calcium events were synchronized with animals running track and segmented behavioral acts. This data preprocessing allowed us to identify the parameters of place field corresponding to active cells and time onset of stable spatial specialization for these cells. In addition, we identified and analyzed exploratory behavioral acts preceding the formation of place fields.

35. Эпигенетика и электростатические свойства ДНК

Осипов А.А.^{1,2*}, Попова И.Ю.²

1. *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;*

2. *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;*

* aosypov@gmail.com

ДНК - сильно заряженная молекула, ее электростатические и другие физические свойства определяют ее взаимодействия с различными белками, особенно регулирующими транскрипцию.

Электростатический потенциал распределяется неравномерно вдоль ДНК и коррелирует с содержанием GC, но сильно зависит от последовательности и ее контекста. Сайты связывания транскрипционных факторов различных семейств расположены в протяженных областях повышенного электростатического потенциала, многократно превышающих размер белка. Распределение электростатического потенциала на поверхности транскрипционных факторов отражает структуру сайтов связывания. Промоторы в среднем имеют высокое значение профиля электростатического потенциала.

Сотни сайтов связывания транскрипционных факторов лежат в областях кодирования белка, общий процент их не очень высок, но значителен. Существуют сдвиги предпочтений кодонов и даже аминокислот вокруг промоторов и сайтов связывания транскрипционных факторов, охватывающих несколько сотен кодонов, и эти сдвиги обусловлены физическими свойствами рассмотренных кодонов, обеспечивающими правильные электростатические аттракторы для белков, регулирующих транскрипцию.

Эпигенетические сигналы, такие как метилирование и гидроксиметилирование цитозина, влияют на распределение электростатического потенциала вокруг ДНК и, таким образом, могут играть свою регуляторную роль за счет изменения электростатических взаимодействий между белками и ДНК. Другой тип эпигенетической системы, такой как модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и сумоилирование), изменяет электростатические свойства самих связывающих ДНК белков, что влияет на их поведение и вызывает регуляторные эффекты.

Поскольку молекулярные механизмы синаптической пластичности и памяти связаны с регуляцией экспрессии белков, электростатика играет важную роль в этих процессах в тесной связи с эпигенетикой.

Работа была поддержана грантом РФФ № 14-25 00072.

Epigenetics and DNA electrostatic properties

Osypov A.A.^{1,2*}, Popova I.Yu.²

1. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia;*

2. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

* aosypov@gmail.com

DNA is a highly charged molecule and its electrostatic and other physical properties define its interactions with different proteins, especially those regulating transcription.

Electrostatic potential is distributed nonuniformly along DNA and correlates with GC content, strongly depending on the sequence arrangement and its broad context. Binding sites of transcription factors of different protein families in different taxa are located in wide areas of high electrostatic potential, multiple times of the protein size. Electrostatic potential distribution on transcription factors protein

surface reflects that of binding sites. Promoters in average have high value of electrostatic potential profile.

Hundreds of transcription factors binding sites lie in protein coding areas. The overall percentage of them is not very high but significant. There are codons and even amino acids biases around promoters and transcription factors binding sites spanning for some hundred of codons and these biases are due to physical properties of the considered codons providing proper electrostatic attractors for transcription regulating proteins.

Epigenetic signals such as cytosine methylation and hydroxymethylation affect electrostatic potential distribution around DNA and thus may play their regulatory role through altering electrostatic interactions between proteins and DNA. Other type of epigenetic system such as histone proteins modifications (acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination and sumoylation) alters electrostatic properties of the DNA-binding proteins themselves, thus affecting their behavior and causing regulatory effects.

Since molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory involve protein expression regulation, electrostatics plays important role in that processes in close relation with epigenetics.

The work was supported by RSF grant 14-25 00072.

36. Эпигенетические изменения в разных зонах гиппокампа после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия у крыс двух линий с контрастной возбудимостью нервной системы

Дюжикова Н.А.^{1*}, Павлова М.Б.¹, Левина А.С.¹, Вайдо А.И.¹

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

* dyuzhikova@mail.ru

Эпигенетические механизмы регуляции функций мозга и поведения под влиянием патогенного психоэмоционального стресса интенсивно исследуются в последние годы. Однако, их зависимость от функционального состояния нервной системы, и его основного параметра — возбудимости, изучена в меньшей степени. Исследовали влияние длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС) (схема К.Гехта) в разные сроки после его окончания (24 часа, 2 недели, 2 месяца) на уровень метилирования ДНК (5-метилцитозин) и метилирования гистона H3 (по лизину в положении 4, H3K4me2-3) в нейронах разных районов дорсального и вентрального гиппокампа у крыс селектированных линий ВП и НП с контрастной возбудимостью нервной системы (ВП – высокий порог, НП – низкий порог). Использовали методы иммуногистохимии. Были выявлены межлинейные различия в базовом уровне H3K4me2-3 в СА3 и СА4 полях гиппокампа: у крыс линии ВП изучаемые показатели были выше, чем у крыс линии НП. Длительное стрессирование крыс низковозбудимой линии ВП оказывает влияние на процесс метилирования ДНК в вентральном гиппокампе, приводя к снижению

изучаемого показателя в поле СА3 через 2 недели и к повышению - в поле СА4 через 2 месяца после воздействия. Высоковозбудимые животные линии НП реагируют на ДЭБС отсроченным до 2-х недель повышением H3K4me2-3 в поле СА3, сохраняющемся до 2-х месяцев. Вместе с тем в зубчатой извилине у крыс этой линии выявлено снижение уровня метилирования гистона H3 через две недели после ДЭБС, сменяющееся повышением к 2-м месяцам после воздействия. Таким образом, происходящие под влиянием ДЭБС изменения метилирования ДНК и метилирования гистона H3K4 в дорсальном и вентральном гиппокампе имеют структурную и временную специфичность, обусловленную генетически детерминированными особенностями возбудимости нервной системы экспериментальных животных.

The epigenetic changes in different areas of the hippocampus after long-term emotional painful stress in rats of two lines with contrast excitability of the nervous system

Dyuzhikova N.A.^{1*}, Pavlova M.B.¹, Levina A.S.¹, Vaido A.I.¹

1. Pavlov Institute of Physiology of RAS, St. Petersburg, Russia;

* dyuzhikova@mail.ru

The epigenetic mechanisms of regulation of brain functions and behavior under the influence of pathogenic psycho-emotional stress have been intensively studied. However, their dependence on the functional state of the nervous system, and its main parameter — excitability, studied in less degree. The effect of long-term emotional-painful stress exposure (LEPS) (the scheme of K. Hecht) in different time after its end (24 hours, 2 weeks, 2 months) on the level of DNA methylation (5-methylcytosine) and methylation of histone H3 (at lysine in position 4, H3K4me2-3) in neurons of different areas of the dorsal and ventral hippocampus in rats of selected lines HT and LT with contrasting excitability of the nervous system (HT – high threshold, LT – low threshold) was investigated. The methods of immunohistochemistry were used. The interline differences in the base level H3K4me2-3 in CA3 and CA4 fields of the hippocampus were identified: the studied indicators in HT line rats were higher than in LT line rats. The exposure of the long-term stress on the HT rats has the influence on the process of DNA methylation in the ventral hippocampus, leading to the reduction of the studied parameter in field CA3 2 weeks after exposure and to its increasing in the field CA4 2 months after exposure. Animals of the LT line respond to LEPS by improving H3K4me2-3 in field CA3, deferred for 2 weeks and persisting up to 2 months. However, in the dentate gyrus in rats of this line a decrease in the level of methylation of H3 histone two weeks after LEPS was revealed, replaced by an increase in 2 months after exposure. Thus, the changes of DNA methylation and histone H3K4 methylation in dorsal and ventral hippocampus, occurring under the influence of LEPS, have structural and temporal specificity caused by genetically determined peculiarities of nervous system excitability of experimental animals.

Стволовые клетки. Нейрогенез. Нейротрансплантация. Stem cells. Neurogenesis. Neurotransplantation.

37. Анализ регуляторных контуров в интерактоме вновь образованных нейронов зубчатой извилины взрослого мозга мыши

Проскура А.Л.^{1*}, Ратушняк А.С.¹

1. Институт Вычислительных технологий СО РАН;

* annleop@mail.ru

В гиппокампе новые нейроны формируются в субгранулярной зоне зубчатой фасции. Значительная часть таких нейронов гибнет. Поэтому, исследование регулирования процессов выживания и роста новых нейронов является высоко актуальной задачей. С использованием технологии GeneNet (РОСПАТЕНТ № 990006 от 15/02/1999) был реконструирован интерактом новых нейронов, обеспечивающий их рост и выживание во взрослом мозге (<http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer>).

Одним из ключевых регуляторов выживания и миграции новых нейронов во взрослом мозге выступает BDNF (Brain-derived neurotrophic factor). BDNF запускает каскад взаимодействий (BDNF → TrkB → PI3K → [PIP2 → PIP3] → PDK1 → Akt → mTOR система), поддерживая рост новых клеток.

Белок Girdin (Akt phosphorylation enhancer) выступает в качестве остова макрокомплекса белков, в котором пространственно сближаются PI3K, Akt, PIP3. Он также взаимодействует с NR2B субъединицей НМДА рецепторов, которые присутствуют на синаптических контактах новых нейронов во взрослом гиппокампе. Его прямое взаимодействие с нитями актина может обеспечивать регулирование протеинкиназами ремоделирования цитоскелета и, соответственно, миграцию клеток.

Girdin прямо взаимодействует с белком DISC1 (Disrupted in schizophrenia 1 protein), который ослабляет его связи в комплексе. Имеются данные, что подавление активности DISC1 ускоряло нейрональную интеграцию, что приводило к морфологическим нарушениям и неправильному позиционированию новых клеток зубчатой фасции. Таким образом, DISC1, оказывая ингибирующее влияние на Girdin, обеспечивает тонкую модуляцию процессов миграции и инкорпорации новых нейронов в зубчатой фасции.

В работе использованы данные, полученные при выполнении проекта РАН № IV.35.2.6 и проекта РФФИ №17-04-01440а.

Analysing regulation pathways in the adult-born hippocampal dentate gyrus neurons interactome

Proskura A.L.^{1*}, Ratushnyak A.S.¹

1. Institute of Computational Technologies SB RAS;

* annleop@mail.ru

Hippocampal dentate gyrus (DG) is a region where neurons are continuously produced throughout life. Significant portion of these adult-born neurons gets eliminated. Consequently, it is of great importance to investigate the process of survival and growth displayed by adult-born neurons. With the help of GeneNet technology (ROSPATENT No. 990006 from 15/02/1999) the interactome of adult-born neurons responsible for their growth and survival was reconstructed (<http://wwwmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer>).

BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) is one of the key regulators affecting survival and migration of juvenile neurons in the adult brain. BDNF triggers a cascade of interactions (BDNF → TrkB → PI3K → [PIP2 → PIP3] → PDK1 → Akt → mTOR system), supporting adult-born cells growth.

Girdin protein (Akt phosphorylation enhancer) acts as a core of a macrocomplex that spatially brings together PI3K, Akt, and PIP3. It also interacts with the NR2B subunit of NMDA receptors present at the synaptic contacts of adult-born neurons. Its direct interaction with actin strands can provide the proteinkinase-mediated regulation of cytoskeleton remodeling, which could be important for cell migration.

Girdin directly interacts with the DISC1 protein (Disrupted in schizophrenia 1 protein), which weakens its bonds in the complex. There is evidence that suppression of DISC1 activity accelerated neuronal integration, which resulted in morphological disturbances and incorrect positioning of new neurons in the dentate gyrus. Thus, DISC1, having an inhibitory effect on Girdin, finely modulates migration and incorporation of the juvenile neurons into the dentate gyrus.

In this paper the data obtained during the implementation of RAS IV.35.2.6 and the RFBR 17-04-01440a projects are used.

38. Влияние облучения мышей протонами на нейрогенез взрослого мозга и поведение

Ревещин А.В.^{2*}, Перепелкина О.В.¹, Пантелеев Д.Ю.², Николаев Г.М.¹, Шамадыкова Д.В.², Тарасова А.Ю.¹, Огиенко Н.О.¹, Соллюс Г.М.², Кошлань И.В.³, Полетаева И.И.¹

1. *Биологический факультет МГУ имени В.В. Ломоносова, Москва, Россия;*

2. *Институт Биологии Гена РАН, Москва, Россия;*

3. *Объединенный Институт ядерных исследований, Дубна, Россия;*

* revishchin@mail.ru

Облучение самцов мышей F1 (СВАхС57BL/6J, n=25) проводили пучком протонов (1, 2 и 4 Gy 150 МэВ) и в сопоставлении с контролем (n=39) оценивали их поведение и нейрогенез взрослого мозга. Нейроморфологические исследования проводили через 2, 4 и 6 месяцев после облучения. Во всех случаях найдено уменьшение количества пролиферирующих клеток в субгранулярном слое зубчатой фасции гиппокампа и в субвентрикулярной зоне боковых желудочков при дозах облучения 2 и 4 Gy. Достоверных изменений количества нейронов, иммунопозитивных по NeuN, в зубчатой фасции и фронтальной области коры не найдено. Резкого падения веса животных и резких изменений в адекватности выполнения животными когнитивных тестов (экстраполяция, неисчезаемость, реакция на новизну) и тестов, оценивающих тревожность не выявлено. Быстрота выполнения теста на поиск входа в укрытие (основанного на оборонительной мотивации и достаточно простого по своей логической структуре) не отличалась от контроля. Но доли мышей двух групп, решивших наиболее сложные пробы теста (с замаскированным лазом в темную часть камеры), различались. Среди облученных было меньше особей, решивших пробы с лазом, присыпанным стружкой, тогда как пробу с лазом, закрытым пробкой, они достоверно решали более успешно, чем контроль. Предварительный характер данных не позволяет делать решительных выводов о влиянии использованного воздействия, однако устойчивость поведения в использованных тестах с течением времени после облучения заслуживает внимания. Поддержано ОФИ–м, грант №17-29-01001 и Программой N NIOKTR AAAA-A16-116021660055-1.

The influence of proton irradiation on mouse adult neurogenesis and behavior

Revishchin A.V.^{2*}, Perepelkina O.V.¹, Panteleev D.Yu.², Nikolaev G.M.¹, Shamadikova D.V.², Tarasova A.Yu.¹, Ogienko N.A.¹, Solius G.M.², Koshlan I.V.³, Poletaeva I.I.¹

1. *Biology Department Moscow State University, Moscow, Russia;*

2. *Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;*

3. *Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia;*

* revishchin@mail.ru

Male F1 hybrid (CBA x C57BL/6J) mice were irradiated by proton beams (1, 2 and 4 Gy 150 MeV, n=25) and their behavior and adult brain neurogenesis were compared with those of control animals (n=39). Neurogenesis analysis was performed in 2, 4 and 6 months after the treatment. The decrease of proliferating cells numbers in subgranular dentate layer and in subventricular zone was detected in all cases after irradiation doses of 2 and 4 Gy. No significant changes in the neuronal numbers (immunopositivity to NeuN) were found in dentate fascia and frontal cortical areas. No acute decrease in body weight was found as well as no abrupt changes in logic task performance (extrapolation, puzzle box and novelty tests) and in tests which evaluate anxiety. The puzzle-box test latency (based on avoidance motivation and rather simple by logic structure) was similar in experimental and control groups. At the same time there were differences in the proportion of experimental and control mice able to solve the puzzle-box trials which required the penetration into the dark compartment when the respective underpass was masked. The irradiated mice were less successful, than controls, when the task required to dig the wood shavings which masked the underpass, while their proportion was significantly higher when the task was to remove the light plug by teeth. The preliminary nature of these findings don't permit to make the firm conclusions on treatment effects, although the stable pattern of behavior in tests used during long period after the irradiation deserves the attention. Supported by OFI-m, grant #17-29-01001 and the Program N NIOKTR AAAA-A16-116021660055-1.

39. Влияние условий «обогащенной среды» на уровень нейрогенеза в гиппокампе взрослого мозга у мышей селектированных линий

Перепелкина О.В.^{1*}, Тарасова А.Ю.¹, Огиенко Н.А.¹, Ривищин А.В.², Павлова Г.В.², Зорина З.А.¹, Полетаева И.И.¹

1. *Биологический факультет МГУ имени В.В. Ломоносова, Москва, Россия;*

2. *Институт биологии гена Российской Академии наук, Москва, Россия.;*

* o_perepel73@mail.ru

Проводили оценку уровня нейрогенеза в зубчатой фасции гиппокампа у мышей двух пар линий после пребывания в условиях «обогащенной среды» -

ОС (большие клетки с возможностью «бегать в колесах» и т.п.). 2 линии были селектированы на большой (БМ) и малый (ММ) относительный вес мозга. Другая пара линий - это мыши, селектируемые на высокую способность к экстраполяции и низкую тревожность в этом тесте (ЭКС) и контрольная популяция (КоЭКС, поддерживается без отбора).

С мышами БМ и ММ было проведено 2 эксперимента. В 1-м эксперименте мышей помещали в возрасте 30 дн. в ОС на 60 дней, во 2-м - находились там с рождения до возраста 90 дн. Картина уровня нейрогенеза была идентична в обоих экспериментах. Среднее число пост-митотических клеток (окраска с использованием антител к белку Ki-67) было достоверно больше у мышей ММ из ОС, чем у 3 других групп. Возможно, это связано с компенсацией более низкой фоновой пролиферативной активностью у ММ (в связи с отбором на малый размер мозг и возможным повышенным апоптозом). Мышей линий ЭКС и КоЭКС помещали в «обогащенную среду» в 25 дн. возрасте на 60 дн. Среднее число пост-митотических клеток на срез в зубчатой фасции гиппокампа было достоверно больше у мышей группы ЭКС из ОС по сравнению с группами КоЭКС. Возможно, что на более высокий уровень нейрогенеза у ЭКС после ОС повлияла история отбора селекции низко тревожных особей. Изменения поведения в обеих парах генотипов имели сложный характер, что свидетельствует о дифференциальном (и сложном) влиянии ОС на мышей разных генотипов. Поддержано грантом РФФИ №16-04-01169 и Госпрограммой N NIOKTR AAAA-A16-116021660055-1.

Environment enrichment and adult hippocampal neurogenesis in mice of selected strains

Perepelkina O.V.^{1*}, Tarasova A.Yu.¹, Ogienko N.A.¹, Revishchin A.V.², Pavlova G.V.², Zorina Z.A.¹, Poletaeva I.I.¹

1. *Biology Department Moscow State University, Moscow, Russia;*

2. *Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia ;*

* o_perepel73@mail.ru

The adult neurogenesis level in hippocampal dentate gyrus was analyzed in mice of 2 pairs of genotypes (lines) as the result of environmental enrichment (EE). During EE animals lived in large cages where they could move via tunnels, move in running wheels etc. Two lines were selected for large (LB) and small (SB) relative brain weight. Another pair of genotypes were mice, selected for high capacity for extrapolation and low anxiety in this test (EX) and mice of control unselected population (CoEX).

Two EE experiments were performed with LB and SB mice. In the 1st one 30 days old age mice were placed into EE for 60 days. In the 2nd experiment mice were maintained in EE for 90 days starting from neonatal age. The patterns of adult neurogenesis changes were similar in both cases. The mean numbers of post-mitotic cells (staining using antibodies to Ki-67 proteins) were significantly higher in SB

mice from EE in comparison with 3 other groups. It is possible that this effect was due to presumably higher apoptosis in SB line which was compensated by maintenance in EE. 25 days old EX and CoEX mice were placed in EE for 60 days. The mean numbers of post-mitotic cells per slice in hippocampal dentate gyrus were significantly higher in EX mice samples from EE in comparison with both groups of CoEX mice. It is possible that this effect could be connected to the history of EX selection for the reduced anxiety. The behavioral changes in both pairs of genotypes were complicated which evidence for differentiated (and complex) influence of EE on mice of different genotypes. Supported by RFBR grant №16-04-01169 and State N NIOKTR AAAA-A16-116021660055-1.

40. Изменение числа регенерирующих нервных волокон в передавленном седалищном нерве крысы после введения нейральных клеток-предшественников

Петрова Е.С.^{1*}, Исаева Е.Н.¹

1. ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия;

* morphologija@yandex.ru

Цель настоящей работы - изучение влияния аллотрансплантатов, состоящих из клеток эмбрионального спинного мозга, на регенерацию передавленного нерва крысы, используя иммуногистохимическое выявление белка промежуточных филаментов – периферина. Эксперименты осуществляли с учетом «Правил работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Седалищные нервы крыс Вистар (n=14) передавливали (лигатура, 40 с) и субперинеурально вводили взвесь диссоциированных клеток спинного мозга эмбрионов крыс 15 сут развития. Спинной мозг 15-суточных эмбрионов содержит нейральные стволовые/прогениторные клетки, которые способны вырабатывать ростовые и нейротрофические факторы. Ранее показано, что такие трансплантаты сохраняют жизнеспособность в течение 2 мес. Часть пересаженных клеток дифференцируется в нейроны и глиоциты. В настоящей работе проводили анализ фрагментов нерва реципиента дистальнее места повреждения через 21 сут после операции. Для выявления аксонов использовали кроличьи поликлональные антитела к периферину (PE) (Abcam, Великобритания). PE содержится в осевых цилиндрах периферических нервных волокон и выполняет функцию стабилизации диаметра аксона. Анализ поперечных срезов через нерв показал, что через 21 сут после передавливания и введения нейральных предшественников число аксонов на единицу площади превышает контроль (передавливание без введения клеток) более, чем в 1,5 раза. Таким образом, показано, что трансплантация в поврежденный нерв диссоциированных клеток эмбрионального спинного мозга способствует росту нервных волокон реципиента.

Changing the number of regenerating fibers in the damaged sciatic nerve of the rat after transplantation of neural progenitors

Petrova E.S.^{1*}, Isaeva E.N.¹

1. *FSBSI “Institute of Experimental Medicine”, St. Petersburg, Russia ;*

* *morphologija@yandex.ru*

The aim of this study is to investigate the effect of rat embryonic spinal cord cells on the regeneration of a damaged rat nerve, using an immunohistochemical detection of peripherin, an intermediate filament protein. All experiments were conducted according to the International Rules of the Declaration of Helsinki on Humane Treatment of Animals and “Regulations for Studies Using Experimental Animals” (USSR Ministry of Health Decree no. 775 of August 12, 1977). The sciatic nerve of Wistar rats (n = 14) was damaged (ligature, 40 sec) and the suspension of dissociated spinal cord cells of 15-day gestation rat embryos was injected subperineurally. The spinal cord of the 15-day embryo contains neural stem / progenitor cells that produce growth and neurotrophic factors. Previously, it was shown that such grafts survive for 2 months and a part of the transplanted cells differentiate into neurons and gliocytes. In the present study, we analyzed the nerve fibers in the distal segment of the injured nerve of the recipient 21 days after the operation. Rabbit polyclonal antibodies to peripherin (Absam, UK) were used to detect axons. 21 days after injury and injection of rat embryonic spinal cord cells, the number of axons in the nerve increases by more than 1.5 times in comparison with the control (damaged nerve). Thus, transplantation of dissociated cells of the embryonic spinal cord into a damaged nerve promotes the growth of the nerve fibers of the recipient.

41. МРТ-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ НЕЙРОГЕНЕЗА В ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Запара Т.А.^{1*}, Ромащенко А.В.¹, Вечкапова С.О.¹

1. *Институт вычислительных технологий СО РАН, Новосибирск, Россия;*

* *zapara_t@mail.ru*

В последние годы получены убедительные доказательства постнатального нейрогенеза в гиппокампе. Клетки гиппокампа способны делиться с образованием функционально активных нейронов, генерировать межнейронных связи, создавать новые межклеточные контакты. Образование новых нейронных сетей является многофазным процессом. Однако в большинстве исследований используются инвазивные методы, которые обеспечивают только прерывистый по этапный анализ процессов, ведущих к созданию новых сетей. Представляется целесообразным использование неинвазивных методов анализа, обеспечивающий непрерывный инструментальный контроль нескольких последовательных фаз состояния структур мозга у конкретного

экспериментального объекта. Проведен анализ изменений гиппокампа мышей, вызванных физическими нагрузками (свободный доступ к колесу активности) выполненный с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) – 11.7 Тесла.

Обнаружили, что предоставление физической нагрузки мышам не отразилось на общем объеме гиппокампа. Однако в группе животных, имевших свободный доступ к колесу активности, разница объема между правой и левой частями гиппокампа через 2 недели была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, используя МРТ метод мы показали, что физическая активность мыши ассоциированная с индукцией постнатального нейрогенеза снижает межполушарную асимметрию гиппокампов.

В работе использованы данные, полученные при выполнении проекта РАН № IV.35.2.6 и проекта РФФИ №17-04-01440а.

MRI-ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF STIMULATION OF NEUROGENESIS IN THE LIMBIC SYSTEM OF ADULT ANIMALS

Zapara T.A.^{1*}, Romachenko A.V.¹, Vechkapova S.O.¹

1. Institute of Computational Technologies of SB RAS, Novosibirsk, Russia;

* zapara_t@mail.ru

In recent years, convincing evidence of postnatal neurogenesis in the hippocampus has been obtained. Hippocampal cells are able to divide with the formation of functionally active neurons, generate inter-neural connections, created new intercellular contacts. The formation of new neural networks is a multiphase process. However, most studies use invasive methods that provide only intermittent, continuous analysis of the processes leading to the creation of new networks. It seems expedient to use non-invasive methods of analysis that provides continuous instrumental monitoring of several successive phases of the state of brain structures in a particular experimental object. The analysis of changes in the hippocampus of mice caused by physical activity (free access to the activity wheel) performed by magnetic resonance imaging (MRI) on the ultra-high-resolution tomograph BioSpec 117/16 USR (Bruker, Germany) - 11.7 Tesla.

It was found that the provision of physical activity to mice did not affect the total volume of the hippocampus. However, in the group of animals that had free access to the activity wheel, the volume difference between the right and left parts of the hippocampus was significantly lower after 2 weeks compared to the control group. Thus, using MRI methods, we showed that the physical activity associated with the induction of postnatal neurogenesis reduce hemispheric asymmetry of the hippocampus

In this paper the data obtained during the implementation of RAS IV.35.2.6 and the RFBR 17-04-01440a projects are used

42. Моделирование травм мозга in vitro и новые методы восстановления гетерогенной структуры нейронных сетей.

Антипова О.О.^{1*}, Пигарева Я.И.¹, Гладков А.А.^{1,2}, Казанцев В.Б.¹, Мухина И.В.^{2,1}, Пимашкин А.С.¹

1. Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;

2. Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

* antipova@neuro.nnov.ru

Повреждения центральной нервной системы являются одной из ключевых проблем в современной медицине в связи со сложной организацией нейронных сетей и ограниченной способностью к регенерации. Одной из перспективных направлений является использование скаффолдов - имплантов-каркасов для прогениторных и стволовых клеток. Однако, на сегодняшний день скаффолды имеют неупорядоченную структуру и поэтому не позволяют воссоздать морфологию нейрональной сети в месте до повреждения. Для разработки метода интеграции нейронной сети в сеть со сформированной гетерогенной структурой мы использовали микрофлюидные чипы. Для данной задачи был разработан чип с тремя камерами, в каждой из которых по отдельности выращивались культуры нейронов. Между культурами формировались однонаправленные синаптические связи, что было показано в предыдущих работах коллектива.

Мы смоделировали повреждение ЦНС, вырастив 2 изолированные культуры (E18) в крайних камерах чипа. На 12-й день диссоциированные клетки подсаживались в среднюю камеру, для восстановления или усиления слабых связей между сетями клеток. Уже на 18 день заполнение составило 100%. Анализ биоэлектрической активности выращенных последовательно культур в чипе показал, что слабые синаптические связи между двумя популяциями клеток нейронов гиппокампа могут быть усилены за счет интеграции новой популяции клеток на место роста аксонов - в среднюю камеру. Полученный результат может использоваться для создания нового типа скаффолдов с реалистичной гетерогенной архитектурой связей между нейронами для интеграции с местом травмы мозга. Также данный чип может быть использован для моделирования трисинаптического пути гиппокампа для изучения клеточных и молекулярных механизмов памяти.

Исследование было выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации на государственную поддержку молодых российских ученых - кандидатов наук (МК-6795.2018.4).

Modeling brain injuries in vitro and development of new methods for recovering the heterogeneous structure of neural networks.

Antipova O.^{1*}, Pigareva Y.¹, Gladkov A.^{1,2}, Kazantsev V.¹, Mukhina I.^{2,1}, Pimashkin A.¹

1. *N.I. Lobachevsky State University, Nizhni Novgorod, Russia;*

2. *Research Medical University of Volga region, Nizhni Novgorod, Russia;*

* antipova@neuro.nnov.ru

Injury of the central nervous system is one of the key problems in modern medicine due to the complex organization of neural networks and limited ability for regeneration. One of the perspective fields in methods of the brain injury repair is the using a scaffolds as a skeleton for progenitor and stem cells and an implant for recovery. However, the scaffolds have uniform structure and the morphology of the neural network in the connectivity of the injury area can not be recovered to initial state. We used microfluidic technology to develop a method for integrating the neurons into the neural network with a heterogeneous structure,. We developed a microfluidic chip which consisted of three chambers and in each of them the neuronal cultures were grown separately. Between the cultures a unidirectional synaptic connectivity was formed, which was shown in previous works of our team. In this study we developed a model of the brain damage by growing two isolated cultures (E18) in the chambers of the chip. On 12th days in vitro new dissociated cells were plated into the chamber between two mature cultures to restore or strengthen weak connections between the networks. Analysis of the bioelectrical activity of sequentially grown cultures in the chip showed that the weak synaptic connections between two populations of hippocampal neuronal cells can be enhanced by integrating new neurons into the network. Such methods can be used to create a new type of scaffold which can repair a realistic heterogeneous architecture of brain injury area. Also it can be used to engineer a trisynaptic loop of the hippocampus to study cellular and molecular mechanisms of information processing, learning and memory.

This research was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists - candidates of sciences (МК-6795.2018.4).

43. Память и стволовые клетки

Асланиди К.Б.^{1*}

1. *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;*

* kbaslanidi@gmail.com

Сравнительный анализ проявлений феномена памяти у пресноводных планарий и высших животных, включая человека, позволил обсудить некоторые общебиологические понятия. В частности, показано:

- биологическая память на уровне организма является системным процессом, включающим согласованные действия многих типов стволовых клеток;

- стволовые клетки играют важную роль в процессах получения, хранения и использования информации, как на уровне генома, так и на уровне иммунной системы или на уровне нейронной памяти;

- на уровне организма генетическая память способна, а иммунная и нейронная памяти не способны сохранять информацию о внешних воздействиях на временах жизни индивидуума;

- на клеточном уровне механизмы переработки информации у планарий и у человека сходны по многим параметрам и способны сохранять информацию о внешних воздействиях на временах жизни индивидуума;

- на молекулярном уровне память живых систем способна сохранять информацию о внешних воздействиях на временах жизни индивидуума и не отличается от памяти, свойственной таким объектам неживой природы, как пластилин или медная проволока.

Анализ имеющихся экспериментальных фактов позволяет утверждать, что необласты планарий могут помочь в будущем разрешить самые интригующие загадки современной биологии, такие как парадоксальность избыточности генома и непостижимость молекулярных основ обучения и памяти.

Memory and stem cells

Aslanidi K.B.^{1*}

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;

* kbaslanidi@gmail.com

A comparative analysis of the manifestations of the memory phenomenon in freshwater planaria and higher animals, including humans, allowed us to discuss some general biological concepts. It was shown:

- biological memory at the organism level is a systemic process, including coordination of actions of many types of stem cells;

- stem cells play an important role in the processes of obtaining, storing and using information, both at the genome level and at the level of the immune system or at the level of neural memory;

- the genetic memory is capable, but the immune and neural memory are not able, to store information about external influences on the individual's lifetimes;

- the mechanisms for processing information in planarians and in humans are similar in many ways and are able to preserve information about external influences at the cellular level on the individual's lifetimes;

- the memory of living systems at the molecular level is capable of storing information about external influences on the individual's lifetimes and does not differ from the memory inherited in such inanimate objects such as clay or copper wire.

An analysis of the available experimental facts allows us to state that the

planarian neoblasts can help in the future to solve the most intriguing mysteries of modern biology.

44. Развитие и функционирование трансплантированной ткани в условиях изоляции от мозга: интраокулярные нейротрансплантаты

Журавлева З.Н.^{1*}

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

* zhuravleva@iteb.ru

Интраокулярная трансплантация является одной из форм культивирования *in vivo*. Этот метод находит широкое применение в экспериментальной нейробиологии. Передняя камера глаза обладает иммунной привилегированностью, что обеспечивает жизнеспособность трансплантированной эмбриональной ткани в течение длительного времени. В данной работе интраокулярная трансплантация использовалась в качестве модели для изучения особенностей функционирования нервной ткани в денервированном участке головного мозга. Частичная или полная денервация нейронов может возникать в результате черепно-мозговых травм или нейродегенеративных болезней. В докладе будут представлены результаты экспериментальных работ, выполненных на трансплантатах гиппокампа, неокортекса и септальной области в лаборатории, прежде руководимой проф. О.С. Виноградовой.

С помощью конфокальной и электронной микроскопии было показано, что в интраокулярные нейротрансплантаты из радужной оболочки по периваскулярным пространствам вырастают симпатические нервы, которые затем проникают в паренхиму трансплантатов, приобретают черты аксонов центрального типа и формируют с нейронами гиппокампа типичные для ЦНС синаптические контакты. Иммунохимический анализ трансплантированной ткани неокортекса выявил нарушение фенотипической дифференцировки нейронов и значительное снижение числа ГАМК-ергических тормозных нейронов. В рамках современных представлений о «трехчастном» строении синапсов было проведено изучение глиально-синаптических взаимодействий при формировании функциональных связей с неспецифическими нейронными мишенями. Сравнение морфометрических характеристик синапсов в трансплантатах септум и септальных ядрах *in situ* показало, что при установлении атипичных контактов происходит увеличение степени окружения синаптических окончаний астроцитарными отростками. В то же время в трансплантатах с патологической эпилептиформной активностью наблюдалось снижение доли перисинаптической астроглии.

Работа поддержана РФФИ (грант № 17-04-00786).

Development and functioning of transplanted tissue isolated from the brain: intraocular neurografts

Zhuravleva Z.^{1*}

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;

* zhuravleva@iteb.ru

Intraocular transplantation is one of the forms of tissue culture in vivo. This method is widely used in experimental neuroscience. The anterior chamber of the eye has an immune privilege, which ensures the viability of transplanted embryonic tissue for a long time. In this work, intraocular transplantation was used as a model for studying the functioning of a nervous tissue in a denervated area of the brain. A partial or complete denervation of neurons can result from craniocerebral traumas or neurodegenerative diseases. The report presents the results of experimental studies performed on transplants of the hippocampus, neocortex and septal region in the laboratory formerly directed by Prof. O.S. Vinogradova.

It was shown using confocal and electron microscopy that sympathetic nerves grow into the intraocular neurotransplants from the iris along the perivascular spaces, then penetrate into the graft parenchyma, acquire features of the central type axons, and form typical CNS synaptic contacts with hippocampal neurons. An immunochemical analysis of grafted tissue of the neocortex revealed a disturbance of the phenotypic differentiation of neurons and a significant decrease in the number of GABAergic inhibitory neurons. In accordance with the modern "tripartite synapse" concept, the study of glia–synapse interactions during the formation of functional communications with nonspecific neuronal targets was performed. A comparison of the morphometric characteristics of synapses between septal transplants and normal septum showed an increase in the degree of surrounding of synapses by astrocytic processes in atypical contacts. At the same time, a decrease in the proportion of perisynaptic astroglia was observed in transplants with pathological epileptiform activity.

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 17-04-00786).

45. Характеристика гиппокампального нейрогенеза у крыс линии Крушинского-Молодкиной и его роль в эпилептогенезе

Наслузова Е.В.^{1*}, Куликов А.А.¹, Глазова М.В.¹, Черниговская Е.В.¹

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН);

* nelizabeth@yandex.ru

Крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) используются для изучения механизмов формирования эпилептиформной активности. Судорожная

готовность у крыс КМ развивается в ходе постнатального онтогенеза, и к концу 3-го месяца жизни крысы демонстрируют стабильные аудиогенные припадки. Целью нашей работы было изучение гиппокампального нейрогенеза у крыс линии Крушинского-Молодкиной в возрасте от 14 дней до 4 месяцев и на начальных стадиях эпилептогенеза.

С помощью двух маркеров пролиферации (BrdU и Ki67) мы показали, что уровень пролиферации на 14 день жизни был значительно выше, чем у взрослых крыс, но у крыс линий КМ и Вистар не отличался. В возрасте 30 дней у крыс КМ в 2 раза выше уровень пролиферативной активности в субгранулярной зоне гиппокампа по сравнению с крысами линии Вистар. Сходные данные получены для двухмесячных крыс и для четырехмесячных крыс. Это позволяет предположить, что повышенная пролиферативная активность клеток в гиппокампе лежит в основе развития судорожной готовности.

Используя двойное иммуногистохимическое мечение на BrdU и маркер зрелых нейронов NeuN, мы продемонстрировали, что у четырехмесячных крыс линии КМ, перенесших однократный судорожный припадок или семикратные судорожные припадки, судорожная активность способствует дифференцировке вновь образованных клеток по нейрональному типу, ускоряя созревание этих клеток. При этом наблюдается aberrantная миграция вновь образованных клеток в хилус.

Таким образом, мы продемонстрировали, что в возрасте от 14 дней до 4 месяцев у крыс линии КМ наблюдается повышенный уровень пролиферации и усиление aberrantной миграции, что способствует формированию судорожной готовности. Сформированная эпилептиформная активность способствует дифференцировке вновь образованных клеток по нейрональному типу.

Работа поддержана фондом РФФИ (№ 16-04-00777) и Гос.задания по теме № АААА-А18-118012290371-3.

Hippocampal neurogenesis in Krushinskii-Molodkina rats and its participation in epileptogenesis

Nasluzova E.^{1*}, Kulikov A.A.¹, Glazova M.V.¹, Chernigovskaya E.¹

1. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences;

* nelizabeth@yandex.ru

Krushinskii-Molodkina rats (KM) are used for studying of epileptogenetic mechanisms. Seizure activity in this model is formed during postnatal life and stable audiogenic seizures occur only by the end of third month after birth. The aim of our research was to investigate hippocampal neurogenesis in KM rats from 14 days till 4 months and during first stages of epileptogenesis.

We used two proliferative markers (BrdU and Ki67) to demonstrate that proliferative activity at P14 was considerably higher than in adults but was the same

in Wistar and KM. However, at P30 it was twice as much in KM rats as in Wistar. Similar data were obtained for P60 and P120. All things considered, we propose that increased proliferative activity in hippocampus underlies epileptogenesis.

We used double immunohistochemical labelling of BrdU and NeuN (marker for mature neurons) to demonstrate that seizure activity promotes neuronal differentiation of newborn cells by accelerating the neuronal maturation in 4 month old KM rats which were exposed to audiogenic stimulation one or seven times. Also we detected aberrant migration of newborn cells into hilus.

Eventually, we demonstrated that increased proliferative activity and aberrant migration in KM rats from P14 till P120 promote epileptogenesis. Epileptiform activity stimulates neuronal differentiation of newborn cells.

46. Хронический непредсказуемый стресс усиливает нейрональную дифференцировку в гиппокампе крыс

Степаничев М.Ю.^{1*}, Аниол В.А.¹, Манолова А.О.¹, Лазарева Н.А.¹, Гуляева Н.В.¹
1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* mikhail_stepanichev@yahoo.com

Хронический стресс может приводить к различным патологиям мозга, в том числе депрессии и пост-травматическим расстройствам. Модель хронического непредсказуемого стресса (ХНС) используется для исследования развития депрессивно-подобного состояния у животных. Механизмы, которые приводят к этому, по-видимому, аналогичны тем, что наблюдаются у человека при развитии стресс-индуцированной депрессии. В работе изучали изменения процессов нейрогенеза в гиппокампе самцов крыс Вистар, подвергнутых ХНС. Процедура ХНС состояла в предъявлении набора стрессирующих факторов (депривации еды и/или питья, мокрой подстилки, наклонной клетки, скучивания или изоляции, изменения светового режима) в течение 8 нед. с их сменой дважды в сутки. Через 4 нед. ХНС крысам вводили BrdU для оценки долговременных эффектов стрессорного воздействия на дифференцировку клеток. ХНС приводил к развитию депрессивно-подобного состояния (ангедонии). В зубчатой фасции не удалось обнаружить изменения числа BrdU-позитивных клеток. ХНС также не влиял на пролиферацию клеток-предшественников, оцененную по числу PCNA-позитивных ядер. Таким образом, не наблюдалось существенных изменений пролиферации клеток в гиппокампе как в ходе, так и в результате хронического воздействия стрессоров. В то же время, число клеток, экспрессирующих маркер нейрональной дифференцировки даблкортин, увеличивалось в субгранулярной зоне зубчатой фасции. Это свидетельствует о стимулирующем эффекте ХНС на дифференцировку клеток по нейрональному типу. Результаты работы указывают на сложный характер регуляции нейрогенеза при хроническом стрессе и предполагают, что увеличение дифференцировки по нейрональному

типу может вносить определенный вклад в развитие депрессивно-подобных изменений поведения крыс.

Поддержано грантом РФФИ No 14-25-00136.

Chronic unpredictable mild stress stimulates neuronal differentiation in the rat hippocampus

Stepanichev M. Yu.^{1*}, Aniol V. A.¹, Manolova A. O.¹, Lazareva N. A.¹, Gulyaeva N. V.¹
1. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia;
* mikhail_stepanichev@yahoo.com

Chronic stress results in a variety of brain pathologies, including depression and post-traumatic stress disorder. The model of chronic unpredictable stress (CUS) is used to study the development of depressive-like condition in animals. The mechanisms that lead to this seem to be similar to those observed in humans in the development of stress-induced depression. The changes in neurogenesis in the hippocampus of male Wistar rats subjected to CUS were studied. CUS procedure consisted of presentation of a set of stressful factors (deprivation of food and/or drink, wet litter, cell inclination, bored or isolated, change of light regime) for 8 weeks with their change twice a day. In 4 weeks, the stressed rats were injected with BrdU to assess the long-term effects of stress on cell differentiation. CUS led to the development of depressive-like state (anhedonia). Changes in the number of BrdU-positive cells were not detected in the dentate gyrus. CUS also did not affect the proliferation of precursor cells, estimated by the number of PCNA-positive nuclei. Thus, there were no significant changes in the proliferation of cells in the hippocampus, both during and as a result of chronic exposure to stressors. At the same time, the number of cells expressing the marker of neuronal differentiation doublecortin increased in the subgranular zone of the dentate gyrus. This indicates the stimulating effect of CUS on cell differentiation by neuronal type. Our data show more complex regulation of neurogenesis in chronic stress and suggest that increased differentiation by neuronal type may contribute to the development of depressive-like changes in rat behavior.

This study was supported by RSF, grant no. 14-25-00136.

Математическое моделирование когнитивных функций и ритмогенеза

Mathematical modeling of cognitive functions and rhythmogenesis

47. Гиппокампальная функция эпизодической памяти в вычислительных модельных исследованиях

Цукерман В.Д.^{1*}, Еритенко Н.А.², Кожин А.А.³

1. Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ЮФУ, Ростов-на-Дону, Россия;

2. Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия ;

3. Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;

* vtsukerman17@gmail.com

Фундаментальную роль в кодировании и вызове из памяти эпизодов, формировании предсказаний и планировании предстоящих действий играет обучение последовательному временному порядку событий в энторинально-гиппокампальной системе и её взаимодействие с париетальной и префронтальной корой мозга. На основе хорошо изученных нейродинамических феноменов Phase–Amplitude Coupling (PAC), Cross-Frequency Coupling (CFC), фазовой прецессии, различных фазовых отношений между быстрыми и медленными нейронными ритмами мозга и связанных с ними функций кодирования и вызова эпизодической памяти, разработана свободно-масштабируемая нейросетевая когнитивная архитектура. Вычислительные исследования этой архитектуры, показали ее полезность в качестве модельной системы решения задач пространственная навигации, как основной модели целенаправленного поведения в экспериментальной когнитивной нейронауке, высокоуровневого кодирования в задачах категоризации, а также реализации базовой функции эпизодической памяти – формировании пространственно-временного порядка последовательности событий индивидуального опыта организма с использованием пластических нейросетевых свойств.

Hippocampal function of episodic memory in computational model studies

Tsukerman V.D.^{1*}, Jeritenko N.A.², Kozhin A.A.³

1. *Academy of Biology and Biotechnology SFEDU, Rostov-on-Don, Russia;*

2. *Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia ;*

3. *Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;*

* vtsukerman17@gmail.com

A fundamental role in coding and recalling episodes from memory, forming predictions and planning for forthcoming actions is training in the sequential temporal order of events in the entorhinal-hippocampal system and its interaction with the parietal and prefrontal cortex of the brain. Based on the well-studied neurodynamic phenomena Phase-Amplitude Coupling (PAC), Cross-Frequency Coupling (CFC), phase precession, various phase relationships between fast and slow neuronal brain rhythms and associated coding and episodic memory functions, a free-scalable neural network cognitive architecture was developed. Computational studies of this architecture have shown its usefulness as a model system for solving spatial navigation problems as the main model of purposeful behavior in experimental cognitive neuroscience, high-level coding in categorization problems, as well as the realization of the basic function of episodic memory – the formation of a space-time order of the sequence of events of individual experience organism with the use of plastic neural network properties.

48. Детальное компьютерное моделирование электрического поля в мозге

Алиев Р.Р.^{1,2*}, Ашихмин А.В.²

1. *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.;*

2. *Московский Физико-Технический Институт, Долгопрудный.;*

* rubaliev@gmail.com

Мы создали компьютерную модель, учитывающую изменение проводимости в одиннадцати средах при прохождении электрического тока при транскраниальной стимуляции слабым током (tDCS). Рассчитаны распределение электрического поля и тока в мозге с использованием анатомически детальной трёхмерной модели головы и мозга человека. Рассчитано влияние расположения и ориентации электродов на величину электрического поля в коре и в глубинных структурах мозга. Обнаружили, что типично используемые при tDCS варианты расположения электродов устойчивы, т.е. приводят к незначительным вариациям поля при изменении размера и положения электрода. Вариации распределения электрического поля, вызванные изменением параметров однородности и изотропии, заданные в

модели головы, существенны. Модель позволяет оценить оптимальное расположение стимулирующих электродов для обеспечения эффективного воздействия на гиппокамп, мозжечок и другие структуры.

Detailed computer modeling of the electric field in the brain

Aliev R.R.^{1,2*}, Ashikhmin A.V.²

1. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia.;*

2. *MIPT, Dolgoprudny, Russia.;*

* rubaliev@gmail.com

We have created a computer model that takes into account maps of conductivity in eleven media to simulate transcranial stimulation with a weak current (tDCS). The electric field and current distribution in the brain is calculated using an anatomically detailed three-dimensional model of the human sculp and brain. The influence of location and orientation of electrodes on the magnitude of the electric field in the cortex and in deep structures of the brain is calculated. It was found that the typical electrodes placement for tDCS is stable, i.e. lead to insignificant variations in the field when the size and position of the electrode vary. The variations in the distribution of the electric field caused by the change in the parameters of homogeneity and isotropy specified in the model of the head are significant. The model allows one to evaluate the optimal location of the stimulating electrodes to ensure effective action on the hippocampus, cerebellum, and other structures.

49. Модель глобальной интеграции и сегрегации информации в мозге: ключевая роль септо-гиппокальной системы

Крюков (игумен Феофан) В.И.^{1*}

1. *Свято-Данилов монастырь;*

* kryukov@msdm.ru

Активность мозга, регистрируемая современными средствами нейровизуализации, представляет собой сложный, динамический паттерн квази-синхронных колебаний. Эти колебания изучаются с помощью кросскорреляционных оценок взаимодействия активности, дающих оценку предполагаемых структурных и функциональных связей («коннектомика»). Зарубежная наука прилагает огромные усилия и средства для расшифровки скрытого механизма этих взаимодействий в надежде понять природу нейропсихиатрических заболеваний и получить объективную оценку когнитивных и творческих способностей человека. Однако характер межобластных связей по данным нейровизуализации чрезвычайно сложен, и его интерпретация невозможна без математических моделей электрической активности в нейронных сетях. В докладе представлена попытка понять последние данные в этой области с помощью ранее опубликованной модели

«Нейролокатор», слегка модифицированной с учетом новых данных. Модель основана на трех принципах, разработанных в отечественной науке: принцип доминанты (Ухтомский, 1923), принцип гиппокампального компаратора (Vinogradova, 2001) и принцип фазовых переходов (Kryukov et al, 1990). В частности, модель предлагает решение четырех проблем, сформулированных различными авторами, специалистами в этой области:

1) «Механизм интеграции и сегрегации недостаточно ясен» (Deco et al, 2015; 2018).

2) Расходимость функциональных и структурных связей, как расходимость структуры и функции представляет «вопиющий парадокс и требует разработки теоретических моделей нейронной обработки в когнитивной науке» (Park and Friston, 2013).

3) «Какова роль и нейрофизиологическое происхождение Глобального Сигнала в глобальной МРТ-когерентности и в когнитивной деятельности?» (Cabral et al, 2017).

4) «Какая область мозга наиболее важна для функциональной коннектомики?» (Deco et al, 2016; Vatansever et al, 2015; Geib et al, 2017; Mistic et al, 2014; Cole et al, 2013).

The model of global segregation and integration of information in brain: key role of septo-hippocampal system

Крыуков (Негумен Теофан) V.I.^{1*}

1. Свято-Данилов монастырь;

* kryukov@msdm.ru

Brain activity registered by contemporary neuroimaging techniques exhibits complex dynamic pattern of stochastic quasi-synchronous oscillations. These oscillations are studied by means of cross correlational measures of interactions between activity, derived from macro- and microelectrodes, which supposedly estimate structural and functional connections (“connectomics”). Tremendous effects are being made to decipher the hidden mechanisms of these interactions in hope to understand the nature of psychiatric disorder as well as the perspective of estimation of human cognitive and innovative abilities. However, the connectivity patterns observed through the neuroimaging are highly complex, interdependent and nonstationary and therefore to unveil their mechanism is impossible without computational models of neuronal activity in neural networks. The report is an attempt to understand the latest data in this field by means of early published model “Neorolocator”, slightly modified by recent experimental facts. The model is based on three following principles elaborated in domestic science: principle of dominantia (Ukhtomsky, 1923), principle of hippocampal comparator (Vinogradova, 2001) and principle of phase transitions (Kryukov et al, 1990). In particular, the model proposes the solution to the four major questions that have been formulated by various authors, specialists in this field:

1) “The mechanisms of integration and segregation are not fully understood” (Deco et al, 2015; 2018).

2) Divergence of functional and structural connections as divergence of function and structure “is challenging paradox that require theoretical models of neuronal processing in cognition” (Park and Friston, 2013).

3) “What is neurophysiological origin and role of Global Signal in global BOLD coherence and cognitive processing?” (Cabral et al, 2017).

4) “What is the most relevant brain region for functional connectivity?” (Deco et al, 2016; Vatansever et al, 2015; Geib et al, 2017).

50. Роль коллатералей Шаффера в «привязке» разрядов различных гиппокампальных нейронов к определенной фазе тета-волны. ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДЕЛЬ

Мысин И.Е.^{1*}, Кичигина В.Ф.¹, Казанович Я.Б.²

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

2. Институт математических проблем биологии РАН филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Пущино, Россия;

* imysin@mail.ru

Тета-ритм – это высокоамплитудные колебания полевого потенциала с частотой 8-12 Гц, наиболее выраженные в гиппокампе. Возникновение тета-ритма в гиппокампе сильно коррелирует с процессами пространственной, эпизодической памяти, при обнаружении новизны и стадии быстрого сна. Наша работа посвящена построению модели генерации тета-ритма в поле CA1 гиппокампа. На сегодняшний день в литературе сложилось мнение, что медиальная септальная область (МСО) выполняет функцию пейсмекера тета-ритма. Была высказана гипотеза, что ГАМКергические нейроны МСО ритмически тормозят в противофазе парвальбумин-содержащие корзинчатые нейроны и OLM интернейроны гиппокампа, что приводит к ритмическому растормаживанию тел и апикального дендрита пирамидных нейронов на противоположных фазах тета-ритма. В нашей работе мы обнаружили, что данная схема не позволяет объяснить фазовые отношения между разрядами интернейронов и тета-ритмом, наблюдаемые в экспериментах *in vivo*, в которых показано, что корзинчатые нейроны разряжаются на нисходящей фазе тета-ритма, т.е. в момент деполяризации тел пирамидных клеток (экстраклеточный и внутриклеточный потенциал следуют в противофазе друг относительно друга). В нашей модели мы предположили, что тета-ритм в CA1 может создаваться ритмическим входом из поля CA3, это позволяет очень просто объяснить динамику разрядов корзинчатых нейронов, поскольку коллатерали Шаффера возбуждают, и корзинчатые нейроны и тела пирамидных клеток, создавая нисходящую фазу тета-ритма. Данное предположение не противоречит точке зрения о том, что МСО является пейсмекером тета-ритма, поскольку CA3 также

получает ритмический сигнал от МСО, который передается в СА1.

A role of the Schaffer collaterals in phase coupling of the hippocampal neurons to the theta wave. Computational study

Mysin I.E.^{1*}, Kitchigina V.F.¹, Kazanovich Ya.B.²

1. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

2. *Institute of Mathematical Problems of Biology, The Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics RAS, Pushchino, Russia;*

* imysin@mail.ru

The hippocampal theta rhythm (4–12 Hz) is one of the most important electrophysiological processes in the hippocampus, it participates in cognitive functions of the hippocampus, such as navigation in space, novelty detection, and declarative memory. We use neural network modeling to study the mechanism of theta rhythm emergence in the CA1 microcircuitry. Our model of the CA1 field includes biophysical representation of major cell types related to the theta rhythm emergence: excitatory pyramidal cells and two types of inhibitory interneurons, PV+ basket cells and oriens lacunosum-moleculare (OLM) cells. The main inputs to the CA1 network come from the entorhinal cortex via perforant pathway, the CA3 field via Schaffer collaterals, and the medial septum via fimbria-fornix. By computer simulations we investigated the influence of each input, intrinsic parameters of neurons, and connections between neurons on phase coupling between the theta rhythm and the firing of pyramidal, PV+ basket and OLM cells in the CA1. We found that the input from the CA3 field via Schaffer collaterals plays a major role in the formation of phase relations that have been observed in experiments in vivo. The direct input from the medial septum participates in the formation of proper phase relations, but it is not crucial for the production of the theta rhythm in CA1 neural populations.

51. Синхронизация и когнитивные функции мозга - что могут предложить математические модели?

Казанович Я.Б.^{1*}, Борисюк Р.М.^{1,2}

1. *Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия;*

2. *Университет г. Плимут, Плимут, Великобритания;*

* kazanovichyakov@gmail.com

Наличие ритмических компонент в электрической активности мозга хорошо известно со времен изобретения электроэнцефалографии. Исследователями накоплен большой экспериментальный материал, убедительно показывающий, что тип колебаний и доминирующая в них частота коррелируют как с типом внешней стимуляции, так и с внутренним психологическим состоянием организма. Устойчивые пространственно-временные паттерны

активности были обнаружены в различных областях мозга в экспериментах *in vivo* и *in vitro* на уровне одиночных нейронов, нейронных ансамблей и структур (областей) мозга. Имеющиеся данные о характере нейронной активности и принципах нейронных взаимодействий пока что не привели к пониманию механизмов обработки информации в мозге, таких как кодирование, запоминание, вспоминание, распознавание, принятие решений, мышление и т.д. Остаются неясными и механизмы функционирования внимания, разделения бессознательных и осознаваемых психических процессов, влияния эмоций. Без теоретического осмысления этих результатов невозможно целенаправленное дальнейшее исследование. В Лаборатории нейронных сетей ИМПБ РАН был разработан набор моделей когнитивных функций мозга, основанных на синхронизации колебательной активности, резонансе и адаптации частоты. Этот набор включает следующие модели: модель внимания, модель детекции новизны, модель последовательного выбора объектов на изображении, модель выделения отдельных объектов на изображении, модель зрительного поиска, модель одновременного слежения за несколькими объектами. Эти модели имеют общие принципы функционирования основанные на использовании сетей фазовых осцилляторов с центральным элементом. В докладе будут представлены основные результаты моделирования.

Патология гиппокампа и связанных с ним структур Pathology of the hippocampus and related structures

52. Влияние меди на жизнеспособность и функциональные свойства нейронов гиппокампа *in vitro*.

Капкаева М.Р.^{1*}, Попова О.В.¹, Кондратенко Р.В.¹, Рогозин П.Д.¹, Генрихс Е.Е.¹, Стельмашук Е.В.¹, Скребицкий В.Г.¹, Хаспеков Л.Г.¹, Исаев Н.К.¹

1. Научный центр неврологии, Москва, Россия;

* Марина Капкаева mareenqa@yandex.ru

Медь (Cu^{2+}) – незаменимый микроэлемент, присутствующий в мозге млекопитающих и высвобождаемый из синаптических пузырьков в результате нейрональной деполяризации. В то же время нарушение Cu^{2+} -гомеостаза сопровождается нейротоксичностью. В нашей работе мы впервые провели комплексное морфофункциональное исследование цитотоксического действия Cu^{2+} на культивированные нейроны гиппокампа эмбрионов мышей, влияния Cu^{2+} на спонтанную спайковую активность нейрональной сети, сформированной нейронами гиппокампа на мультиэлектродной матрице, и развития длительной посттетанической потенциации (ДПТП) в срезах гиппокампа крыс в присутствии Cu^{2+} . Воздействие CuCl_2 (0,2 мМ) в течение 24 час снижало выживаемость культивированных нейронов по сравнению с контролем до $40 \pm 6\%$, тогда как 0,01 мМ CuCl_2 изменял ее незначительно. Однако в последней концентрации CuCl_2 вызывал торможение сетевой спайковой активности и препятствовал возникновению ДПТП в срезах гиппокампа, индуцируемой высокочастотной стимуляцией коллатералей Шаффера пирамидных нейронов поля СА3. Антиоксидант Троллокс, водорастворимый аналог витамина Е, предотвращал нейротоксический эффект и изменения сетевой активности под влиянием Cu^{2+} , но не препятствовал торможению ДПТП в срезах гиппокампа, подвергнутых действию Cu^{2+} . Полученные данные позволяют предположить, что спонтанная сетевая нейрональная активность является одной из потенциальных мишеней токсического действия Cu^{2+} , в которое вовлечены свободные радикалы. В то же время, вероятно, что индуцируемые Cu^{2+} изменения длительных следовых процессов (таких как ДПТП) не опосредуются влиянием окислительного стресса.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проекты № 16-15-10108 (эксперименты на культурах клеток гиппокампа) и 16-15-00235 (эксперименты на срезах гиппокампа).

Effects of copper on viability and functional properties of hippocampal neurons in vitro.

Капкаева М.Р.^{1*}, Попова О.В.¹, Кондратенко Р.В.¹, Рогозин П.Д.¹, Генрихс Е.Е.¹, Стелмашоок Е.В.¹, Скребитский В.Г.¹, Кхаспеков Л.Г.¹, Исаев Н.К.¹

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

* Марина Капкаева mareenqa@yandex.ru

Copper (Cu²⁺) is an essential metal presented in the mammalian brain and released from synaptic vesicles following neuronal depolarization. However, the disturbance of Cu²⁺ homeostasis results in neurotoxicity. In our study we performed for the first time a combined functional investigation of cultured mouse embryonal hippocampal neurons under Cu²⁺ exposure, its effect on spontaneous spike activity of hippocampal neuronal network cultured on multielectrode array (MEA), and development of long-term potentiation (LTP) in acute rat hippocampal slices in the presence of Cu²⁺. Application of 0.2 mM CuCl₂ for 24 h reduced viability of cultured neurons to 40±6%, whereas 0.01 mM CuCl₂ did not influence significantly on the neuronal survival. However, exposure to 0.01 mM CuCl₂ resulted in pronounced reduction of network spike activity and abolished LTP induced by high-frequency stimulation of Schaffer's collaterals in CA1 pyramidal neurons of hippocampal slices. Antioxidant Trolox, the hydrosoluble vitamin E analogue, prevented neurotoxic effect and alterations of network activity under Cu²⁺ exposure, but didn't change the impairment of LTP in Cu²⁺-exposed hippocampal slices. We hypothesized that spontaneous network neuronal activity probably is one of the potential targets of Cu²⁺-induced neurotoxicity, in which free radicals can be involved. At the same time, it may be suggested that Cu²⁺-induced alterations of long-lasting trace processes (like LTP) are not mediated by oxidative damage.

This work was done with financial support from the Russian Science Foundation projects No. 16-15-10108 (experiments performed on cultured hippocampal neurons) and No. 16-15-00235 (experiments performed on hippocampal slices).

53. Влияние неонатального провоспалительного стресса на экспрессию генов, ассоциированных со стрессовым ответом, в неокортексе и гиппокампе крыс

Волобуева М.Н.^{1*}, Квичанский А.А.¹, Манолова А.О.¹, Большаков А.П.¹, Гуляева Н.В.¹

1. ИВНД и НФ РАН, г. Москва, Россия;

* Volobuevamarina@yandex.ru

Ранний постнатальный стресс является одним из ключевых факторов возникновения депрессии во взрослом возрасте.

Известно, что он приводит к долговременным изменениям в сигнальных системах, участвующих в формировании ответа на стресс. До сих пор неясно,

какие молекулярно-клеточные механизмы лежат в их основе.

Мы исследовали отсроченное влияние неонатального провоспалительного стресса (НПС) в различных частях неокортекса и гиппокампа самцов и самок крыс на экспрессию генов, вовлеченных в развитие нейровоспаления (IL-1b, IL-6, TNF-a, AIF1 (Iba-1), Sall1, фракталкина (CX3CL1) и его рецептора (CX3CR1)). Помимо этого в работе были рассмотрены изменения в экспрессии генов, вовлеченных в формирование ответа на стресс (кортикотропин-рилизинг гормон (CRH) и его рецептор (CRHR1, CRHR2)) и вовлеченных в функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (глюкокортикоидный (GR) и минералокортикоидный (MR) рецепторы). Мы обнаружили, что НПС не вызывает изменений в экспрессии генов IL1b, IL6, TNFa, Iba-1 и Sall1 в исследованных структурах. Однако НПС приводит к увеличению экспрессии генов фракталкина, его рецептора в вентральном гиппокампе у самцов, но не у самок. НПС также приводит к изменениям экспрессии генов GR, ассоциированных с системным стрессовым ответом в дорсальном и вентральном гиппокампах самцов и самок крыс. Исходя из того, что изменения в основном затрагивают гиппокамп, можно предположить, о его ведущей роли в патологических изменениях, индуцированных НПС.

Effect of neonatal proinflammatory stress on expression of genes associated with stress response in neocortex and hippocampus of rats

Volobueva M.N.^{1*}, Kvichansky A.A.¹, Manolova A.O.¹, Bolshakov A.P.¹, Gulyaeva N.V.¹

1. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia,;

* Volobuevamarina@yandex.ru

Early postnatal stress is a key factor in the onset of depression in adulthood.

It is known that it leads to long-term changes in the signaling systems involved in the formation of a stress response. It is still unclear what molecular and cellular mechanisms underlie them.

54. Гиппокамп как нейрогуморальный интегратор

Толченникова В.В.^{1,2*}, Никольская К.А.^{1,2}

1. Московский Государственный Университет им. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия;

2. Биологический факультет МГУ, Москва, Россия;

* dulsin@mail.ru

В последнее время резко возросло внимание исследователей к проблеме участия гиппокампа в нейроэндокринной регуляции. Однако, в большинстве работ рассматривается влияние гиппокампа на проявлении активности единичных гормонов вне связи с другими метаболическими факторами. В связи

с этим, цель настоящего исследования состояла в изучении ответа мультигормонального ансамбля - грелин, лептин, нейропептид Y, тироксин, трийодтиронин, кортикостерон, тестостерон – на метаболический и когнитивный факторы у мышей гибридов F1 (C57BL/6xDBA/2) в норме и при повреждении дорсального гиппокампа.

Операция производилась методом электролитического разрушения, забор крови на анализ содержания гормонов осуществлялся в трех функциональных состояниях: 1) сытость, 2) голод и 3) обучение.

Проведенные исследования показали, что операция привела к изменению базового уровня содержания гормонов в сыворотке крови для большинства исследуемых гормонов, а также серьезно повлияла на характер ответа гормонов в ряду сытость-голод-пищевая мотивация. Использование кластерного анализа показало, что если в контроле исследуемый мультигормональный ансамбль характеризовался устойчивыми связями, независимо от функционального состояния, то при повреждении гиппокампа, степень организованности ансамбля под влиянием когнитивного фактора резко ослаблялась. При этом операция принципиально изменяла характер корреляции исследуемых гормонов с условнорефлекторными характеристиками поведения, в то время как корреляционный рисунок гормонов с психоэмоциональными показателями и исходными характеристиками ВНД оставался принципиально сходным.

На основе проведенных исследования высказывается представление об участии гиппокампа в нейрогуморальной интеграции в процессе условнорефлекторной деятельности, направленной на обеспечение оптимальных условий функционирования ЦНС в процессе познавательной деятельности.

Hippocampus as a neuroendocrine integrator

Tolchennikova V.V.^{1,2*}, Nikolskaya K.A.^{1,2}

1. *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;*

2. *Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;*

* dulsin@mail.ru

Recently, the attention of researchers to the participation of hippocampal in neuroendocrine regulation has sharply increased. However, most of this studies consider the influence of the hippocampus on the manifestation of the activity of individual hormones outside of the connection with other metabolic factors. In this regard, the purpose of this investigation was to study the response of a multi-hormone ensemble, which includes hormones of different nature and different mechanism of action: ghrelin, leptin, neuropeptide Y, thyroxine, triiodothyronine, corticosterone, testosterone for metabolic and cognitive factors in F1(C57B/6xDBA/2) mice in intact state and in case of lesion of the dorsal hippocampus.

The surgery was performed by electro coagulation, blood sampling for analysis of hormones content was carried out in three functional states: 1) satiety, 2) food

deprivation for 24 hours and 3) in information load, the mice were presented with the task of solving a food-procuring problem in a multiple-choice maze.

The studies showed that surgery changed the baseline level of majority of hormones, and also seriously affected the nature of the hormone response in the satiety-hunger-food motivation series. Cluster analysis showed that in intact state the multiorormal ensemble was characterized by stable connections in all states, the lesion of hippocampus reduced the organization of the ensemble during the information load. At the same time, surgery dramatically changed the correlation of the hormones with the characteristics of conditioned behavior, while the correlation pattern of hormones with emotional and physiological characteristics were similar.

Based on this data we suppose, that hippocampus involved in neuroendocrine integration during the conditioned reflex for providing an optimal energy conditions for cognitive activity.

55. Гиппокамп как системный энергизатор мотивационного состояния

Никольская К.А.^{1*}, Толченникова В.В.¹

1. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия;

* nikolskaya.kira@yandex.ru

Накопленные к настоящему времени факты, полученные в экспериментах по удалению НРС в различных ситуациях, указывают на то, что его участие в процессах обучения и процессах памяти не столь очевидно.

Использование сложной поведенческой модели показало, что удаление дорсального НРС как у крыс Вистар, так и мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) не влияло ни на способность к фиксации информации, ни на сохранение ранее сформированного памятного следа, ни на пространственную ориентацию, ни на когнитивные возможности животных – формировать сложные цепные рефлексы, осуществлять переделки, дифференцировки и угашение. Наиболее значимые изменения были обусловлены перестройками в рисунке возбuditельно-тормозных процессов, характер которых зависел от индивидуальных особенностей этих процессов. Эти изменения сказались на мотивационной активности, спровоцировали психоэмоциональную уплощенность и привели к усилению инерционных свойств познавательной деятельности, обусловив серьезные трудности при воспроизведении памятного следа. Оперированным животным требовались дополнительные «мотивационно-энергетические» усилия, чтобы памятный след не только извлекался, но и удерживался длительное время в оперативном режиме. Неспособность НРС-животных своевременно прерывать текущее возбуждение и переходить на более высокий в когнитивном и «энергетическом» отношении уровень функционирования, свидетельствовали о снижении функциональной лабильности очагов возбуждения, обеспечивающих реализацию

познавательного процесса.

Высказывается представление, что НРС включен в систему, ответственную за оперативную организацию доминанты и условия ее функционирования, определяя уровень внимания. Усиление инерционных свойств ЦНС проявится в снижении скорости извлечения зафиксированного события из долговременной памяти, что многими исследователями в случае оценки памяти по количеству затраченных проб может восприниматься как ее серьезное ухудшение.

Hippocampus is a system power energizer of motivation state

Nikolskaya K.A.^{1*}, Tolchennikova V.V.¹

1. Moscow State University, Moscow, Russia;

* nikolskaya.kira@yandex.ru

The facts accumulated to date, obtained in experiments on the removal of LDCs in various situations, indicate that its participation in learning processes and memory processes is not so obvious.

The use of a complex behavioral model showed that removal of dorsal HPC in both Wistar rats and F1 mice (C57BL / 6 × DBA / 2) did not affect either the ability to fix information, nor to preserve a previously formed memorable trace, nor to spatial orientation, nor on cognitive possibilities of animals – to form complex chain reflexes, to carry out alterations, differentiation and extinction. The most significant changes were due to changes in the pattern of excitatory-inhibitory relations, the nature of which depended on the individual characteristics of these processes. These changes affected motivational activity, provoked psycho-emotional flatness and led to an increase in the inertial properties of cognitive activity, causing serious difficulties in the reproduction of the memorable trace. Additional "motivation-energy" efforts were required for the operated animals, so that the memorable trace not only was extracted, but also kept for a long time in the operative memory. The inability of the HPC-animals to interrupt current excitation in a timely manner and to move to a higher level of functioning in the cognitive and "energy" level, indicated a decrease in the functional lability of the excitation foci, which ensure the realization of the cognitive process.

It is suggested that HPC are included in the system responsible for the operational organization of the dominant and the conditions for its functioning, determining the level of attention. Strengthening the inertial properties of the central nervous system will manifest itself in reducing the rate of recovery of a fixed event from long-term memory, which many researchers may perceive as a serious impairment of memory if it is estimated by the number of expended trials.

56. Зависимые от кортикостероидов механизмы дистантного повреждения гиппокампа

Гуляева Н.В.^{1,2*}

1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

2. Научно-практический психоневрологический центр ДЗМ;

* nata_gul@mail.ru

Гиппокамп (Гп) взрослого мозга селективно чувствителен к действию неблагоприятных факторов. В Гп в первую очередь развиваются вызванные стрессом воспаление, нейродегенерация, нарушения нейрогенеза. Факторы различной модальности влияют на пластичность Гп, а основными сигнальными молекулами, опосредующими адаптивные и патологические события, являются стрессорные гормоны. Их первичные мишени - кортикостероидные рецепторы (глюкокортикоидные, ГР и минералокортикоидные, МР), плотность которых в Гп выше, чем в других структурах мозга. По-видимому, паттерны экспрессии ГР и МР в Гп и особенности сигнальной трансдукции через них обуславливают селективную чувствительность Гп, частности, к развитию нейровоспаления. Это позволяет объяснить феномен дистантного повреждения Гп, важный для фундаментальной и практической медицины. В результате кортикальных инсультов и черепномозговых травм, не затрагивающих непосредственно Гк, развиваются патологические изменения Гк, в т.ч. нейродегенерация и гибель нейронов, инволюция Гп, коррелирующие с развитием деменции. Механизмы дистантного повреждения Гп тесно связаны с его дорсо-вентральными градиентами. Провоспалительный стресс по-разному влияет на развитие нейровоспаления и связывание кортикостерона (Кс) в дорсальном (дГп) и вентральном Гп (вГп). Рабочая гипотеза предполагает, что повреждение Гк индуцируется связыванием Кс с ГР и МР, при этом различия связывания с рецепторами и трансдукции сигнала Кс в дГп и вГп ассоциированы с лежат в основе различий влияния патологического фактора на нейровоспаление, нейротрофиновую систему и нейрогенез. На модели фокальной ишемии неокортекса показано, что на ранних сроках происходит выброс в кровь Кс и появление Кс в Гп ишемического и контралатерального полушарий. вГп более чувствителен к дистантному повреждению, а развитие ответа Кс и нейровоспаления происходит в вГп обоих полушарий. Поддержано программой ПРАН Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций.

Corticosteroid-dependent mechanisms of distant hippocampal damage

Gulyaeva N.V.^{1,2*}

1. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia;*

2. *Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry;*

* nata_gul@mail.ru

Adult hippocampus (Hip) is selectively vulnerable to unfavorable external factors. Stress-induced inflammation, neurodegeneration, disturbances of neurogenesis are distinctive for Hip. Various factors affect plasticity of Hip, stress hormones representing major signal transduction molecules with targets in Hip and mediating adaptive and pathological responses. Their primary targets are corticosteroid receptors (glucocorticoid, GR, and mineralocorticoid, MR), the density of them being higher in Hip than in other brain structures. Patterns of GR and MR expression in Hip and specific features of signal transduction seem to underlie selective vulnerability of Hip. This explains the phenomenon of distant hippocampal damage which is extremely relevant for fundamental and practical medicine. Cortical strokes and traumatic brain injuries not involving Hip directly result in development of alterations in Hip, including neurodegeneration, neuronal cell death, involution of Hip correlating with progression of dementia. Mechanisms of distant damage to Hip are closely related to hippocampal dorso-ventral gradients. Proinflammatory stress differently affects inflammation and corticosteron (Cort) accumulation in dorsal (dHip) and ventral Hip (vHip). The working hypothesis proposes that distant damage to Hip is a result of Cort binding to GR and MR, the differences of binding with the receptors and Cort signal transduction in dHip and vHip underlying different effect of external factors on inflammation, neurotrophins and neurogenesis. Using a model of focal cortical ischemia it was shown that during the early postischemic period release of Cort into blood and appearance of Cort in Hip of ischemic and contralateral hemisphere occurred. vHip is more vulnerable to distant damage as compared with dHip, Cort response and neuroinflammation developing in vHip of both hemispheres. The study is supported by RAS Presidium Program Fundamental bases of physiological adaptations technologies.

57. Изменение экспрессии генов субъединиц NMDA и AMPA глутаматных рецепторов и транспортеров глутамата при экспериментальных моделях эпилепсии

Коваленко А.А.^{1*}, Калемениев С.В.¹, Карякин В.Б.¹, Зубарева О.Е.¹, Постникова Т.Ю.¹, Зайцев А.В.¹

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

* kovalenko_0911@mail.ru

Эпилепсия – тяжелое нервно-психическое заболевание, патогенез которого

связан с нарушением баланса между активностью возбуждающих (глутамат и др.) и тормозных (ГАМК и др.) нейромедиаторных систем мозга, однако механизмы этих изменений остаются малоизученными. Целью данной работы явилось изучение экспрессии генов транспортеров возбуждающих аминокислот EAAT1-3 и субъединиц глутаматных рецепторов NMDA (GluN1, GluN2a, GluN2b) и AMPA (GluA1, GluA2) в двух экспериментальных моделях эпилепсии – пентилентетразоловой и литий-пилокарпиновой. Исследования проводили через неделю после судорог. Уровень мРНК определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

После литий-пилокарпиновых судорог наблюдались изменения экспрессии генов субъединиц рецепторов и транспортера глутамата, характер которых зависел от структуры мозга. Снижение продукции мРНК исследованных субъединиц NMDA и AMPA рецепторов было выявлено в вентральном гиппокампе (GluN2a, GluA1), височной (GluN1, GluN2a, GluA2) и энторинальной (GluN2a) коре, в то время как в дорзальном гиппокампе и медиальной префронтальной коре было обнаружено увеличение экспрессии транспортера глутамата EAAT2. Продукция мРНК GluN2b не менялась, однако в височной коре и вентральном гиппокампе снижалось соотношение GluN2a/GluN2b мРНК. После пентилентетразоловых судорог наблюдалось снижение экспрессии генов GluN2a и GluA1 в медиальной префронтальной коре, но не других областях коры и не в гиппокампе. Изменений экспрессии других исследованных генов не выявлено.

Таким образом, сравнительный анализ результатов показал, что литий-пилокарпиновые судороги вызывают более выраженные отсроченные нарушения экспрессии генов субъединиц рецепторов и транспортера глутамата, нарушения в гиппокампе обнаружены только после литий-пилокарпиновых судорог.

Поддержано РФ, грант № 16-15-10202.

Changes in NMDA and AMPA subunits of glutamate receptors and EAAT1-3 genes' expression in experimental models of epilepsy

Kovalenko A.A.^{1*}, Kalemenev S.V.¹, Karyakin V.B.¹, Zubareva O.E.¹, Postnikova T.Yu.¹, Zaitsev A.V.¹

1. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg, Russia;

* kovalenko_0911@mail.ru

Epilepsy is a severe neuropsychiatric disease, the pathogenesis of which is associated with an imbalance between the activity of the excitatory (glutamate) and inhibitory (GABA) neurotransmitter systems of the brain, but the mechanisms of these changes remain poorly understood. This research aims to study the gene expression of the glutamate NMDA (GluN1, GluN2a, GluN2b) and AMPA (GluA1, GluA2) receptors and transporters EAAT1-3 in two experimental models of epilepsy -

pentylentetrazole and lithium-pilocarpine. Studies were performed one week after the seizures. The level of mRNA was determined by quantitative RT-PCR.

After the lithium-pilocarpine seizures, we observed the changes in glutamate receptor subunits and transporter genes' expression, which depend on the region of the brain. Reduction of the mRNA production of the subunits of NMDA and AMPA receptors was detected in the ventral hippocampus (GluN2a, GluA1), temporal (GluN1, GluN2a, GluA2) and entorhinal (GluN2a) cortex, while in the dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex we found the increase in the expression of EAAT2 gene. The production of GluN2b mRNA did not change. However, the ratio of GluN2a / GluN2b mRNA decreased in the temporal cortex and the ventral hippocampus. After pentylentetrazole-induced seizures, the expression of the GluN2a and GluA1 genes was reduced in the medial prefrontal cortex, but not in other areas of the cortex and the hippocampus. There were no changes in the expression of other studied genes.

Thus, a comparative analysis of the results showed that lithium-pilocarpine seizures caused more expressed delayed impairments of glutamate receptor subunits and transporters genes' expression, disturbances in the hippocampus were found only after lithium-pilocarpine seizures.

Supported by RSF project No. 16-15-10202.

58. Изменения ЭЭГ в раннем периоде черепно-мозговой травмы у крыс

Франкевич С.О.^{2,1*}, Комольцев И.Г.¹, Широбокова Н.И.^{1,2}

1. *Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук (ИМЧ РАН), Москва, Россия;*

2. *Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И.Пирогова (РНИМУ), Москва, Россия;*

* stepan.frankevich@yandex.ru

Патологические изменения в коре головного мозга человека после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) могут приводить к морфологическим и функциональным изменениям в коре и гиппокампе. В данной работе рассмотрены изменения в ЭЭГ в раннем посттравматическом периоде.

Задачи. Выявление и анализ ранней эпилептиформной активности (ЭА) у крыс в эксперименте с нанесением контролируемой черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы. Работа выполнена на 18 белых самцах крыс линии Sprague-Dawley в возрасте 6 мес. Вживляли эпидуральные электроды: два роstralных, два каудальных и референтный. Проводили непрерывный видео-ЭЭГ мониторинг в течение 7 сут. до и после ЧМТ. Гидродинамический удар 3,4 атм. наносили в область сенсомоторной коры справа через 7 сут. после вживления электродов (n=11). Ложнооперированные крысы (n=7) не получали удар в ходе эксперимента.

Результаты. В первые 24 ч после нанесения ЧМТ у 70% травмированных

крыс выявили проходящее замедление фоновой активности в коре на стороне поражения. У 20% экспериментальных животных, перенесших травму, отмечено появление эпилептиформных комплексов спайк-медленная волна в первые 6-12 ч после травмы.

Редкие 7-Гц бифронтальные спайки регистрировались у всех крыс в фоне. Через 7 сут. после нанесения ЧМТ 50% травмированных животных продемонстрировали 20-кратное увеличение числа эпох, содержащих эту активность, тогда как другие 50% сохранили прежний ее уровень. Корреляции этих изменений с замедлением фоновой активности не обнаружено.

У ложнооперированных крыс подобные изменения отсутствовали.

Вывод. Черепно-мозговая травма в остром периоде у части крыс сопровождается возникновением эпилептиформной активности, что может являться одним из ранних механизмов развития посттравматической патологии, коморбидной ЧМТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетной темы ИВНДиНФ РАН № 0129-2014- 0001 «Фундаментальные нейробиологические механизмы поведения и высших психических функций, памяти и обучения в норме и при патологии» и гранта РФФИ № 18-315-00146

EEG changes in early period of traumatic brain injury in rats

Frankevich S.O.^{2,1*}, Komolcev I.G.¹, Shirobokova N.I.^{1,2}

1. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia;*

2. *Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia;*

* stepan.frankevich@yandex.ru

Introduction: Pathologic changes in human cortex after traumatic brain injury (TBI) may result in morphologic and functional changes in cortex and hippocampus. In this study we researched EEG changes in early posttraumatic period.

Aims: Detection and analysis of early epileptiform activity in rats after experimental TBI.

Materials and methods: study was performed in 18 white male 6-months-old Spague-Dawley rats. Epidural electrodes were implanted: two rostral, two caudal and one referent. Continuous EEG reading and video record was performed during a two weeks: one before TBI and one after.

3-4 atm. lateral fluid percussion was applied to right sensomotor cortex a week after the electrodes implantation (n=11). Sham rats (n=7) did not receive fluid percussion during the experiment.

Results: In the first 24 hours after TBI 70% of injured rats demonstrated transient slowing of background activity on the injured side. In first 6-12 hours after TBI 20% of injured rats developed epileptiform spikes.

Rare 7-hz bifrontal spikes were registered in all 18 rats in background. 7 days after TBI the number of epochs containing this activity has increased 20 times in 50%

of injured rats, while the other 50% has maintained it on an initial level. No correlation has been found between this phenomena and a slowing of background activity.

Neither of aforementioned EEG changes appeared in sham rats.

Conclusion: The acute period of TBI in rats is associated with epileptiform activity, which may be one of the early mechanisms of posttraumatic pathology development.

59. Когнитивные изменения у больных с опухолями хиазмально-селлярной области, прилежащими к гиппокампу

Алексеева А.Н.^{1*}, Галкин М.В.¹, Данилов Г.В.¹, Кроткова О.А.¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, Москва, Россия;

* braindoneziya@yandex.ru

Когнитивные изменения у больных с опухолями хиазмально-селлярной области, прилежащими к гиппокампу

А.Н.Алексеева, М.В.Галкин, Г.В.Данилов, О.А.Кроткова

Москва, Россия

braindoneziya@yandex.ru

Известно, что внутримозговые опухоли и сосудистые поражения области гиппокампа приводят к выраженным нарушениям памяти и внимания (Буклина С.Б., 2016). При этом когнитивная патология при немозговых новообразованиях, которые сдавливают вещество мозга не инфильтрируя его, фактически не исследована. Целью настоящей работы являлось изучение когнитивных изменений у пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области, вызывающих компрессию гиппокампа.

В исследовании приняло участие 14 пациентов с соответствующими новообразованиями перед проведением лучевой терапии. Исследование проводилось с помощью нейропсихологических и нейровизуализационных методов. Во всех случаях были выявлены сдавление и смещение опухолью медиальных отделов ипсилатеральной височной доли и гиппокампа. Для точной оценки величины опухоли, ее пространственного расположения и степени сдавления гиппокампа проводилось оконтуривание опухоли и гиппокампа. Оконтуривание гиппокампа проводилось на основании протокола RTOG 0933 и работ Chera (Chera et al. 2009) на аксиальных изображениях, последовательно вручную на каждом срезе с использованием всех доступных модальностей.

Все больные проходили стандартизированное нейропсихологическое исследование и специально разработанные задания, направленные на исследование возможности дифференциации паттернов информации (Stark et al. 2013).

Наблюдавшаяся у больных нейропсихологическая симптоматика носила «стёртый» характер, однако имела отчетливые латерализационные знаки,

связанные со стороной расположения опухоли. Сопоставление с нейровизуализационными данными не выявило зависимости тяжести когнитивных нарушений от объема опухоли. Однако проявлялась их зависимость от степени компрессии височной доли.

Исследование поддержано грантом РФФ 17-15-01426.

Cognitive changes in patients with parasellar meningiomas situated close to the hippocampus

Alekseeva A.N.^{1*}, Galkin M.V.¹, Danilov G.V.¹, Krotkova O.A.¹

1. N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

* braindoneziya@yandex.ru

Cognitive changes in patients with parasellar meningiomas situated close to the hippocampus

AN Alekseeva, MV Galkin, GV Danilov, OA Krotkova

Moscow, Russia

braindoneziya@yandex.ru

It is well known, that intracerebral tumors and vascular lesions of the hippocampus cause memory and attention impairments (Buklina SB, 2016). At the same time the effects of the extra-cerebral tumors which compress the brain tissue without invasion have not been investigated. The purpose of this work was to study cognitive changes in patients with parasellar meningiomas which cause compression of the hippocampus.

The investigation included 14 patients with parasellar meningiomas who were referred to the radiation therapy. The study involved neuropsychological and neuroimaging methods. In all patients ipsilateral medial temporal lobe and hippocampus were compressed and displaced by the tumor. Tumor and hippocampus were contoured to evaluate the size and location of the tumor and degree of compression of the hippocampus. The contouring of the hippocampus was performed according to RTOG 0933 and Chera works (Chera et al., 2009). Contouring was performed on axial images, manually on each slice using all available modalities.

All patients were tested with standardized neuropsychological methods and special pattern separation tasks, estimating possibility of differentiating patterns of information (Stark et al., 2013).

All revealed neuropsychological symptoms were mild, but they had distinct lateral signs associated with the side of the tumor. Comparison with neuroimaging data did not reveal association between the severity of cognitive impairment and tumor volume. However, there was found a correlation between these impairments and degree of the temporal lobe compression.

This study was funded by Russian Scientific Foundation (grant 17-15-01426).

60. Коморбидные расстройства поведения в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии

Смоленский И.В.^{1,2*}, Дёмина А.В.², Калемениев С.В.¹, Карепанов А.А.²,
Лаврентьева В.В.¹, Зубарева О.Е.¹, Зайцев А.В.¹

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

2. *Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;*

* smolensky.ilya@gmail.com

Височная эпилепсия может проявляться не только в спонтанных судорогах, но и в коморбидных психических нарушениях. Для разработки новых эффективных методов коррекции этих нарушений необходимы оптимальные экспериментальные модели. Данная работа посвящена оценке нарушений психоэмоциональных, социальных и когнитивных функций у крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

Для индукции судорожного состояния крысам вводили LiCl, а на следующий день метилскопаламин и пилокарпин. В эксперимент отбирали крыс с тяжелыми и длительными судорогами. Поведенческие нарушения оценивались у разных групп в латентную (ЛФ, 2 недели после пилокарпина) и хроническую (ХФ, 6-8 недель) фазы эпилепсии.

Показано, что крысы, перенесшие тяжелые судороги после введения пилокарпина, как в ЛФ, так и ХФ демонстрируют гиперактивное поведение – увеличение двигательной активности в по показателям пройденной дистанции, средней и максимальной скорости в открытом поле, по времени в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта и активного плавания в тесте вынужденного плавания Порсолта. В ЛФ у крыс нарушена способность к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса. В ХФ у экспериментальных крыс снижено коммуникативное поведение в тесте «чужак-резидент» (время груминга и обнюхивания чужака). Кроме того, в ситуации взаимодействия с чужаком опытные крысы отличаются повышенным уровнем тревожности (увеличено время автогруминга). Агрессивное и защитное поведение не изменяется. В тесте предпочтения сахарозы экспериментальные крысы потребляют больше жидкости, но не отличаются по предпочтению сахарозы.

Таким образом, литий-пилокарпиновая модель может быть использована для моделирования некоторых психоэмоциональных, социальных и когнитивных нарушений поведения, характерных для височной эпилепсии человека.

Работа поддержана грантом РНФ (проект 16-15-10202).

Psychoemotional, social and cognitive disturbances of rat's behavior in lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy

Smolensky I.V.^{1,2*}, Dyomina A.V.², Kalemenev S.V.¹, Karepanov A.A.², Lavrent`eva V.V.¹, Zubareva O.E.¹, Zaitsev A.V.¹

1. *Sechenov institute of evolutionary physiology and biochemistry, St. Petersburg, Russia;*

2. *St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;*

* smolensky.ilya@gmail.com

Temporal lobe epilepsy can exhibit not only spontaneous seizures, but also comorbid mental disturbances. Developing new effective therapeutical methods to deal with these disturbances needs optimal experimental models. This work is devoted to estimation of psychoemotional, social and cognitive disturbances in rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.

To induce status epilepticus rats i/p received LiCl and next day metilscopolamine and pilocarpine. Only rats with severe and long convulsions were selected to experiment. Behavioral changes were estimated in different groups in latent (two weeks after pilocarpine) and chronic (six-eight weeks after pilocarpine) phases of epilepsy.

It was shown that rats with heavy pilocarpine-induced convulsions demonstrate hyperactive behavior both in latent and chronic phases – increased motor activity (distance, average and maximal speed) in open field, time in open arms of elevated plus maze and climbing time in Porsolt forced swimming test. In latent phase rats have impaired ability to spatial learn in Morris water maze. In chronic phase experimental rats have decreased communicative behavior in resident-intruder paradigm (time of grooming and sniffing of intruder). Experimental rats have also increased anxiety during contact with intruder (by autogrooming time). However, aggressive and defensive behavior don't change in rats with epilepsy. In sucrose preference test experimental rats drink more liquid but don't differ from control by sucrose preference.

Thus lithium-pilocarpine model can be used to model some psychoemotional, social and cognitive disturbances comorbid with temporal lobe epilepsy.

This work was supported by Russian Scientific Foundation (grant 16-15-10202).

61. Математическое моделирование эпилептических разрядов, наблюдаемых в срезах энторинальной коры

Чижов А.В.^{1,2*}, Амахин Д.В.², Зайцев А.В.^{2,3}

1. Физико-технический институт им. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия;

2. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН;

3. Институт экспериментальной медицины, Федеральный северо-западный медицинский центр им. Алмазова;

* anton.chizhov@mail.ioffe.ru

Паттерны синхронизованной активности нейронов, зарегистрированные в экспериментальной модели височной эпилепсии на срезах гиппокампа-энторинальной коры крысы в условиях действия проэпилептогенных факторов (повышенной концентрации калия, сниженной концентрации магния и 4-AP), были воспроизведены в математической модели. AMPA, NMDA и GABA-проводимости для разных типов интериктальных разрядов (IID) были оценены с помощью оригинальной методики (Amakhin et al. // Front.Cell.Neurosc.2016). Динамика проводимостей показала, что первый тип разрядов (IID1) определяется активностью только GABA каналов с деполяризованным потенциалом реверсии. Второй тип разрядов (IID2) определяется ранним GABA и следующими за ним AMPA и NMDA компонентами. Третий тип (IID3) характеризуется только AMPA-токами и наблюдается при блокаде остальных синаптических компонентов (Чижов и др. // ДАН 2018). Биофизически-детальная математическая модель взаимодействующих нейронных популяций воспроизводит зарегистрированные синаптические токи и проводимости, и даёт предсказания о механизмах генерации IID1, IID2 и IID3. Механизмы IID1: рекуррентное возбуждение интернейронов посредством деполяризующих GABA-синапсов; подпороговая деполяризация возбуждающих нейронов интернейронами; синаптическая депрессия. Механизмы IID2: спонтанное возбуждение сети интернейронов; сверхпороговая деполяризация возбуждающих нейронов интернейронами; рекуррентное глутаматергическое возбуждение; синаптическая депрессия. Механизмы IID3: спонтанно вызванное рекуррентное возбуждение посредством AMPA-рецепторов; синаптическая депрессия и следовая постспайковая гиперполяризация посредством кальций-зависимых калиевых каналов. Примечательно, что главную роль в генерации IID1 и IID2 играет синхронизация сети интернейронов, а основным фактором, определяющим длительность разрядов - синаптическая депрессия. Эти данные дают новое понимание механизмов генерации интериктальных разрядов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-15-10201.

Mathematical modeling of epileptiform discharges registered in entorhinal cortex slices

Chizhov A.V.^{1,2*}, Amakhin D.V.², Zaitsev A.V.^{2,3}

1. *Ioffe Physical-Technical Institute of RAS, St.-Petersburg, Russia;*

2. *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;*

3. *Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia ;*

* anton.chizhov@mail.ioffe.ru

Patterns of synchronized neuronal activity in the hippocampus-entorhinal cortex slices of a rat under the pro-epileptogenic conditions (increased potassium, reduced magnesium concentrations and 4-AP) were reproduced in a mathematical model. AMPA, NMDA and GABAA-mediated conductances of various types of interictal discharges (IID) were evaluated with a novel technique (Amakhin et al., *Front. Cell. Neurosc.* 2016). Dynamics of synaptic conductances reveals that the first type of discharges (IID1) is determined by the activity of only GABAA channels with a depolarized reversal potential. The second type (IID2) is determined by the early GABAA and subsequent AMPA and NMDA components. The third type (IID3) is characterized only by AMPA-currents and observed if the rest components are blocked (Chizhov et al., *DAN* 2018). Our biophysically-detailed mathematical model of interacting neuronal populations reproduces the registered synaptic currents and conductances, and explains the mechanisms. Those of IID1 include: recurrent excitation of interneurons via depolarizing GABA-synapses; subthreshold depolarization of excitatory neurons by interneurons; and synaptic depression of GABA-synapses. Mechanisms IID2 include: spontaneous excitation of interneurons; suprathreshold depolarization of excitatory neurons by interneurons; recurrent excitation through glutamatergic synapses; and synaptic depression. Mechanisms IID3 include: spontaneous and recurrent excitation by AMPA receptors; synaptic depression and slow afterspike-hyperpolarization by calcium-dependent potassium channels. Note that the main role in the generation of IID1 and IID2 is played by the synchronization of the GABA-ergic interneuron network, and the duration of the discharges is determined by the synaptic depression. These data provide a new understanding of the mechanisms of generation of interictal discharges.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project 16-15-10201).

62. Матриксзависимые изменения экспрессирующихся генов в гиппокампе, активности нейронов и поведенческого фенотипа мышей

Мухина И.В.^{1,2*}, Першин В.И.^{1,2}, Балашова А.Н.², Ткаченко Н.М.^{1,2}, Соколов Р.А.², Заборская О.Г.^{1,2}, Курбатов Л.К.³, Гурьев Е.Л.^{1,2}, Гайнуллин М.Р.¹

1. Приволжский исследовательский медицинский университет, Н. Новгород, Россия;

2. Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского;

3. НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАН, Москва, Россия;

* mukhinaiv@mail.ru

Нарушение структуры внеклеточного матрикса (ВКМ) различных структур мозга, в частности гиппокампа, вызывает изменение пластических свойств нейронных сетей, что сказывается на поведении и высших когнитивных функциях ЦНС, таких как: память, обучение, внимание и т.д. Одним из подходов для изучения механизмов матриксзависимых изменений был выбран транскриптомный анализ, который позволяет проводить скрининг изменения экспрессии всех генов одновременно и выявлять возможные сигнальные пути, обуславливающие изменение метаболизма и функции клеток в ответ на разрушение внеклеточного матрикса мозга. Целью данной работы было выявление зависимости между ключевыми функциональными изменениями в экспрессии генов клеток ткани гиппокампа мыши в ответ на разрушение внеклеточного матрикса мозга и интегральными показателями функции клеток гиппокампа и поведения мышей C56BL/6. Дифференциальная экспрессия генов была исследована методом двухцветной конкурентной гибридизации флуоресцентно меченой кРНК на микрочипах фирмы Agilent, включающих гены полного генома мыши. Проведенный транскриптомный анализ выявил 806 статистически-значимых дифференциально-экспрессирующихся гена ($\text{adj. } p\text{-value} < 0.05$). На основании функциональной аннотации была проведена кластеризация дифференциально-экспрессирующихся генов. Изменения в экспрессии генов коррелировали с выявленными закономерностями в регуляции соотношения кальция проницаемых и непроницаемых субъединиц AMPA рецептора, кальциевых токов, биоэлектрической активности нейронных сетей гиппокампа *in vitro* и *in vivo*. Разрушение матрикса в гиппокампе мышей вызывало нарушение их обучения и памяти, в некоторых случаях – развитие эпилептоподобного состояния. Таким образом, белки, структурно и функционально связанные с синаптической передачей, и гены, их кодирующие, в наибольшей степени подвержены регуляторному воздействию внеклеточного матрикса мозга.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-01763

Extracellular matrix dependent changes in expression genes in the hippocampus, neuron activity and mouse behavioral phenotype

Mukhina I.V.^{1,2*}, Pershin V.I.^{1,2}, Balashova A.N.², Tkachenko N.M.^{1,2}, Sokolov R.A.², Zaborskaya O.G.^{1,2}, Kurbatov L.K.³, Guryev E.L.^{1,2}, Gaynullin M.R.¹

1. *Privolzhsky research medical university, Nizhny Novgorod, Russia;*

2. *Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia;*

3. *Orekhovich Institute of Biomedical chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;*

* mukhinaiv@mail.ru

The destruction of the brain extracellular matrix (ECM) structure, in particular hippocampus, causes a change in the neural networks plasticity, which affects the behavior and higher cognitive functions of the Central nervous system, such as: memory, learning, attention, etc. One of the approaches to study the mechanisms of matrix-dependent changes was the transcriptomic analysis, which allows screening changes in expression of all genes simultaneously and identify possible signaling pathways that cause changes in metabolism and cell function in response to the destruction of brain extracellular matrix. The aim of this work was to identify the relationship between the key functional changes in the expression of the mouse hippocampal tissue cell genes in response to the destruction of extracellular matrix of the brain and the integral parameters of hippocampal cell function and mice behavior. Transcriptomic analysis was performed by mouse full-genome 2-colour Agilent Microarrays. Functional annotation clustering was made by David bioinformatics resource. Analysis revealed 806 statistically-significant differentially-expressed genes (adj. p-value<0.05). Clustering of differential-expressing genes was carried out based on functional annotation. Changes in gene expression correlated with the revealed mechanisms in the regulation of the ratio of calcium permeable and nonpermeable AMPA receptor subunits, calcium currents, bioelectrical activity of hippocampal neural networks in vitro and in vivo. The destruction of the matrix in the hippocampus of mice caused the failure in their learning and memory, in some cases, the development of seizure activity. Thus, the proteins structurally and functionally related to synaptic transmission, and the genes encoding them, are the most exposed to controlling effect of the extracellular matrix of the brain.

This work was supported by RFBR grant 16-04-01763

63. Механизмы нейродегенерации у крыс линии Крушинского-Молодкиной

Куликов А.А.^{1,2*}, Наслузова Е.В.^{1,2}, Березовская А.С.^{1,2}, Глазова М.В.¹, Черниговская Е.В.¹

1. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН), Санкт-Петербург, Россия;

2. Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ), Санкт-Петербург, Россия;

* alekskulikovaa95@gmail.com

Показано, что эпилептическая активность приводит к клеточной гибели и нейродегенеративным повреждениям гиппокампа (ГПК). У крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ), являющихся моделью рефлекторной аудиогенной эпилепсии человека, судорожные припадки возникают к концу третьего месяца жизни, что делает их удобной моделью для ответа на вопрос о причинах и следствиях потери нейронов ГПК: судороги ли приводят к гибели нейронов, гибель нейронов приводит к судорогам или оба эти утверждения верны?

В связи с этим было проведено 2 серии экспериментов. В первой проводилось сравнение крыс линии Вистар и КМ в возрасте 15 дней, 30 дней и 3 месяцев. Для выяснения характера влияния судорожной активности на апоптоз в ГПК были проанализированы крысы КМ с разной степенью эпилептизированности мозга (крысы, перенесшие однократный припадок и перенесшие 7 припадков в течение недели).

На 15 день постнатального развития у крыс КМ в ГПК отсутствует повышение гибели клеток, несмотря на активацию митохондриального пути апоптоза. Уровень синтеза и активности p53 и Bcl2 у крысят КМ ниже, чем у Вистар этого возраста. На 30 день у крыс КМ наблюдается повышение уровня апоптоза в ГПК: повышение экспрессии и активности каспазы 3, p53. В ГПК 2 месячных крыс КМ по сравнению с крысами Вистар не наблюдается усиления гибели нейронов. У этой же группы уровень экспрессии и активности проапоптозных белков не отличался от контрольных крыс. При этом содержание и активность Bcl2 у КМ понижены. При сравнении 3 месячных крыс мы показали, что в гранулярном слое DG у контрольной группы КМ наблюдается повышение числа Tunel «+» клеток.

Было показано усиление апоптоза в DG и в CA3 поле при многократных судорогах. Показано, что при многократных судорогах в ГПК происходит активация митохондриального и p53 зависимых путей запуска апоптоза, но при этом наблюдается увеличение активности Bcl2. При этом число ГАМК-ергических нейронов в DG не уменьшается, возможно, за счет увеличения экспрессии и активности Bcl2.

Mechanisms of neurodegeneration in Krushinskii-Molodkina rats

Kulikov A.A.^{1,2*}, Nasluzova E.V.^{1,2}, Berezovsky A.S.^{1,2}, Glazov M.V.¹, Chernigovskaya E.V.¹

1. *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;*

2. *Saint Petersburg State University (SPbU), Saint Petersburg, Russia;*

* alekskulikovaa95@gmail.com

It has been shown that epileptic activity leads to cell death and neurodegenerative injuries of the hippocampus. In Krushinsky-Molodkina (KM) rats, which are a model of human reflex audiogenic epilepsy, seizures occur at the end of the third month of life. It makes them a convenient model for answering the question of the causes and consequences of loss of the hippocampal neurons: whether seizures lead to the death of neurons, the death of neurons leads to seizures, or are both of these statements true?

In connection with this, 2 series of experiments has been done. In the first, the Wistar and KM rats have been compared at the age of 15 days, 30 days and 3 months. To clarify the nature of the effect of convulsive activity on apoptosis in the hippocampus, rats with different degrees of epilepticization of the brain have been analyzed.

On the 15th day of postnatal development there is no increase in cell death in KM rats in hippocampus, despite the activation of the mitochondrial pathway of apoptosis. The level of synthesis and activity of p53 and Bcl2 in KM rats is lower than in Wistar rats of this age. On day 30 in KM rats an increase in the level of apoptosis in hippocampus has been observed, e.g. an increase in the expression and activity of caspase 3, p53 has been notice. In the hippocampus, 2 months KM rats show no increase in neuronal death compared to Wistar rats. In the same group, the level of expression and activity of proapoptotic proteins did not differ from control. At the same time, the level of expression and activity of Bcl2 in KM are reduced. Comparing 3 months rats, we showed that an increase in the number of Tunel "+" cells is observed in the granular layer of DG in the control group of KM.

The increase of apoptosis has been shown in DG and in the CA3 field in multiple seizures group.

64. Нарушения когерентных тета и гамма осцилляций как ранний биомаркер височной эпилепсии и болезни Альцгеймера.

Кичигина В.Ф.^{1*}

1. *ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики;*

* vkitchigina@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) и височная эпилепсия (ВЭ) - наиболее распространенные формы нейродегенеративных заболеваний,

характеризующихся гибелью клеток и прогрессирующим нарушением когнитивных функций, таких, как внимание и память. БА может быть важной причиной эпилепсии у пожилых людей. В настоящее время не существует надежных препаратов для лечения ВЭ, а терапия БА относительно эффективна только на ранних стадиях патологии. В ранней диагностике ВЭ и БА в недавнее время появились новые подходы, включая исследования спинномозговой жидкости и плазмы, а также эмиссионно-позитронную томографию. Тем не менее, чтобы получить информацию о когнитивных нарушениях у пациентов, существует большая потребность в биомаркерах, которые отражали бы функциональные динамические изменения активности мозга в чрезвычайно короткие временные интервалы, такие, как миллисекунды. Успешная ранняя диагностика ВЭ и БА требует селективных маркеров, с помощью которых можно было бы отличить пациентов с прогрессирующими ВЭ или БА от таковых с другими патологиями, также нарушающими когнитивную деятельность.

В данном обзорном докладе рассматриваются результаты недавних работ, позволяющие предполагать, что использование магнитоэнцефалографии и когерентного анализа осцилляционной активности наряду с когнитивными тестами могут быть полезным подходом в ранней диагностике ВЭ и БА. Приводимые данные включают анализ внутри-частотной и кросс-частотной фазовой и фазово-амплитудной когерентности в норме и при патологиях. Основные экспериментальные и клинические факты взяты из работ по исследованию тета и гамма осцилляций в гиппокампе и неокортексе.

Работа поддержана грантами РФФИ № 17-44-500312 и № 18-015-00157

Alterations of coherent theta and gamma network oscillations as an early biomarker of temporal lobe epilepsy and Alzheimer's disease

Kitchigina V.F.^{1*}

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics;

* vkitchigina@gmail.com

Alzheimer's disease (AD) and temporal lobe epilepsy (TLE) are the most common forms of neurodegenerative disorders characterized by the loss of cells and progressive irreversible alteration of cognitive functions, such as attention and memory. AD may be an important cause of epilepsy in the elderly. At present, there is still no cure for TLE and AD, and actual treatments are moderately effective only in early stages of the pathologies. A great deal has been done with the aim of defining new biomarkers of these diseases. Significant advances have been recently made in the validation of several AD and TLE biomarkers, including cerebrospinal fluid and plasma measurements and glucose positron emission tomography. But there is a great need for the biomarkers that would reflect functional brain dynamic changes within an extremely short time period such as milliseconds to provide information about cognitive deficits. Successful early detection of AD or TLE requires specific

biomarkers capable of distinguishing individuals with the progressing disease from ones with other pathologies that affect cognition.

In this report, we review recent evidence suggesting that magnetoencephalographic recordings and coherent analysis of oscillations coupled with behavioral assessments can be a useful approach to an early detection of AD and TLE. The provided data include the analysis of within-frequency and cross-frequency phase and phase–amplitude coherence in norm and pathologies. The most clinical and experimental facts are taken from works researching the theta and gamma oscillations in the hippocampus and neocortex.

Work is supported by grants of the RFFI No.17-44-500312 and No.18-015-0015

65. Нейровоспаление в гиппокампе в раннем периоде черепно-мозговой травмы у крыс развивается независимо от эпилептиформной активности в коре

Широбокова Н.И.^{1,2*}, Комольцев И.Г.², Франкевич С.О.^{1,2}

1. РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия;

2. Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* schirobokovanatalia@yandex.ru

Введение. Нейровоспаление в гиппокампе считается одним из важных механизмов развития посттравматической эпилепсии. Роль ранней эпилептиформной активности (ЭА) в коре в развитии нейровоспаления в гиппокампе после ЧМТ остаётся недостаточно изученной.

Цель исследования: оценить степень и характер нейровоспаления в гиппокампе и выяснить взаимосвязь повреждения гиппокампа с появлением ЭА в раннем периоде ЧМТ у крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на 15 крысах Sprague-Dawley. ЧМТ наносили при помощи латерального гидродинамического удара силой 3,4 атм у 10 крыс, остальные были ложнооперированными (ЛО). Электrokортикограмму регистрировали у всех крыс в течение 7 сут. до ЧМТ и 7 сут. после ЧМТ. Срезы мозга крыс окрашивали по методу Ниссля, на Isolectin B4 – маркёр микроглии, и GFAP – маркёр астроглии. Микрофотографии получали с использованием иммерсионной микроскопии. Сравнения проводили между группами ЧМТ и ЛО (тест Манна-Уитни) и между полушариями мозга (тест Вилкоксона).

Результаты. У крыс группы ЧМТ при сравнении с крысами группы ЛО в зубчатой фасции гиппокампа обеих полушарий увеличилось число нейронов, обладающих признаками ишемии. Наибольшее число изменённых нейронов прилежало к слою гранулярных и пирамидных клеток. После ЧМТ плотность клеток микроглии была выше в ипсилатеральном гиппокампе, тогда как плотность астроцитов не изменилась.

По результатам анализа ЭЭГ крысы после ЧМТ были разделены на 2 группы: с увеличением ЭА (n=5), и без изменения представленности ЭА в коре

(n=5). Отсутствовала корреляция плотности глии в гиппокампе с ЭА в раннем периоде ЧМТ.

Вывод: в остром периоде ЧМТ наблюдается увеличение плотности микроглии и числа поврежденных нейронов в полиморфном слое зубчатой извилины гиппокампа. Эти изменения независимы от увеличения представленности ЭА в коре.

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетной темы ИВНДиНФ 0129-2014-0001 "Фундаментальные нейробиологические механизмы поведения и высших психических функций, памяти и обучения в норме и при патологии" и гранта РФФИ 18-315-00146

Neuroinflammation in hippocampus in acute period after traumatic brain injury develops independently on epileptiform activity in rat neocortex

Shirobokova N.I.^{1,2*}, Komoltsev I.G.², Frankevich S.O.^{1,2}

1. Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russia;

2. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia;

* schirobokovanatalia@yandex.ru

Introduction. Neuroinflammation in hippocampus is considered as one of the most important mechanisms of posttraumatic epilepsy (PTE). The role of early cortical epileptiform activity in development of the neuroinflammation in hippocampus remains unclear.

The aim of the study was to assess neuroinflammation in hippocampus and to find out the correlation between hippocampal injury and appearance of epileptiform activity in the acute period after TBI in rats.

Materials and Methodes.

The research was carried out in 15 male Sprague-Dawley rats. TBI was modelled using lateral fluid percussion (3,4 atm). 10 rats received trauma (TBI group), 5 rats did not (sham group). EEG was registered in all rats of both groups during 1 week before and 1 week after TBI. Brain slices were stained using Nissl method, Isolectin B4 (microglial marker), GFAP (astroglial marker). Micrographs were obtained using immersion microscopy. A comparison was made between the TBI and Sham groups (Mann-Whitney test) and between the hemispheres (Wilcoxon test).

Results. Increased number of neurons with ischemic morphology was observed in the dentate gyrus (DG) of both hemispheres in rats with TBI compared to sham rats. Most of the damaged neurons were adjacent to the layer of granular and pyramidal cells. The density of microglial cells was higher in the ipsilateral hippocampus than in contralateral one, whereas astrocyte density did not change.

According to the results of the electrophysiological part of the research, the rats after TBI were divided into two groups: rats with of epileptiform activity (EA) in cortex (n=5), and rats without EA in cortex (n=5). There was no correlation between density of glial cells in the hippocampus with EA in the early period of TBI.

Conclusion. Increase of the number of damaged neurons in the polymorphic

layer of the dentate gyrus of the hippocampus and the density of microglia is observed in the acute period of TBI. These changes occur regardless of the presence of EA in the cortex.

66. Нейрон-астроцитарные взаимодействия в гиппокампе после status epilepticus

Семьянов А.В.^{1,2*}

1. *Институт Биоорганической Химии РАН, Москва, Россия;*

2. *ННГУ им Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;*

* semyanov@neuro.nnov.ru

Epilepsy is a group of neurological disorders commonly associated with malfunction of neurons, that leads to their pathological synchronization and generation of seizures. Recent reports pointed to a possible contribution of astrocytes into this pathology. We used the lithium-pilocarpine model of status epilepticus (SE) in rats to monitor changes in astrocytes. Experiments were performed in hippocampal slices two weeks after SE induction, just before the onset of spontaneous seizures. Nissl staining revealed significant neurodegeneration in pyramidal cell layers of hippocampal CA1, CA3, and hilus, but not in granular cell layer of the dentate gyrus. A significant increase in density of astrocytes stained with astrocyte specific marker, sulforhodamine 101, was observed in CA1 stratum (str.) radiatum. The astrocytes in this area were also loaded with morphological tracer, Alexa Fluor 594, through patch pipette for two-photon imaging. Sholl analysis showed no changes in the size of the astrocytic domain or in the number of primary astrocytic branches, but significant reduction in the number of distal branches. Astrocytic branches resolved with diffraction-limited light microscopy are relatively thick and contain Ca²⁺ stores, such as mitochondria and endoplasmic reticulum. The atrophy of astrocytic branches correlated with reduced sizes of Ca²⁺ events, but not their overall frequency. Possible changes in volume fraction of unresolved perisynaptic astrocytic leaflets were assessed by comparing their fluorescent profile to the level of fluorescence in the soma. No significant differences between control and SE animals were detected. The results of spatial entropy-complexity spectrum analysis were also consistent with changes in ratio of astrocytic branches vs. leaflets. In addition, we observed uncoupling of astrocytes through the gap-junctions, which was suggested as a mechanism for reduced K⁺ buffering.

Neuron-astrocyte interactions in hippocampus after status epilepticus

Semyanov A.V.^{1,2*}

1. *Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia;*

2. *University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia;*

* semyanov@neuro.nnov.ru

Epilepsy is a group of neurological disorders commonly associated with malfunction of neurons, that leads to their pathological synchronization and generation of seizures. Recent reports pointed to a possible contribution of astrocytes into this pathology. We used the lithium-pilocarpine model of status epilepticus (SE) in rats to monitor changes in astrocytes. Experiments were performed in hippocampal slices two weeks after SE induction, just before the onset of spontaneous seizures. Nissl staining revealed significant neurodegeneration in pyramidal cell layers of hippocampal CA1, CA3, and hilus, but not in granular cell layer of the dentate gyrus. A significant increase in density of astrocytes stained with astrocyte specific marker, sulforhodamine 101, was observed in CA1 stratum (str.) radiatum. The astrocytes in this area were also loaded with morphological tracer, Alexa Fluor 594, through patch pipette for two-photon imaging. Sholl analysis showed no changes in the size of the astrocytic domain or in the number of primary astrocytic branches, but significant reduction in the number of distal branches. Astrocytic branches resolved with diffraction-limited light microscopy are relatively thick and contain Ca²⁺ stores, such as mitochondria and endoplasmic reticulum. The atrophy of astrocytic branches correlated with reduced sizes of Ca²⁺ events, but not their overall frequency. Possible changes in volume fraction of unresolved perisynaptic astrocytic leaflets were assessed by comparing their fluorescent profile to the level of fluorescence in the soma. No significant differences between control and SE animals were detected. The results of spatial entropy-complexity spectrum analysis were also consistent with changes in ratio of astrocytic branches vs. leaflets. In addition, we observed uncoupling of astrocytes through the gap-junctions, which was suggested as a mechanism for reduced K⁺ buffering.

67. Неонатальные введения липополисахарида влияют на поведение и экспрессию гена GluA1 в клетках гиппокампа взрослых крыс

Зубарева О.Е.^{1*}, Карепанов А.А.¹, Дёмина А.В.¹, Коваленко А.А.¹, Ротов А.Ю.¹

1. *ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, С.-Петербург, Россия;*

* zubarevae@mail.ru

Длительные когнитивные нарушения, появляющиеся уже в раннем возрасте, могут возникать не только под действием генетических особенностей,

но и под действием негативных факторов среды – перинатальной гипоксии, инфекционных и других заболеваний. Одним из механизмов этих нарушений могут быть изменения функциональной активности глутаматных рецепторов в гиппокампе и других областях мозга, вовлеченных в регуляцию когнитивных функций. Функциональная активность NMDA и AMPA глутаматных рецепторов зависит от их субъединичного состава, который формируется в раннем постнатальном онтогенезе.

Данное исследование было посвящено исследованию когнитивных нарушений и экспрессии генов субъединиц NMDA и AMPA в клетках гиппокампа взрослых крыс, которым вводили бактериальный липополисахарид (ЛПС) в критический для формирования этих рецепторов период раннего постнатального онтогенеза (3 недели жизни).

Самцам крыс Вистар вводили в/б апирогенный физ. р-р или ЛПС (25 или 50 мкг/кг) на 15, 18, 21 сутки жизни. Тестировали крыс в возрасте 3-4 месяцев. Поведение оценивали в тестах: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Y-образный лабиринт». Экспрессия генов NMDA (GluN1, GluN2a, GluN2b) и AMPA (GluA1, GluA2) субъединиц глутаматных рецепторов была исследована методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Показано, что взрослые экспериментальные крысы имели повышенную активность в ОП и аномально низкую тревожность в ПКЛ. У них также выявлена повышенная экспрессия гена GluA1 в клетках дорзального гиппокампа. Эти изменения характерны для животных, которым вводили ЛПС в дозе 50 мкг/кг.

Таким образом, инфекционные заболевания, перенесенные в раннем постнатальном онтогенезе приводят во взрослом возрасте к нарушениям поведения, которые сопровождаются высокой продукцией гена GluA1 субъединицы AMPA рецепторов в клетках гиппокампа.

Поддержано РФФИ, грант 17-04- 02116 А.

Neonatal lipopolysaccharide treatment affects the behavior and GluA1 gene expression in hippocampus of adult rats

Zubareva O.E.^{1*}, Karepanov A.A.¹, Demina A.V.¹, Kovalenko A.A.¹, Rotov A.J.¹

1. SECHENOV INSTITUTE OF EVOLUTIONARY PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES, S.-Petersburg, RUSSIA;

* Зубарева О.Е. zubarevaoe@mail.ru

Long-lasting cognitive impairments appearing even in early life can emerge not only due to genetics, but also may be evoked by negative environmental factors in early development – perinatal hypoxia, infections, etc. One of the mechanisms of these disorders may be changed functional activity of glutamate receptors in hippocampus and other regions involved in the regulation of brain cognitive functioning. The functional activity of NMDA and AMPA glutamate receptors depends on their subunit composition, which is completely formed during early

postnatal ontogenesis.

The present work was aimed in the investigation of delayed cognitive impairments and expression of genes encoding NMDA and AMPA receptor subunits in the hippocampal cells of adult rats after bacterial lipopolysaccharide (LPS) administration (the model of neonatal infection) during critical for the formation of glutamate receptors early-life period of postnatal development (3rd week of life).

Male Wistar rats were injected ip with apyrogenic saline or LPS (25 or 50 µg/kg) at P15, 18, 21. The rats were tested at the age of 3-4 month. The behavior was estimated in the tests: "Open field" (OF), "Elevated plus maze" (EPM), "Y-maze". Gene expression of NMDA (GluN1, GluN2a, GluN2b) and AMPA (GluA1, GluA2) receptors subunits was identified by real-time RT-PCR.

We observed that adult rats from experimental group were overactive in OF and had an abnormally low level of anxiety in EPM. They demonstrated the elevated expression of GluA1 gene in the dorsal hippocampus. These changes are characteristic of animals, which were injected with 50 mcg/kg LPS.

To sum up, we concluded the infection diseases in the early postnatal life lead to behavioral disorders in adulthood which are accompanied by high expression of GluA1 subunits of AMPA receptors in the cells of hippocampus.

Supported by RFBR projects No. 17-04- 02116 A.

68. Односторонний латеральный гидродинамический удар приводит к двустороннему повреждению гиппокампа у крыс

Волкова А.А.^{1*}, Комольцев И.Г.¹

1. ИВНД и НФ РАН, Москва, Россия;

* Kitemmman@gmail.com

В раннем периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) при локализации очага повреждения в неокортексе наблюдается также повреждение гиппокампа. Целью данной работы является количественная оценка степени активации микроглии и нарушения гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) у крыс.

Работа выполнена на 10 самцах крыс линии Wistar: крысы с ЧМТ (n=5) и ложнооперированные (ЛО, n=5). Односторонний латеральный гидродинамический удар (2,8 атм.) наносили в область сенсомоторной коры. Через 7 суток срезы мозга окрашивали на маркер повреждения ГЭБ – IgG, маркер нейронов NeuN, маркер микроглии Isolectin 4B. Сравнение числа клеток проводили между группами ЧМТ и ЛО по критерию Mann-Whitney, между полушариями – по критерию Wilcoxon. Все приведённые различия достоверны ($p < 0.05$).

У всех крыс группы ЧМТ выявлен очаг повреждения в новой коре ипсилатерального полушария. В гиппокампе ипсилатерального полушария у крыс группы ЧМТ по сравнению с ЛО число IgG-позитивных нейронов было выше. Кроме того, их число увеличивалось в полиморфном слое зубчатой фасции контралатерального полушария. Все IgG-позитивные клетки были

колокализированы с NeuN.

В зубчатой фасции гиппокампа у крыс с ЧМТ наблюдали выраженную двустороннюю активацию микроглии, которая в ипсилатеральном гиппокампе сопровождалась уменьшением числа нейронов (по сравнению с контралатеральным полушарием и с крысами группы ЛО). В полях CA1, CA2 активацию микроглии наблюдали только ипсилатерально.

Таким образом, ЧМТ в остром периоде приводит к двустороннему повреждению гиппокампа. Увеличение числа IgG-позитивных нейронов в гиппокампе обоих полушарий, вероятнее всего, вследствие нарушения ГЭБ, показано нами впервые; оно сопровождается активацией микроглии и уменьшением числа нейронов в гиппокампе.

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетной темы ИВНДиНФ РАН № 0129-2014- 0001 «Фундаментальные нейробиологические механизмы поведения и высших психических функций, памяти и обучения в норме и при патологии» и гранта РФФИ № 18-315- 00146

Focal lateral fluid percussion induces bilateral damage of hippocampus in rats

Volkova A.A.^{1*}, Komoltsev I.G.¹

1. *IHNA&NPh RAS*;

* Kitemmman@gmail.com

Acute period of traumatic brain injury (TBI) with primary damage in neocortex is accompanied with hippocampal damage as well. This research was aimed to assess neuroinflammation and damage of blood-brain barrier (BBB) in the acute period of TBI.

TBI was modeled using focal lateral fluid percussion (2,8 atm) on sensorimotor cortex in 5 adult male Wistar rats (TBI group). 5 sham rats (sham group) did not receive a trauma. On 7 th day after TBI brain slices was stained for IgG (BBB disruption marker), NeuN(neuronal marker) and Isolectin 4B (microglial marker). Number of IgG-positive neurons and microglial cells was compared between TBI and Sham groups by Mann-Whitney test, between hemispheres by the Wilcoxon test. All shown differences are significant ($p < 0.05$).

Lesion in ipsilateral neocortex was detected in all rats of the TBI group. Number of IgG-positive neurons in ipsilateral hippocampus in TBI group was higher than in sham-operated rats. Moreover, this number was higher in polymorph layer of dental gyrus (DG) of contralateral hippocampus. All IgG-positive cells were colocalized with NeuN.

In the DG of ipsilateral hippocampus bilateral microglial activation was observed; it accompanied by decreased number of neurons (in comparison with the contralateral hemisphere and rats of the Sham group). In the fields CA1, CA2 microglial activation was observed only in ipsilateral hippocampus.

Thus, TBI leads to bilateral damage of hippocampus in acute posttraumatic

period.

The increased number of IgG-positive neurons in hippocampus of both hemispheres is most likely due to a BBB damage and we had shown it for the first time; it is accompanied by microglial activation and a decreased number of neurons in hippocampus.

69. Особенности влияния стрессорных факторов на соотношение ранней и поздней длительной потенциации в гиппокампе крыс: зависимость от пола

Кудряшова И.В.^{1*}, Манолова А.О.¹, Гуляева Н.В.¹

1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* iv_kudryashova@mail.ru

Долговременная пластичность синапсов относится к тем свойствам центральной нервной системы, которые лежат в основе стресс-реактивности, быстрой реакции на изменения внешней среды. Неоднозначность изменения свойств долговременной потенциации (LTP) в ответ на кратковременный стресс предполагает участие разных локусов пластичности, определяющих преобладание активирующего или ингибирующего влияния. В поле CA1 переживающих срезов гиппокампа крыс исследовали изменение свойств LTP под действием факторов, используемых при моделировании «непредсказуемого стресса». Сравнивали влияние стресс факторов на разные по механизмам фазы LTP и их соотношение. Во всех группах абсолютные значения остаточной потенциации через час после тетанизации (100 Гц, 1 с) коррелировали с величиной ранней потенциации с высокой степенью достоверности. Предлагается статистический подход, позволяющий контролировать индивидуальные различия в уровне ранней потенциации, чтобы исключить влияние этого фактора при определении эффективности консолидации и поддержания. Обнаружено, что дефицит LTP связан преимущественно с нарушением механизмов индукции, что сказывается на средней величине ранней и, как следствие, поздней LTP. Активирующее влияние стресса наблюдалось в фазе консолидации и поддержания, о чем свидетельствуют статистически значимое взаимодействие факторов «стресс» X «скорость депотенциации» и различия в величине относительных показателей поддержания. Значимые отличия от контроля преобладали в гиппокампе самок. В гиппокампе самцов обнаружена лишь тенденция к улучшению поддержания LTP, что связано с большей индивидуальной вариабельностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14-25-00136).

70. Различия фенотипических изменений в холинергических нейронах базальных ядер у крыс и мышей после удаления обонятельных луковиц

Недогреева О.А.^{1*}, Степаничев М.Ю.¹, Гуляева Н.В.¹

1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* nedogreewaolga@gmail.com

Удаление обонятельных луковиц у грызунов приводит к широкому спектру функциональных нарушений, который включает изменения поведения, биохимии и морфологии мозга. У крыс нарушения поведения и нейрохимических механизмов в мозге принято интерпретировать как модель депрессии с дефицитом серотонина и гиперактивностью. У мышей очень похожие изменения поведения и биохимических процессов в ЦНС интерпретируют как модель болезни Альцгеймера. Нейроны обонятельных луковиц иннервируются проекциями холинергических клеток базальных ядер. Поэтому бульбэктомия может приводить к дегенерации нейронов холинергической системы переднего мозга. Однако, у крыс бульбэктомия, которая сопровождается возникновением гиперактивности, когнитивным дефицитом и умеренно выраженным депрессивно-подобным поведением, не связана с изменениями параметров холинергической нейротрансмиссии. В то же время бульбэктомия у мышей приводит к похожим изменениям поведения, которые сопровождаются холинергической гипофункцией. Это проявляется в снижении числа нейронов, экспрессирующих холинацетилтрансферазу, в медиальном септальном ядре и ядре диагональной полоски. Вместе с тем, это не приводит к утрате нейронов в указанных областях мозга. Возможно, утрата холинергического фенотипа связана со ухудшением нейротрофического обеспечения нейронов базальных ядер, выраженного в снижении уровня фактора роста нервов в гиппокампе у мышей, но не крыс. Таким образом, последствия удаления обонятельных луковиц, сходные по своим признакам могут базироваться на разных нейрохимических механизмах даже у довольно близких эволюционно видов лабораторных грызунов.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 16-04-01054.

Differences in phenotypic parameters of cholinergic neurons of the basal nuclei in rats and mice after olfactory bulbectomy

Nedogreeva O.A.^{1*}, Stepanichev M.Yu.¹, Gulyaeva N.V.¹

1. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia;

* nedogreewaolga@gmail.com

Olfactory bulbectomy in rodents induces a wide spectrum of functional disturbances, including behavioral, neurochemical, and neuromorphological

alterations. It is considered that in rats, the impairments of behavior and neurochemical mechanisms in the brain may serve as a model of serotonin-deficient depression with hyperactivity. In mice, similar behavioral abnormalities and biochemical modifications in the CNS are considered as a model of Alzheimer's disease. Cholinergic cells of the basal nuclei are known to innervate olfactory bulb neurons; therefore, olfactory bullectomy may result in degeneration of neurons of the basal forebrain. However, in rats, olfactory bullectomy, which results in the appearance of hyperactivity, cognitive deficit, and moderately expressed depressive-like behavior, is not related to alterations in the indices of the cholinergic system. Olfactory bullectomy in mice is followed by similar behavioral impairments, which are accompanied by cholinergic hypofunction. This is reflected in a decrease in the number of cholinergic neurons in the medial septal nucleus and diagonal band of Broca. However, it is not associated with a decrease in the number of neurons in these brain areas. Probably, the loss of cholinergic phenotype was related to the lower content of nerve growth factor in the hippocampus of mice but not rats. Thus, very similar behavioral consequences of olfactory bullectomy in mice and rats may be based on different neurochemical mechanisms in these closely related laboratory rodent species.

This study was supported by RFBR, project #16-04-01054.

71. Снижение плотности нейронов, «спраутинг» мшистых волокон зубчатой фасции гиппокампа в модели хронического церебрального гипометаболизма глюкозы.

Самохина Е.И.^{1*}, Мальков А.Е.¹, Попова И.Ю.¹

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

* evgeniia.sam@iteb.ru

Многочисленные исследования действия различных хемоконвульсантов на уровень церебрального энергетического обмена раскрыли его резкое снижение непосредственно перед манифестацией судорог. Также, последние полученные нами данные впервые показали, что хроническое ограничение утилизации глюкозы мозгом является непосредственной причиной развития в мозге эпилептоформной активности. Однако, триггерная роль хронического гипометаболизма глюкозы в мозге в развитии структурных нарушений мозга до сих пор исследованна слабо.

Целью нашего исследования было оценить вклад хронического церебрального гипометаболизма глюкозы в появление спонтанной судорожной активности, нейродегенеративных нарушений, в частности гибели клеток гиппокампа и образования возвратных коллатералей зубчатой фасции (спраутинг). В качестве объекта исследования использовались крысы линии Вистар (самцы, вес 240-300 г, n=17). Гипометаболизм глюкозы в мозге крыс создавался длительным введением 2-дезоксид-глюкозы (2-ДГ, 2,5 мкL, 20мM)

в желудочки мозга на протяжении 4 недель. На протяжении четвертой недели эксперимента был проведен непрерывный видео мониторинг, а по окончании - пентилентетразоловый тест. В конце эксперимента мозг извлекали для гистологии. Контролем служили животные с введением 0,9% NaCl.

Видео мониторинг позволил зафиксировать появление спонтанных судорог у животных с внутримозговым введением 2-ДГ. Ранее спонтанная судорожная активность была зафиксирована с помощью ЭЭГ. Также было показано, что введение 2-ДГ приводит к достоверному увеличению чувствительности к подпороговым дозам хемоконвульсанта пентилентетразола (в/б, 35 мг/кг). На структурном уровне у экспериментальной группы животных мы выявили значительную клеточную гибель в поле CA1 гиппокампа ($p \leq 0,02$) и «спраутинг» мшистых волокон зубчатой фасции. У контрольной группы животных не было выявлено достоверных отличий по сравнению с нативными животными.

Работа поддержана грантом РФФИ №17-75-20245.

72. Шизофрения и патофизиология гиппокампа: дефицит связывания и привыкания

Майоров В.И.^{1*}

1. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия;

* vimaiorov@mail.ru

Множество данных говорит за то, что гиппокамп имеет центральное значение в патофизиологии шизофрении [Harrison, 2004].

Название «шизофрения» [Блейлер, 1911] подчёркивает расщепление психики (восприятия, мышления, связей с внешним и внутренним миром). «Всё из битов. Вы складываете картину в голове бит за битом» [Sass et al., 2017]. Функциональность гиппокампа – необходимое условие для связывания пространственно-временных деталей эпизода [DuBrow, Davachi, 2016], в частности, для выработки и воспроизведения следовых условных рефлексов. Сохранение следа активности обеспечивают “persistent” – и “time” - cells в медиальной энторинальной коре и поле CA1. Первые поддерживают активность в течение всего периода задержки, вторые - избирательно активируются в отдельные интервалы времени в течение задержки [Kitamura et al., 2015; MacDonald et al., 2011; 2013].

Другой характерный признак психопатологии шизофрении “salience dysregulation syndrome” [Kapur, 2003; van Os, 2009] – дезорганизация яркости восприятия, внимания, побуждений, в основе которой, как полагают, лежит неспособность подавлять внимание к несущественным и знакомым стимулам [Nelson et al., 2014]. Хорошо известно значение гиппокампа в (угашении) ориентировочно-исследовательской деятельности [Виноградова, 1983]. В основе угашения, а также в основе рабочей памяти типа “delayed non-matching

to place” лежит депрессия синаптической передачи; избирательное подавление синаптической депрессии в гиппокампе нарушает эти формы поведения [Tonegawa et al., 2001; Kandel et al., 2006; Duffy et al., 2008] и дезорганизует влияние гиппокампа на дофаминовые нейроны [Perez, Lodge, 2014].

Обсуждается предположение о том, что дефицит связывания и привыкания зависят от одной причины – гипофункции NMDA-рецепторов.

Schizophrenia and pathophysiology of the hippocampus: a lack of binding and habituation

Maiorov V.I.^{1*}

1. *Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia;*

* vimaiorov@mail.ru

A lot of data speak for the fact that the hippocampus is of central importance in the pathophysiology of schizophrenia [Harrison, 2004].

The name "schizophrenia" [Bleuler, 1911] underscores the cleavage of the psyche (perception, thinking, connections with the outer and inner worlds). "Everything is in bits. You put the picture up bit by bit into your head." [Sass et al., 2017]. The functionality of the hippocampus is a necessary condition for linking the spatiotemporal details of the episode [DuBrow, Davachi, 2016], in particular, for the development and reproduction of trace conditioned reflexes. Preservation of a trace of activity is ensured by "persistent" - and "time" - cells in the medial entorhinal cortex and the CA1 field. The former maintain activity throughout the delay period; second - selectively activated at separate intervals during the delay [Kitamura et al., 2015; MacDonald et al. 2011; 2013].

Another characteristic feature of the psychopathology of schizophrenia is the "salience dysregulation syndrome" [Kapur, 2003; van Os, 2009] - disorganization of the salience of perception, attention, motivation, which is believed to be based on the inability to suppress attention to unimportant and familiar stimuli [Nelson et al., 2014]. The importance of the hippocampus in (extinction) of orienting-exploratory activity is well known [Vinogradova, 1983]. The extinction, as well as the "delayed non-matching to place" working memory, is due to the depression of the synaptic transmission; the selective inhibition of synaptic depression in the hippocampus disrupts these behaviors [Tonegawa et al., 2001; Kandel et al., 2006; Duffy et al., 2008] and disorganizes the effect of the hippocampus on dopamine neurons [Perez, Lodge, 2014].

The suggestion that the deficiency of binding and habituation depends on one reason - the hypo function of NMDA receptors - is discussed.

73. ЭЭГ-анализ пространственной организации церебральных функциональных связей при запоминании зрительных стимулов у здоровых людей и у пациентов с менингиомой хиазмально-селлярной области.

Ярец М.Ю.^{1*}, Шарова Е.В.², Кулева А.Ю.³

1. *Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;*

2. *Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;*

3. *Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова Россия, Москва;*

* ya-akella@yandex.ru

Анализ функциональных межцентральных связей, как основы формирования разных видов деятельности, представляется информативным для изучения системных нейрофизиологических механизмов запоминания человека в норме и при церебральной патологии. Нарушения памяти относятся к числу характерных для опухолевого поражения хиазмально-селлярной и височных областей мозга.

Задача: исследовать пространственную организацию когерентных связей ЭЭГ (КогЭЭГ) при запоминании зрительных стимулов (ЗЗС) у здоровых людей и пациентов с менингиомой хиазмально-селлярной области.

ЭЭГ регистрировали у 12 здоровых испытуемых и у 6 неоперированных пациентов с менингиомой хиазмально-селлярной области и вторичной компрессией правой (3 человека) или левой (3 человека) височной области. В группах наблюдений статистически оценивали пространственные изменения КогЭЭГ по диапазонам основных физиологических ритмов при ЗЗС по сравнению с фоном при открытых глазах. Состояние памяти определяли по данным нейропсихологического тестирования и по эффективности ЗЗС [Кроткова с соавт., 2016; Enikolorova et al., 2017].

Показано, что ЗЗС сопровождается диффузными изменениями КогЭЭГ по сравнению с фоном: преимущественным ослаблением внутри- и особенно межполушарных связей в норме; усилением внутрислошарной синхронизации, больше в “здоровом” полушарии при редукции межполушарной реактивности в патологии. Анализ височных КогЭЭГ тета-диапазона как вероятных маркеров активности гиппокампа [Болдырева с соавт., 2000] выявил при ЗЗС их левополушарное снижение в норме, большее межполушарное ослабление при правостороннем повреждении мозга, но усиление задневисочных связей правой “здоровой” гемисферы при левополушарной патологии с худшей результативностью ЗЗС.

Таким образом, усиление внутрислошарных КогЭЭГ, преимущественно в “здоровой” гемисфере, могут отражать трудности запоминания и “большую

нагрузку” на гиппокамп у пациентов с церебральной патологией.
Поддержано Грантом РФФ 17-15-01426.

EEG-analysis of the spatial organization of the cerebral functional connections during memorizing visual stimuli by healthy people and patients with meningioma of chiasmatic-sellar region.

Yarets M.Y.^{1*}, Sharova E.V.², Kuleva A.Y.³

1. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences;*

2. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences;*

3. *Moscow State University M V Lomonosova, Russia, Moscow;*

* ya-akella@yandex.ru

Systemic neurophysiological mechanisms of memorization in norm and cerebral pathology have not been adequately studied. Analysis of functional inter-center connections as the basis for the formation of different types of activities, seems to be informative for their study. Memory disorders are among the characteristic for the tumor lesion of the chiasmally-sellar and temporal regions of the brain.

Objective: To investigate the spatial organization of coherence of the EEG (CogEEG) for memorizing visual stimuli (VS) in healthy subjects and patients with meningioma of chiasmatic-sellar region.

EEG was recorded in 12 healthy subjects and 6 non-operated patients with meningioma of chiasmatic-sellar region with secondary compression of the right (3 persons) or left (3 persons) temporal region. In the observational groups, the spatial changes of CogEEG were statistically estimated from the ranges of the main physiological rhythms when VS was memorized compared to the state with open eyes. The memory state was determined from the data of neuropsychological testing and the effectiveness of memorization of the VS [Krotkova et al., 2016; Enikolopova et al., 2017].

It is shown that the memorization of VS is accompanied by diffuse changes of CogEEG in comparison with the state with open eyes. Against this backdrop, analysis of intra- and interhemispheric temporal CogEEG tetra-range as probable markers of hippocampal activity [Boldyreva et al., 2000] revealed a left-hemispheric decrease in the norm, a greater interhemispheric weakening with right-sided brain damage, but an intensification of the posterior-temporal connections of the right "healthy" hemisphere with left hemisphere pathology.

Thus, the enhancement of intra-hemispherical CogEEG, predominantly in the "healthy" hemisphere, may reflect the difficulty of remembering and the "heavy burden" on the hippocampus in patients with cerebral pathology.

This study was funded by RSF 17-15-01426.

74. Эффективность применения антагониста амра глутаматных рецепторов изм-1925 для коррекции когнитивных нарушений в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии

Калемениев С.В.^{1*}, Зубарева О.Е.¹, Лаврентьева В.В.¹, Ким К.К.¹, Лукомская Н.Я.¹, Магазаник Л.Г.¹, Зайцев А.В.¹

1. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН), Санкт-Петербург, Россия;

* kalemeneff@yandex.ru

Предполагается, что возникающие у пациентов с височной эпилепсии нейродегенеративные процессы и когнитивный дефицит в значительной степени опосредуются глутаматными рецепторами. В данной работе изучалась способность специфического блокатора глутаматных кальций-проницаемых АМРА рецепторов ИЭМ-1925 нивелировать нарушения когнитивных функций, возникающие у крыс в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии.

Пилокарпин (РС, 30 мг/кг) вводили крысам самцам Вистар на 43-45 сутки жизни, через 24 часа после введения LiCl (127 мг/кг). В экспериментальную группу отбирали крыс, имевших длительные (180 мин и более) судороги. ИЭМ-1925 вводили в/б через 3 часа после РС в дозе (5 мг/кг), контрольным крысам вводили физиологический раствор. Тестирование нарушений поведения проводили через 7-14 дней после введения РС (латентная фаза модели) в тестах «Открытое поле» и «Водный лабиринт Морриса».

Показано, что нелеченные крысы имевшие тяжелые судороги после введения РС отличаются от контроля по показателям исследовательского поведения – у них снижено время локомоции в новом пространстве (РС– 12.2±3.7 с; контроль – 22.4±1.4 с; $t=3.3$; $p=0.004$) и время обследования норок (РС– 4.6±1.8 с; контроль – 9.1±1.1 с; $t=2.2$; $p=0.045$). Введение ИЭМ-1925 нивелировало эти нарушения поведения: нормализовалось время локомоции (РС+ ИЭМ-1925 – 20.0±2.2 с; контроль – 22.4±1.4 с; $t=0.9$; $p=0.40$) и время обследования норок (РС+ ИЭМ-1925 – 8.8±2.4 с; контроль – 9.1±1.1 с; $t=0.8$; $p=0.43$). Однако ИЭМ-1925 оказался неспособным блокировать нарушения пространственной памяти, выявляемые после введения РС в водном лабиринте Морриса.

Таким образом, использование ИЭМ-1925 позволяет предотвратить снижение двигательной и исследовательской активности, но не нарушения памяти, вызванные литий-пилокарпиновыми судорогами,

Работа поддержана программой Президиума РАН №42 и грантами РФФИ 16-04-00664 и 16-04-00998

The efficiency of AMPA receptor antagonist IEM-1925 for correction of cognitive deficits in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy

Kalemenev S.V.^{1*}, Zubareva O.E.¹, Lavrentyeva V.V.¹, Kim K.K.¹, Lukomskaya N.Y.¹, Magazanik L.G.¹, Zaitsev A.V.¹

1. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Russia, Saint-Petersburg,;

* kalemeneff@yandex.ru

Glutamate receptors primarily mediate the neurodegenerative processes and cognitive impairments in patients with temporal lobe epilepsy. In present work, we analyzed the ability of specific blocker of glutamate calcium-permeable AMPA receptors (IEM-1925) to prevent the cognitive function impairments observed in the lithium-pilocarpine model of epilepsy.

Pilocarpine (PC, 30 mg/kg) was administered to male Wistar rats at 43-45 days of life, 24 hours after administration of LiCl (127 mg/kg). The rats with prolonged seizures (180 min and more) were selected for the experiment. Injections of IEM-1925 (5 mg/kg) or saline were done 3 hrs after injection of PC. Behavioral tests were performed 7-14 days after the PC injections (the latent phase of the lithium-pilocarpine model) in the “Open field” test and the “Morris water maze.”

We found that the untreated experimental rats differ from control animals in the exploratory activity in “Open field” test. They have the shorter time of locomotion (PC – 12.2 ± 3.7 s; the control – 22.4 ± 1.4 s; $t=3.3$; $p=0.004$) and the smaller time of hole exploration (PC – 4.6 ± 1.8 s; the control – 9.1 ± 1.1 s; $t=2.2$; $p=0.045$). The treatment with IEM-1925 reduced these behavioral changes, it normalizes the locomotor (PC + IEM-1925 – 20.0 ± 2.2 s; control – 22.4 ± 1.4 s; $t=0.9$; $p=0.40$) and the hole exploration (PC + IEM-1925 – 8.8 ± 2.4 s; control – 9.1 ± 1.1 s; $t=0.8$; $p=0.43$) activity. However, IEM-1925 was unable to prevent the seizure-induced spatial memory impairments in Morris water maze.

Thus, the treatment with IEM-1925 minimizes the alterations in locomotor and exploratory activity but does not prevent the memory deficit induced by seizures in a lithium-pilocarpine model of epilepsy.

Новые подходы для создания протекторных средств в предупреждении развития нейродегенеративных заболеваний и для их терапии

New approaches in development of protective medicaments for preventing and treatment of neurodegenerative diseases

75. Оптофармакологическая модуляция синаптических рецепторов нервных клеток

Брежестовский П.Б.^{1,2*}, Малеева Г.М.², Вутц Д.В.³, Кониг Б.К.³, Горостица П.Г.⁴

1. *Казанский Государственный Медицинский Университет, Казань, Россия;*

2. *Институт системных нейронаук, ИНСЕРМ 1106, Университет Экс-Марселя, Марсель, Франция;*

3. *Институт Органической химии, Университет Резенбурга, Резенбург, Германия;*

4. *Департамент нанопроб и нанопереключателей, ICREA/IBEC, Барселона, Испания;*

* pbreges@gmail.com

Уникальными молекулярными инструментами для точного пространственного и временного управления активностью нервных клеток и клеточных ансамблей являются фотохромные соединения. Новое направление, фотофармакология, основано на способности некоторых молекул (азобенzenов и др.) изменять свою конформацию под воздействием определенных волн света. В поисках создания эффективных фотомодуляторов тормозных рецептор-управляемых хлорных каналов, мы разработали новое соединение Азо-Диазепам-1 (Azo-Dz1), которое представляет собой диазепамовую основу в сочетании диазепамной моиты и фотоизомеризируемой группы азобензола.

Влияние Azo-Dz1 на ионные токи, генерируемые разными субъединицами ГАМКА и ГАМКС рецепторов экспрессируемых в линии СНО клеток, анализировали с помощью пэтч-кламп метода. На клетках экспрессирующих гетеромерный ГАМКА рецептор, Azo-Dz1 (50μM) в транс-конфигурации угнетал амплитуду ионных токов, вызываемых как низкими, так и насыщающими концентрациями ГАМК. При освещении светом, переводящим Azo-Dz1 в цис-конфигурацию (360 нм), блокирующий эффект прекращался. Эффективность действия фотохрома была гораздо более выражена при положительных потенциалах. Эффект Azo-Dz1 также анализировали на гомомерных p1 и p2 ГАМКС рецепторах. В транс-конфигурации Azo-Dz1 угнетал амплитуду токов, генерируемых p2 ГАМКС рецепторами, а на клетках экспрессирующих p1 рецепторы, фотохром был не активен. Потенциал зависимость и высокая эффективность действия Azo-Dz1 при насыщающих концентрациях агониста, позволили предположить, что фотохром блокирует

ион-проводящую пору ГАМК рецепторов. Точечные мутации в TM2 p1 и p2 субъединиц и последующий электрофизиологический анализ позволили подтвердить гипотезу каналоблокирующего действия Azo-Dz1. В общем, полученные результаты показывают, что новый фотохромный модулятор активности ГАМК рецепторов функционирует как управляемый светом блокатор ион проводящей поры, с преимущественным действием в нижней области хлор-избирательного трансмембранного домена.

76. Гиппокамп и адаптация

Захарова Е.И.^{1*}, Сторожева З.И.², Монаков М.Ю.¹, Федорова М.М.³, Дудченко А.М.¹

1. *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;*
2. *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России, Москва, Россия;*
3. *Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Дополнительного Профессионального Образования "Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования" Минздрава России, Москва, Россия;*

* zakharova-ei@yandex.ru

Используя методы фракционирования мозга и радиометрические и биохимические методы определения активности ферментов холинацетилтрансферазы (ХАТ, маркер холинергических, ХЭ, структур) и Na,K-АТФазы, на крысах исследовалась связь адаптации к гипоксии с ХЭ системой и Na,K-насосом синаптического пула коры, гиппокампа и каудального ствола. Умеренная гипобарическая гипоксия (ГБГ, 10% O₂, 60 мин) повышает устойчивость к ишемии и тяжелой гипоксии (Т, время до наступления апное). Значения Т после ГБГ коррелируют с величиной предстимульного торможения (ПСТ) в акустической реакции страха (патент РФ № 2571603). У интактных крыс ПСТ коррелировало с активностью ХАТ во всех трех структурах мозга, а после ГБГ только с гиппокампом. Во всех структурах мозга ГБГ провоцировала угнетение или активацию ХЭ активности, а в гиппокампе проявилась разнонаправленная реакция активации в подгруппе с ПСТ>40% и торможения в подгруппе с ПСТ<40%. Такое же разделение эффектов, в точке ПСТ=40%, наблюдалось при действии агониста никотиновых рецепторов $\alpha 7$ PNU282987 и стимулятора ХЭ функции диметилсульфоксида. Реакция ХЭ проекций и в коре, и в гиппокампе коррелировала с таковой ХЭ пула в каудальном стволе, связанного с ними анатомически. Далее, тяжелая одноразовая гипоксия формировала адаптацию к последующей через месяц ишемии мозга (модель 2VO), снижая в 2-3 раза смертность у адаптированных крыс. Активность ХЭ

пула у адаптированных крыс не отличалась от интактных ни в гиппокампе, ни в коре, однако избирательно в гиппокампе возрастала мощность Na,K-насоса в 3-10 раз. Гиппокамп и память – неразрывные понятия, однако память по сути – высшая форма адаптации. Новые данные расширяют представление о функциональном назначении гиппокампа и позволяют предполагать ключевое место гиппокампа в адаптации к гипоксии и важную роль в противоишемической защите мозга.

Hippocampus and Adaptation

Zakharova E.I.^{1*}, Storozheva Z.I.², Monakov M.Yu.¹, Fedorova M.M.³, Dudchenko A.M.¹

1. *Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;*

2. *Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;*

3. *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;*

* zakharova-ei@yandex.ru

Using the brain fractionation methods and radiometric and biochemical methods for estimation of choline acetyltransferase (ChAT, cholinergic, ACh, marker), and Na, K-ATPase activity, the relationship between adaptation to hypoxia and ACh activity and the Na, K-pump of the synaptic pool of the cortex, hippocampus and caudal brainstem. Moderate hypobaric hypoxia (HBH, 10% O₂, 60 min) increases resistance to ischemia and severe hypoxia (T, time to apnea). The T values after HBH correlate with the values of prepulse inhibition (PPI) in the acoustic startle reaction (RF patent # 2571603). In intact rats, PPI correlated with the activity of ChAT in all three brain structures, whereas after HBH only with the hippocampus. In all structures, HBH provoked inhibition or activation of ACh activity, whereas in the hippocampus there was a multidirectional reaction of activation in the subgroup with PPI > 40% and inhibition in the subgroup with PPI < 40%. The same separation, at the PPI point 40%, was observed with the action of the nicotinic $\alpha 7$ receptor agonist PNU282987 and of the ACh stimulator dimethylsulfoxide. The reaction of ACh projections both in the cortex and hippocampus correlated with that of the ACh pool in the caudal brainstem, related anatomically to them. Further, a serious one-time hypoxia formed an adaptation month later to the cerebral ischemia (2VO model), decreasing the mortality in the adapted rats by 2-3 times. The activity of the ACh pool in adapted rats did not differ from the intact ones either in the hippocampus or in the cortex while the power of the Na, K-pump increased selectively in the hippocampus by 3-10 times. The hippocampus and memory are inseparable concepts. At the same time, memory is per se the highest form of adaptation. The new data broaden the conception of functional purpose of the hippocampus and allow to assume a key meaning of the hippocampus in adaptation to hypoxia and its important role in anti-ischemic protection of the brain.

77. Метаанализ экспрессии генов в мозге может выявить основы метаболического энергодефицита, общего для нейродегенеративных заболеваний

Попова И.Ю.¹, Мысин И.Е.¹, Осипов А.А.^{2,1*}

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

2. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* aosypov@gmail.com

Гипометаболизм, характеризующийся сниженным потреблением глюкозы в мозге, является общей чертой многих нейродегенеративных заболеваний. Дефицит метаболизма глюкозы, вероятно, является иницирующим фактором, а дисфункция нейронов дополнительно способствует метаболическому дисбалансу. Метаболическая коррекция, ведущая к нормализации аномалий в метаболизме глюкозы, может быть эффективным инструментом для лечения неврологических нарушений, противодействуя их первичным патологическим механизмам.

Метаанализ дифференциальной экспрессии позволит выявить белки, профили которых соответствуют всем нейродегенеративным заболеваниям и отличаются как от нормы, так и от профилей при определенных заболеваниях, таких как эпилепсия или болезнь Альцгеймера. Это отфильтровывает особенности специфических нейропатологий и выявляет когерентные группы генов, лежащие в основе гипометаболизма в нейродегенеративных заболеваниях и связанной с ним нейропатологии. Дополнительный анализ профилей экспрессии при приеме энергометаболитов (например, пирувата) в нормальных и патологических условиях, поможет выявить генную основу нейропротекторных эффектов энергометаболической коррекции и дальнейшую разработку стратегии лечения.

Другим запланированным направлением исследования является включение в анализ информации индивидуальной жизнеспособности к патологическим факторам, которые могут выявить слабые и сильные части системы и потенциальные цели для индивидуального лечения, а также возможные общие, хотя и не общие сопротивления и лабильные механизмы.

Работа поддержана фундаментальной исследовательской программой Президиума Российской академии наук «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий» на 2018 год.

Gene expression in brain meta-analysis may help to reveal the basis of energy metabolic deficiency common to neurodegenerative diseases

Popova i.Yu.¹, Mysin I.E.¹, Osypov A.A.^{2,1*}

1. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

2. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia;*

* aosypov@gmail.com

Hypometabolism, characterized by decreased brain glucose consumption, is a common feature of many neurodegenerative diseases. Deficient glucose metabolism is likely a primary initiating factor for these diseases, and resulting neuronal dysfunction further promotes the metabolic imbalance, establishing an effective positive feedback loop and a downward spiral of disease progression. Therefore, metabolic correction leading to the normalization of abnormalities in glucose metabolism may be an efficient tool to treat the neurological disorders by counteracting their primary pathological mechanisms.

Differential expression meta-analysis reveal the proteins whose expression profiles match under all neurodegenerative diseases and differ both from that in the normal healthy stage as well as under specific diseases such as epilepsy or Alzheimer's disease. This filter out the particulars of specific neuropathologies and bring ahead the coherent groups of genes underlying the characteristics of the problem of the vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases and the consequent neuropathology itself. Future planned addition to the analysis of the expression profiles from the individuals treated with the energy supply metabolites (i.e. pyruvate) under the normal and pathological conditions will help to reveal the gene basis of the neuroprotective effects of energy metabolic correction and further elaborate the patients treatment strategy.

Another planned direction of the research is to include into the analysis the information of the individual viability to the pathological factors that may reveal the weak and strong parts of the system and the potential targets to individual treatment as well as possible common though not total resisting and labile mechanisms.

The work is supported by the fundamental research program of the Presidium of the Russian Academy of Sciences "Fundamental Research for Biomedical Technologies" for 2018.

78. Нарушения везикулярных процессов аутофагии в кишечнике при болезни Крона как модель схожих процессов при болезни Паркинсона

Набатов А.А.^{1*}

1. *Поволжская ГАФКСиТ Казанский государственный медуниверситет;*

* rastoska@mail.ru

Энтерохромафинные клетки кишечника производят до 90% серотонина

человека. Процесс образования энтерохромаффинных клеток из стволовых клеток кишечника, перенос серотонина из цитоплазмы в везикулы и постоянный недифференцированный статус стволовых клеток зависят от уровня кислотности везикул (в т.ч. лизосом), их числа и уровня вовлеченности во внутриклеточные процессы (в т.ч. аутофагии). Все данные процессы в той или иной степени нарушены как при болезни Крона, так и при болезни Паркинсона. Последние данные о патогенезе болезни Паркинсона также свидетельствуют о нарушениях аутофагии (накопление альфа-синуклеина, невозможность избавиться от дефектных митохондрий), а также о глубоких нарушениях в работе кишечника. Более того, существуют данные, что полиморфизм генов LRRK2 и NOD2 дает предрасположенность к обоим заболеваниям. В ходе изучения цитоплазматического белка NOD2 нами было обнаружено, что он регулирует уровень кислотности цитоплазматических везикул, а также специфически взаимодействует с 3-сульфо-галакто-цереброзидом, одним из основных липидов, входящих в состав миелиновой оболочки нейронов. Таким образом, появляется возможность применить накопленный опыт болезни Крона к более глубокому пониманию патогенеза болезни Паркинсона и функциональной оси мозг-кишечник.

Crohn's disease associated vesicular changes affecting autophagy as a model of similar processes in Parkinson's disease

Nabatov A.A.^{1*}

1. Kazan State Medical University Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism;

* rastoska@mail.ru

Intestinal enterochromaffin cells produce up to 90% of human serotonin. The differentiation of enterochromaffin cells from intestinal stem cells, the transfer of serotonin from the cytoplasm into vesicles and the constant undifferentiated status of stem cells all depend on the level of vesicle acidity (i.e. lysosomes), their number and the level of involvement in intracellular processes (e.g. autophagy). All these processes are changed in both Crohn's disease and Parkinson's disease. The current data on the pathogenesis of Parkinson's disease also indicate autophagy malfunction (accumulation of alpha-synuclein, inability to get rid of defective mitochondria), as well as profound intestinal changes. Moreover, there are data that the polymorphism of the LRRK2 and NOD2 genes is somehow related to both diseases. Recently we found that cytoplasmic protein NOD2 regulates the acidity level of cytoplasmic vesicles, and also interacts specifically with 3-sulfo-galacto-cerebroside, one of the main lipids of myelin sheath. Altogether our results suggest that our findings can help in better understanding of the pathogenesis of Parkinson's disease and the functional brain-gut axis.

79. Ноотропный и нейропротекторный препарат Семакс модулирует активность ГАМКА и стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов в клетках Пуркинье мозжечка и пирамидных нейронах гиппокампа

Шаронова И.Н.^{1*}, Буканова Ю.В.¹

1. Научный центр неврологии, Москва, Россия;

* sharonova.irina@gmail.com

Антиамнестический и нейропротекторный препарат "Семакс" представляет собой синтетический аналог фрагмента АКТГ(4–10), структура которого включает в себя фрагмент АКТГ(4–7) (Met-Glu-His-Phe) и С-концевой трипептид PGP (Pro-Gly-Pro), увеличивающий стабильность этого пептида. Механизмы ноотропных эффектов Семакса и его рецепторные мишени до конца не ясны. В настоящей работе на изолированных пирамидных нейронах гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка исследовали взаимодействие Семакса с лиганд-управляемыми нейрональными рецепторами, регистрируя модуляцию глутамат-, ГАМК- и глицин-активируемых токов под действием этого препарата. Совместная аппликация ГАМК в концентрации 2 мкМ (EC20) и Семакса не вызывала каких-либо изменений амплитуды и кинетики ответов на ГАМК, однако при введении Семакса в перфузирующий раствор наблюдали постепенный рост амплитуды ГАМК-тока, который достигал максимальной величины (в среднем 147% от контроля) на 5-7-ой минуте после начала аппликации пептида. В пирамидных нейронах гиппокампа Семакс не вызывал достоверных изменений амплитуды ГАМК-активируемого тока при введении пептида в перфузирующий раствор. В нейронах гиппокампа при ко-аппликации глицина и Семакса наблюдали ускорении кинетики спада глицин-активируемого тока, а введение Семакса в перфузирующий раствор приводило к выраженному подавлению ответов на глицин. При концентрации Семакса 0.1 мкМ уменьшение пиковой амплитуды тока составляло 68.5% от контроля. Увеличение концентрации Семакса до 1 мкМ вызывало более заметное падение амплитуды тока - до 47.3%. Изменений глутамат-активируемых токов под действием Семакса обнаружено не было. Наши данные позволяют предположить, что нейропротекторные эффекты Семакса могут быть связаны с его способностью усиливать быстрые тормозные процессы, опосредуемые ГАМКА рецепторами, и ослаблять тоническое торможение, вызываемое активацией внесинаптических глициновых рецепторов. Поддержано грантом РФФИ № 17-04-00817.

Nootropic and neuroprotective drug Semax modulates the activity of GABA and strychnine-sensitive glycine receptors in the cerebellar Purkinje cells and pyramidal neurons of the hippocampus

Sharonova I.N.^{1*}, Bukanova J.V.¹

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

* sharonova.irina@gmail.com

In experiments on isolated rat brain neurons using the methods of patch-clamp recording and the concentration jump, it was found that bath application of the nootropic and neuroprotective drug Semax (1 μM) increases the amplitude of GABA-activated currents in cerebellar Purkinje cells by an average of 147%. At concentrations of 0.1 and 1 μM , Semax applied to the bath solution reduced the amplitude of glycine-activated chlorine currents in the hippocampal pyramidal neurons to 68.5% and 47.3% of the control, respectively. Both the potentiating and inhibitory effects developed slowly and were weakly reversible, indicating the possible involvement of intracellular second messenger systems in the observed effects. In addition, Semax accelerated the kinetics of glycine current desensitization, both during short co-application with an agonist, and when peptide was applied to the bath solution. Our data suggest that the neuroprotective effects of Semax may be associated with its ability to enhance rapid inhibitory processes mediated by GABA_A receptors, and to suppress the tonic inhibition of hippocampal neurons mediated by extrasynaptic glycine receptors. Supported by RFBR Grant № 17-04-00817.

80. Пептидергическая регуляция синаптической передачи в поле СА1 гиппокампа

Скребицкий В.Г.^{1*}

1. Научный Центр Неврологии, Москва, Россия;

* skrebitsky@yahoo.com

Было изучено действие пролинсодержащего дипептида Ноопепта (НП), обладающего ноотропными и нейропротекторными свойствами и широко применяемого в неврологической практике (Островская и др.2002). На срезах гиппокампа методом patch-clamp в конфигурации whole-cell было показано, что НП увеличивает частоту и амплитуду спонтанных ТПСТ в пирамидных нейронах. В опытах с тетродотоксином было установлено, что это увеличение касается только спайк-зависимых ТПСТ, тогда как аналогичные события, вызванные спонтанным выделением тормозного медиатора, не меняются. Было высказано предположение, что клеточной мишенью НП являются тормозные интернейроны. Это предположение было подкреплено записью нескольких интернейронов в stratum radiatum (SR), спайковая активность которых возрастала под действием НП, а также в экспериментах на культивированных срезах с регистрацией Са-сигнала, где частота и длительность Са-транзиентов

избирательно увеличивалась в этом слое гиппокампа. Тот факт, что действие НП приводит к увеличению входа Ca^{2+} в нейроны, дал основание предположить, что мишенью этого препарата могут являться Ca^{2+} проницаемые $\alpha 7$ содержащие никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7nAChR$), экспрессирующиеся преимущественно в нейронах SR. Проверка этого предположения пока не дала однозначных результатов: в пирамидных нейронах блокатор $\alpha 7nAChR$ метилликаконитин (MLA) подавлял эффект НП, тогда как в интернейронах SR только в 1 клетке из 5 зарегистрированных, увеличение частоты разрядов, вызванное НП подавлялось (или предотвращалось). MLA. Возможно, в эффекте НП принимают участие не только интернейроны SR, но и корзинчатые клетки пирамидного слоя. Этот вопрос будет предметом наших дальнейших исследований. Поддержано грантом РФФИ № 17-04-00817

Peptidergic regulation of synaptic transmission in the area CA1 of hippocampus

Skrebitsky V.G.^{1*}

1. *Research Center of Neurology, Moscow, Russia;*

* skrebitsky@yahoo.com

Prolin-containing dipeptide Noopept(NP) is a structural analog of piracetam, one of the first generation nootropics. Its positive effect was confirmed in patients with mild cognitive impairment of cerebro-vascular and traumatic origin, in animal models of brain ischemia, Alzheimer and Parkinson diseases (Ostrovskaya et al., 2008). Although the effectiveness of NP was shown in a number of studies, the mechanism of its action, are still poorly understood. Our previous results demonstrated, that NP significantly increased AP frequency in stratum radiatum (SR) interneurons and the frequency of AP dependent IPSC in pyramidal cells. In this study we continued this line performing direct measurements of neuronal $[Ca^{2+}]_i$ in hippocampal organotypic slices from postnatal (p6) rats. We showed for the first time that NP activates neuronal calcium dynamics in regional specific manner in cultured hippocampus slices. It selectively increased the frequency of Ca transients in hippocampal neurons located in SR without significant changes in pyramidal layer (SP) and basal level of Ca in all investigated neurons. Taking into account layer specificity of neuronal distribution in hippocampus we conclude that NP selectively changes $[Ca^{2+}]_i$ activity in SR interneurons without significant changes in SP neurons. The most straightforward assumption is that NP affects glutamate or cholinergic transmission. Besides the fact that both types of synapses are abundant in CA1, they also have Ca-permeable postsynaptic targets selectively expressed in SR interneuron: Ca-permeable AMPAR and $\alpha 7$ containing nicotinic AChR. Selective stimulation of cholinergic transmission may explain compensatory effect of NP in experimental models of memory loss (Belnik et al., 2007). Involvement of cholinergic transmission is supported by our electrophysiological results

demonstrating the block of NP effect on IPSCs in pyramidal neurons by selective antagonists of $\alpha 7$ -containing nicotinic AChR. Supported by RFBR:Grant17-04-00817

81. Разработка комплексной информационной системы для изучения общей недостаточности энергометаболизма при нейродегенеративных заболеваниях

Попова И.Ю.¹, Мысин И.Е.¹, Осипов А.А.^{2,1*}

1. *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;*

2. *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;*

* aosypov@gmail.com

Гипометаболизм, характеризующийся сниженным потреблением глюкозы в мозге, является общей чертой многих нейродегенеративных заболеваний. Дефицит метаболизма глюкозы, вероятно, является иницирующим фактором, а дисфункция нейронов дополнительно способствует метаболическому дисбалансу. Метаболическая коррекция, нормализация метаболизма глюкозы, может быть эффективным инструментом для лечения неврологических нарушений, противодействуя их первичным патологическим механизмам.

Мы разрабатываем интегративную информационную систему для хранения и анализа всех типов данных, поступающих из исследований объектов нейродегенеративных заболеваний. К ним относятся данные дифференциальной экспрессии и индивидуального анализа генома, метаболические и регуляторные пути и их моделирование, метаболическое профилирование с помощью ЯМР, ферментный анализ и мониторинг *in vitro* и *in vivo*, исследования митохондрий, электрофизиология *in vivo* и данные *in vitro* и их моделирование, поведенческие и когнитивные тесты, гистологические и морфологические данные и т. д.

Все данные собираются в контроле, при определенных заболеваниях, таких как эпилепсия или болезнь Альцгеймера, а также нескольких патологических моделей, и в условиях дополнительного снабжения энергометаболитами (напр., пируватом) в нормальных и патологических условиях.

Это поможет выявить основополагающую основу нейродегенеративных заболеваний и нейропротекторные эффекты энергетической метаболической коррекции и разработать стратегию лечения. Другим запланированным направлением является анализ информации индивидуальной устойчивости к патологическим факторам, которые могут выявить слабые и сильные части системы и потенциальные цели для индивидуального лечения в рамках персонализированной медицины.

Работа поддержана фундаментальной исследовательской программой Президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий» на 2018 год.

Development of a complex information system to study common energy metabolic deficiency under neurodegenerative diseases

Popova i.Yu.¹, Mysin I.E.¹, Osypov A.A.^{2,1*}

1. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

2. *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia;*

* aosypov@gmail.com

Hypometabolism, characterized by decreased brain glucose consumption, is a common feature of many neurodegenerative diseases. Deficient glucose metabolism is likely a primary initiating factor, and resulting neuronal dysfunction further promotes the metabolic imbalance, establishing an effective positive feedback loop. Metabolic correction leading to the normalization of abnormalities in glucose metabolism may be an efficient tool to treat the neurological disorders by counteracting their primary pathological mechanisms.

We develop an integrative information system to hold and analyze all the data types that originate from complex biological studies of neurodegenerative diseases model objects. These include data from differential expression and individual genome analysis, metabolic and regulatory pathways and their modeling, metabolic profiling by NMR, enzymology essays and in vitro and in vivo monitoring, mitochondria studies, electro-physiology in vivo and in vitro data and their modeling, behavioral and cognitive tests, histological and morphological data etc.

All data is collected in normal healthy stage as well as under specific diseases such as epilepsy or Alzheimer's disease and several pathology models as well as individuals treated with the energy supply metabolites (i.e. pyruvate) under the normal and pathological conditions.

That will help to reveal the underlying basis of neurodegenerative diseases and the neuroprotective effects of energy metabolic correction and further elaborate the patients treatment strategy. Another planned direction is the analysis of the information of the individual viability to the pathological factors that may reveal the weak and strong parts of the system and the potential targets to individual treatment in the frame of individualized medicine.

The work is supported by the fundamental research program of the Presidium of the Russian Academy of Sciences "Fundamental Research for Biomedical Technologies" for 2018.

82. Эпилепсия: эволюция взглядов на механизмы и лечение, решенные и не решенные проблемы

Брагин А.Г.^{1*}

1. *Калифорнийский университет, Лос Анджелес, США;*

* abragin@mednet.ucla.edu

Взгляды на механизмы возникновения эпилепсии зависели от

существующих методов исследования в тот или иной период развития науки. Они менялись от формирования в мозге раздражающих рубцов и наличия эпилептических нейронов до изменения свойств мембран, синапсов, каналов, генов. В настоящее время в понимании эпилептологов существует консенсус, что эпилепсия – это процесс формирования специфических 3х-мерных сетей нейронов и глии, ассоциирующихся с изменением в работе иммунной и сосудистой систем организма. Фармакологические фирмы за период 1990-2010 годов разработали и внедрили в клинику около 40 новых анти-эпилептических препаратов. Однако лечение эпилепсии улучшилось только на 2-3%, показав бессилие медицины перед этой проблемой. В настоящее время большое внимание стало уделяться разработке методов предотвращения развития эпилепсии. Однако для превентивной терапии необходимо наличие биомаркеров, которые бы детектировали наличие болезни на ранних ее этапах. Один из таких биомаркеров, патологические высокочастотные осцилляции (ПВО), был открыт в нашей лаборатории в 2000-2004 годах. Существенным недостатком ПВО является необходимость вживления электродов, что исключает применения его в клинике в качестве диагностического метода. В настоящее время, при поддержке американского НИИ, создан международный научный консорциум по поиску неинвазивных биомаркеров эпилептогенеза. В рамках этих исследований параллельно коллекционируются данные по посттравматической эпилепсии на животных и на людях. Упор делается на исследовании воспалительных процессов в периферической крови и на изменении параметров магнитно-резонансной томографии мозга на разных этапах после черепно-мозговой травмы. Есть надежда, что в результате этих исследований будут открыты неинвазивные биомаркеры эпилептогенеза с перспективой внедрения в клинику, что в свою очередь даст толчок к развитию превентивной терапии и предотвращению возникновения эпилепсии на ранних сроках, до ее клинического проявления.

Epilepsy: the evolution of views on mechanisms and treatment, solved and unsolved problems

Bragin A.B.^{1*}

1. University of California, Los Angeles, USA;

* abragin@mednet.ucla.edu

The views on the mechanisms of the onset of epilepsy depended on the existing methods of research in this or that period of the development of science. They changed from the formation of irritating scars in the brain and the presence of epileptic neurons, to the changes in the properties of membranes, synapses, channels, and genes. At present, there is a consensus, between epileptologists, that epileptogenesis is a process of forming specific 3-dimensional networks of neurons and glia associated with a change in the functioning of the immune and vascular systems of the body. Pharmacological firms developed about 40 new anti-epileptic

drugs. However, the treatment of epilepsy only improved by 2-3%, showing the impotence of medicine in front of this problem. At present, much attention has been paid to the development of methods for preventing the development of epilepsy. However, for preventive therapy, it is necessary to have biomarkers that detect the presence of the disease in its early stages. One of these biomarkers: pathological high-frequency oscillations (pHFOs), was discovered in our laboratory in 2000-2004. A significant disadvantage of pHFOs is the need for implantation of electrodes, which excludes its use in the clinic as a diagnostic method. Currently, with the support of the NIH, an international scientific consortium has been established to search for non-invasive biomarkers of epileptogenesis. Within the framework of these studies, data on posttraumatic epilepsy in animals and on humans are collected. The focus is on the study is on inflammatory processes in the peripheral blood and on the changes in the parameters of MRI of the brain at different stages after TBI. It is hoped that as a result of these studies, non-invasive biomarkers of epileptogenesis will be discovered with the prospect of introduction into the clinic, which in turn will give impetus to the development of preventive therapy for epilepsy before its clinical manifestation.

Общие вопросы биологии мозга General problems of brain biology

83. Активность мю- и m-кальпаина после токсического стресса в гиппокампе, префронтальной коре и стриатуме

Крицкая Д.В.^{1*}, Карпенко М.Н.¹, Цикунов С.Г.¹

1. ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", Санкт-Петербург, Россия;

* darya_uladzimirawna@mail.ru

Липополисахарид (ЛПС) в высоких концентрациях воздействует на отделы мозга, не защищенные ГЭБ; при низких концентрациях запускает секрецию из моноцитов/макрофагов воспалительных цитокинов, индуцируя экспрессию медиаторов воспаления. Сепсис-ассоциированная энцефалопатия связана с повышением внутриклеточной концентрации кальция, активатора кальпаинов – семейства внутриклеточных цистеиновых протеаз, среди которых м- и мю-наиболее изучены. Гиперактивация кальпаинов наблюдается на моделях острого воспалительного процесса и сепсиса в повреждённых тканях. Таким образом, при целью данного исследования было определить активность кальпаинов в префронтальной коре, гиппокампе и стриатуме на 1-й, 3-й, 10-й и 50-й дни после перенесённого токсического стресса.

Токсический стресс моделировали на 20 самцах крыс линии Вистар, получающих однократно интраперитонеально ЛПС в дозе 1мг/кг веса, сравнивая с 10 интактными крысами. Значимость различий между активностью кальпаина на разных сроках оценивалась с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Фишера.

Активность кальпаинов определяли методом казеиновой зимографии в геле. Выявлено, что в префронтальной коре активность мю-кальпаина в лобной коре на 10-е сутки после нанесения травмы оказывалась сниженной относительно 1-х суток после травмы, при этом не отличаясь от контрольных значений, на 50-е сутки активность не отличалась от контрольной. Активность мю-кальпаина гиппокампа повышается на 10-е сутки после стресса, возвращаясь к контрольным значениям на 50-е сутки. Активность m-кальпаина лобной коры, гиппокампа и стриатума, а также мю-кальпаина стриатума не отличалась от контрольных показателей на всём периоде наблюдений. Таким образом, были обнаружены зависящие от локализации и срока после воздействия реакции кальпаина на нанесение токсического стресса. Обнаружены изменения активности мю-кальпаина клеток префронтальной коры и гиппокампа на ранних сроках после токсического стресса.

The activity of mu - and m-calpain after toxic stress in the hippocampus, prefrontal cortex and striatum

Krytskaya D.U.^{1*}, Karpenko M.N.¹, Georgievich S.G.¹

1. Institute of Experimental Medicine, St.Petersburg, Russia;

* darya_uladzimirawna@mail.ru

Lipopolysaccharide (LPS) in high concentrations affects parts of the brain that are not protected by GEB; at low concentrations it triggers secretion from monocytes/macrophages of inflammatory cytokines, inducing expression of inflammatory mediators. Sepsis-associated encephalopathy is associated with an increase in intracellular calcium concentration, an activator of calpains – a family of intracellular cysteine proteases, among which m - and MJ - are most studied. Hyperactivation of calpains is observed in models of acute inflammatory process and sepsis in damaged tissues. The aim of this study was to study the activity of calpains in the prefrontal cortex, hippocampus and striatum on the 1st, 3rd, 10th and 50th days after the toxic stress.

Toxic stress was modeled on 20 male Wistar rats with once intraperitoneally LPS injection at a dose of 1mg/kg body weight, compared with 10 intact rats. The significance of the differences between the activity calpain during different periods was assessed using one-way ANOVA with the post-hoc criterion of the Fisher.

The calpain activity was determined by casein zymography in the gel. It was revealed that in the prefrontal cortex the activity of mu-calpain in the frontal cortex on the 10th day after the injury was reduced relative to the 1st day after the injury, while not differing from the control values, on the 50th day the activity did not differ from the control one. The activity of mu-calpain hippocampus increases on the 10th day after stress, returning to control values on the 50th day. The activity of m-calpain of the prefrontal cortex, hippocampus, and striatum, as well as mu-calpain striatum, did not differ from the control. It was discovered depends on the localization and the period after exposure of the reaction calpain on the application of toxic stress. Changes in the activity of mu-calpain of prefrontal cortex and hippocampus cells in the early stages after toxic stress were found.

84. Исследование нейрональной и синаптической пластичности на кафедре психофизиологии МГУ

Палихова Т.А.^{1*}

1. Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

* palikhova@mail.ru

Ольга Сергеевна Виноградова начала свои исследования механизмов памяти на факультете психологии Московского университета, где ее научными руководителями были А.Р. Лурия и Е.Н. Соколов. Евгений

Николаевич был создателем и бессменным руководителем кафедры психофизиологии и стратегию «человек – нейрон – модель». Механизмы обучения и памяти были и остаются одной из ведущих тем и я представляю результаты работ по изучению клеточных механизмов пластичности на наземном легочном моллюске, виноградной улитке (*Helix pomatia* Lucorum L.) с помощью внутриклеточной регистрации активности идентифицированных нейронов.

- Изучены рецептивные и моторный поля командных нейронов париетальных ганглиев и динамика синаптических ответов на сенсорный стимул (Аракелов Г.Г., Шехтер Е.Д., Палихова Т.А.).

- С помощью одновременной внутриклеточной регистрации сенсорных и командных нейронов изучена динамика элементарных постсинаптических потенциалов (эВПСП) при внутриклеточной пресинаптической стимуляции (Аракелов Г.Г., Палихова Т.А.) и динамика эВПСП во время ответа на сенсорный стимул -«немедленная пластичность» (термин Е.Н. Соколова).

- Основные виды синаптической пластичности «идентифицированного синапса», эргичность (АХ) и число контактов "идентифицированного синапса" мы исследовали с коллегами с биологического факультета МГУ (Пивоваров А.С.).

- Изучен феномен «внутриклеточной циркуляции возбуждения» в нейронах с несколькими триггерными зонами (Палихова Т.А.).

- Проведены эксперименты по изучения влияния модуляторных медиаторов на поведение и активность нейронов проводятся на улитках при их содержании на монодиетах с разным содержанием триптофана (Палихова Т.А.).

Перспективы исследований связаны с изучением пластичности разных по эргичности идентифицированных синапсов, с проверкой гипотезы «пресинаптического ожидания ответа», и с одновременной внутриклеточных регистрацией и с регистрацией суммарных потенциалов ганглиев улитки.

Researches of neuronal and synaptic plasticity at the psychophysiology department of Moscow State University

Palikhova T.A.^{1*}

1. Moscow M.V.Lomonosov State University, Moscow, Russia;

* palikhova@mail.ru

Professor Olga S. Vinogradova began her investigation of memory at the psychological faculty of Moscow University under scientific direction of A.R. Luria and E.N. Sokolov. Evgeny Nikolaevich, who established and was permanent leader of psychophysiological department, proposed “man – neuron – model” strategy. I am going to present results of experiments on plasticity obtained by intracellular recording from identified neurons of land snail *Helix pomatia* Lucorum L. at the psychophysiological department.

- Receptive and motor fields of avoidance command neurons and dynamics of

neuronal responses to the sensory stimuli and morphology of these neurons by cobalt and cadmium staining were studied in the snails parietal ganglia (Arakelov G.G., Shekhter E.D., Sakharova T.A., Krilova A.L.).

- Simultaneous intracellular recording were used studying elementary potentials (eEPSPs) dynamics in postsynaptic command neurons (eEPSPs) in response to intracellular stimulation of the presynaptic sensory neurons (Arakelov G.G., Palikhova T.A.). For synaptic plasticity during response to sensory stimulus E.N. Sokolov proposed the term “immediate plasticity”.

- Synaptic plasticity of identified synapses, its efficacy and structure we studied together with colleagues from biological department (Pivovarov A.S.)

- The phenomenon of “intracellular circulation of excitation” has been shown for neurons with several trigger zones (Palikhova T.A.) as a mechanism of complex patterns generations in neurons.

- The experiments to study modulatory neuromediators influences to behavior and neuronal activity were made on the snails maintaining on mono-diet containing high and low levels of precursor for serotonin, amino acid tryptophan (Palikhova T.A.).

Perspectives are we connect with comparing of synaptic plasticity of different efficacy, with verification of “presynaptic waiting hypothesis” and with simultaneous recording of intracellular activity and compound potentials of ganglia.

85. Особенности вегетативного обеспечения когнитивных функций при редукции эндогенной опиоидной системы у наркоманов

Полевая С.А.^{1,2}, Багиян Ю.О.², Бахчина А.В.², Кнабенгоф М.А.³, Буланов Н.А.⁴, Парин С.Б.^{2*}

1. Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия;

2. Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, (Россия, Нижний Новгород);

3. Санкт-Петербургский государственный университет, (Россия, Санкт-Петербург);

4. Высшая школа экономики, Москва, Россия;

* polevaia@ipfran.ru

Эндогенная опиоидная система (ЭОС) является древнейшей из регуляторных систем. Накоплен огромный массив данных в русле физиолого-фармакологического анализа, позволяющих утверждать, что она играет ключевую роль в управлении вегетативными функциями при стрессе [Парин 2008]. Значительно менее известна роль ЭОС в управлении когнитивными функциями. Перспективным объектом таких исследований являются опытные наркоманы, так как их ЭОС естественным образом редуцирована в результате аддикции.

В двух сериях экспериментов исследовались режимы вегетативной регуляции ритма сердца при решении когнитивных задач. Контрольную выборку составили студенты в возрасте 17-24 лет - 71 человек, экспериментальную - пациенты наркологической клиники в возрасте 20-40 лет - 64 человека. Для мониторинга ритма сердца в процессе выполнения тестов на сенсомоторную активность применена технология событийно-связанной телеметрии ритма сердца на базе Web-платформы Cognitom (cogni-nn.ru, ННГУ им.Лобачевского) [Полевая, Парин и др., 2016].

Установлено, что при редукции ЭОС у опиатных наркоманов уменьшается кардиотропная активность вегетативной нервной системы, а в показателях variability ритма сердца исчезают эффекты, связанные с событийным контекстом. У 90% наркозависимых во всех контекстах проявляется тахикардия. В простой сенсомоторной активности выявлены парадоксальные особенности: повышение быстродействия сочетается с увеличением продолжительности моторного компонента активности (эффект залипания).

Таким образом, редукция ЭОС повышает напряжение регуляторных систем и снижает адаптивность вегетативной регуляции при решении когнитивных задач.

Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ, 16-06-00501_a, 16-06-00133_a, 18-013-01225_a

Autonomic regulation for cognitive functions at reduction of endogenous opioid system at drug addicts

Polevaia S.A.^{1,2}, Bagian Y.O.², Bakhina A.V.², Knabenhof M.A.³, Bulanov N.A.⁴, Parin S.B.^{2*}

1. *Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia;*

2. *Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russia;*

3. *St Petersburg State University, St Petersburg, Russia;*

4. *Higher School of Economics, Moscow, Russia;*

* polevaia@ipfran.ru

Endogenous opioid system (EOS) is the oldest of regulatory systems. A huge amount of data has been accumulated in the course of physiological and pharmacological analysis, which makes it possible to assert that it plays a key role in controlling autonomic functions under stress [Parin 2008]. The role of EOS in the management of cognitive functions is much less well known. A promising target of such studies is opiate addicts, since their EOS is naturally reduced as a result of addiction.

In two series of experiments, regimens of vegetative regulation of heart rhythm were studied in cognitive tasks. The control sample consisted of students aged 17-24 years - 71 people, experimental - patients of the narcological clinic aged 20-40 years - 64 people. To monitor the rhythm of the heart during the tests for sensorimotor activity, the technology of event-related heart rate telemetry was applied on the basis

of the Cognitom Web platform (cogni-nn.ru, NNSU after Lobachevsky) [Polevaya, Parin et al., 2016].

It has been established that the reduction of EOS in opiate addicts reduces the cardio-tropic activity of the autonomic nervous system, and in the parameters of heart rate variability, the effects associated with the event context are disappearing. In 90% of drug addicts, tachycardia appears in all contexts. In a simple sensorimotor activity, paradoxical features were revealed: the increase in speed is combined with an increase in the duration of the motor component of activity (the zaplani effect).

Thus, reduction of EOS increases the tension of regulatory systems and reduces adaptivity of vegetative regulation in cognitive tasks.

The work was partially supported by grants from the RFBR, 16-06-00501_a, 16-06-00133_a, 18-013-01225_a

86. Пластичность дендритов маутнеровских нейронов золотой рыбки в условиях монокулярной депривации

Михайлова Г.З.^{1*}, Штанчаев Р.Ш.¹

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

* mihailova_g@rambler.ru

Известно, что зрительная кора головного мозга развивается должным образом, только если получает информацию от обоих глаз в течение критического периода развития. Если один глаз лишен зрения в течение этого периода, то это приводит к амблиопии и нарушениям зрительно-двигательных реакций. Целью данной работы является выявление долгосрочных изменений структуры дендритов командных нейронов, принимающих зрительные сигналы и преобразующих их в двигательные акты. Мы разработали метод монокулярной депривации, суть которого заключается в обратимом закрывании одного глаза мальков рыб *Carassius auratus* разного возраста (0,5-2,5 года) клеевой маской. Для оценки нарушений сенсомоторной интеграции у депривированных рыбок изучали асимметрию оптомоторного рефлекса (АОР). Материалом для исследований служили парные маутнеровские нейроны (МН) продолговатого мозга, структурные изменения которых анализировали с помощью метода трехмерной реконструкции по серийным срезам. Было показано, что степень АОР депривированных мальков 6-8 мес возраста после отклеивания глазной маски снижается в 1,5 раза в отличие от аналогичных показателей в контроле. Анализ морфологии показал, что у всех мальков вне зависимости от их возраста наблюдается трехкратное уменьшение объема вентрального дендрита деафферентированного МН. У мальков 6-8 мес возраста, помимо этого, наблюдали гипертрофию латерального дендрита данного МН, а также падение объемов основных дендритов и увеличение объема побочных дендритов МН, парного деафферентированному. Предположено, что монокулярная депривация приводит к повышению уровня структурной

пластичности дендритов МН мальков золотых рыбок 6-8 мес возраста. Полученные данные интересны с точки зрения поиска подходов к восстановлению зрительной функции мозга после монокулярной депривации. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-04-01759а).

Plasticity in dendrites of the goldfish mauthner neurons following monocular deprivation

Mikhailova G.Z.^{1*}, Shtanchaev R.S.¹

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;

* mihailova_g@rambler.ru

It is known that visual cortex is normally developed only when it receives the information through both eyes during the early stages of life (sensitive period). If one eye is deprived of vision during this period, it results in amblyopia and disorders in visual motor behavior. The purpose of this work is to identify long-term changes in the structure of dendrite morphology of a second-order sensory neurons which receive visual signals and convert them to motor acts. We have developed the method of monocular deprivation which is initiated by reversible sealing one eye of the goldfish fry *Carassius auratus* (0.5-2.5-years-old). The sealing was maintained for 1-3 weeks. To assess the sensorimotor integration in deprived fish, asymmetry of the optomotor reflex (AOR) was studied. The material for the studies was paired mauthner neurons (MN) of the medulla oblongata, the structural changes of which were analyzed using the method of three-dimensional reconstruction by serial sections. After eye re-opening, the degree of AOR of the 6-month-old deprived goldfish is reduced by 1.5 times, in contrast to similar indicators in the control. Analysis of the morphology showed that in all fry, regardless of their age, the threefold decrease in the volume of the ventral dendrite of deafferented MN is observed. In fry of 6-8 months of age, in addition, hypertrophy of the lateral dendritis of this MN was observed, as well as a decrease in the volume of the main dendrites and an increase in the volume of the medial dendrites of MN which is paired to the deafferented one. It is assumed that monocular deprivation leads to an increase in the structural plasticity level of MN dendrites of 6-month-old goldfish. The data obtained are interesting from the point of view of searching for approaches to recovery the visual function of the brain after monocular deprivation. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 16-04-01759a).

87. Применение DREADDs для изучения двигательных нарушений при болезни Паркинсона

Новиков Н.И.^{1*}, Бражник Е.С.¹

1. Национальный Институт Неврологических Нарушений, Мериленд, США;

* nikolay_novikov@hotmail.com

В последние годы разработаны фармакогенетические методы, использующие модифицированные G-белковые рецепторы, которые активируются или тормозятся инертными низкомолекулярными веществами. После экспрессии этих рецепторов на нейронах и в аксонных терминалях появляется возможность избирательно и неинвазивно воздействовать на активность нейронных сетей. Эта методика в настоящее время широко применяется для изучения процессов формирования памяти, обучения, принятия решений, развития лекарственной и наркотической зависимости. С помощью DREADDs (the designer receptors exclusively activated by designer drug) удается выявлять взаимоотношения электрофизиологической активности определенных структур мозга и поведением на моделях депрессии, дефицита внимания, боли, нейродегенеративных заболеваний. Ожидается, что данная технология в конечном итоге может иметь терапевтическое применение.

Наши основные усилия направлены на изучение и коррекцию нарушений в нейронных сетях базальных ганглиев при болезни Паркинсона (БП). Основной морфологический субстрат БП – гибель допаминергических нейронов, в результате чего развиваются двигательные нарушения (гипокинезия, тремор и др). Заместительная лекарственная терапия приводит в конечном итоге к возникновению непроизвольной неконтролируемой мышечной активности (дискинезии). В настоящем сообщении мы представляем общие компоненты методики DREADDs и собственные результаты ее использования для изучения и коррекции двигательных расстройств при БП.

The use of DREADDs technique: Applications to the behavioral pathology in Parkinson's disease

Novikov N.^{1*}, Brazhnik E.¹

1. National Institutes of Health, Maryland, USA;

* nikolay_novikov@hotmail.com

Recent advance in genetics has led to development of novel chemogenetic tools that allow selectively and remotely interrogate neural circuits using engineered G protein-coupled receptors, which can be activated by the inert drug-like small molecules. These new chemogenetic tools are being rapidly applied to many aspects of neuroscience including research on learning and memory, decision making, and goal-directed behavior. By using DREADDs (the designer receptors exclusively activated by designer drug) to monitor the electrophysiological, biochemical, and

behavioral outputs of specific neuronal types, the links between brain activity and behavior can be better evaluated. Additionally, DREADDs are beneficial in studying the pathogenesis of neurological conditions, such as depression, anxiety, pain, drug addiction, as well as neurodegenerative diseases, and may ultimately have therapeutic potential.

A major goal of our research is to understand and control the impairments of basal ganglia-thalamocortical circuitry in Parkinson's disease. Degeneration of dopamine (DA) neurons in PD causes hypokinesia, but DA replacements therapy can eventually initiate the development of exaggerated involuntary behavior (dyskinesias). Here, we discuss the fundamental elements of chemogenetic technique and highlight how designer receptors technology can be applied in the study of motor dysfunction in Parkinson's Disease (PD) to advance our knowledge of circuit and signaling properties inherent to PD pathology and develop innovative therapeutic options for PD patients.

88. Принцип Павлова

Дунин-Барковский В.Л.^{1,2*}, Соловьева К.П.^{1,2}

1. *НИИ системных исследований РАН;*

2. *Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия;*

* wldbar@gmail.com

Предлагаемый Принцип Павлова (ПП) был впервые сформулирован в докладе "Базовые принципы нейронной организации" на конференции "Гиппокамп и память, 2015".

Принцип представляет физическое обобщение, гипотезу, объединяющую большую совокупность экспериментальных данных, как нейрофизиологических (изучение условных рефлексов) так и вычислительных (разработка элементов искусственного интеллекта в системах глубокого обучения с 2012 г., а также работы по техническим применениям искусственных нейронных сетей, начиная с 1943 г.).

И.П. Павлов (1849-1936) пришел в своё время к выводу, что обнаруженные и исследованные им условные рефлексы в их совокупности и многообразии могут составить основу формирования психических реакций всех животных и человека. Описание рефлексов Павлов давал на системном уровне, не доводя его до нейронных механизмов. Последнее было фактически реализовано в трудах Ю.М. Конорского (ученика И.П. Павлова) и Д. Хебба (ученика ученика И.П. Павлова).

Ключом к формулированию ПП послужил тот факт, что нейроморфные конструкции с изменяемыми межнейронными связями, обладают способностью к самоорганизации, позволяющей успешно реализовывать полезные для обладателей нейронных структур функции. После того, как ПП был сформулирован, в двух конкретных случаях вычислительно была обнаружена эффективность схем, архитектура которых непосредственно следует из ПП.

Опираясь на ПП можно предложить стратегию разработки новых конструкций нейроморфного искусственного интеллекта. Кроме того, ПП помогает очертить "границы возможного" для общих и частных теорий функционирования нейронных систем.

В целом, ПП позволяет утверждать, что элементы интеллекта технических (вычислительных) конструкций и интеллектуальные способности животных и человека имеют общую природу.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-07-01059 и проектом "Искусственный нейроинтеллект iPavlov" Национальной технологической инициативы (РФ).

Pavlov principle

Dunin-Barkowski W.L.^{1,2*}, Solovyeva K.P.^{1,2}

1. *NIISI RAS*;

2. *Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia*;

* wldbar@gmail.com

The Pavlov Principle (PP) was first formulated in the report "The basic principles of neural organization" at the conference "The hippocampus and memory, 2015". The principle yields a hypothesis combining a large set of experimental data, both neurophysiological (conditioned reflexes) and computational (Deep Learning since 2012, as well as older works on artificial neural networks, since 1943).

I.P. Pavlov (1849-1936) came at the time to the conclusion that the conditioned reflexes discovered and studied in his laboratory, in their totality and diversity can form the basis for the formation of the psychic reactions of all animals and man. I.P. Pavlov gave the description of the reflexes at the system level, not considering their neural mechanisms. The latter was actually realized in the works of Yu.M. Konorsky (I.P. Pavlov's intern in 1931-1933) and D. Hebb (a student of the I.P. Pavlov's student).

The key to the formulation of PP was the fact that the neuromorphic structures with modifiable interneuronal connections have the ability for self-organization, which allows successfully to realize the functions useful for the possessors of neural structures. After the PP was formulated, in two specific cases, the effectiveness of schemes, the architecture of which follows directly from the PP, was found computationally. Based on the PP, it is possible to propose a strategy for the development of new designs for neuromorphic artificial intelligence. In addition, the PP helps to delineate the "limits of the possible" for general and particular theories of the functioning of neural systems.

In general, PP allows us to assert that the elements of intelligence of technical (computing) structures and the intellectual abilities of animals and humans are of a common nature.

The work is supported by RFBR grant No. 16-07-01059 and the project "Artificial Neural Intelligence iPavlov" of the National Technological Initiative (RF).

89. Роль нелинейности в формировании ритмических компонент спектра электрической активности лимбических структур мозга морской свинки

Бондарь А.Т.^{1,2*}, Шубина Л.В.^{1,2}

1. *Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия;*

2. *Институт Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН;*

* a_bond@rambler.ru

Ритмическая электрическая активность нервной системы проявляется в очень широком диапазоне частот, от 1 до более 100Гц. Они не представляют собой континуум, а имеют ряд дискретных уровней: дельта (1-4Гц), тета (4-8Гц), альфа (8-13Гц), бета (14-40Гц) и гамма (40-100Гц). В литературе существуют немногочисленные и при этом противоречивые попытки найти систему (закономерность) во взаимоотношениях этих ритмов. Наши исследования локальных полевых потенциалов лимбических структур мозга морской свинки при формировании эпилептического статуса выявили октавные соотношения этих ритмов между собой, что проявлялось в каскадном удвоении исходного доминирующего в спектре ритма (1.8-2Гц) по мере развития эпилептического статуса.

Было показано, что помимо традиционных ритмов при различных функциональных состояниях и нагрузках, в спектрах электрической активности структур мозга могут наблюдаться также гармонические комплексы, представляющие собой ряды Фурье. В данной работе рассматриваются механизмы формирования этих рядов и их функциональная роль. Предлагается следующая классификация:

1) Первый тип - гармоника, связанные с нелинейным характером вызванной активности в ответ на ритмическую стимуляцию. Эти гармоника представляют собой самостоятельные процессы, они пространственно разделены и имеют различное функциональное предназначение;

2) Второй тип – гармоника, возникающие при эпилептических пароксизмах. В этом случае, гармоника – эпифеномен, они не являются самостоятельными процессами, а отражают форму периодического острого волнового процесса. Предполагается, что эти два типа компонент спектра формируются в рекуррентных нервных сетях, которые выполняют элементарную нелинейную операцию амплитудной модуляции входящих ритмических сигналов рекуррентными ритмами, возвращающимися по обратным связям. Нейродинамика таких сетей является итерационной, что и определяет их необычные свойства.

Работа поддержана грантами РФФИ (№№16-34-00457, 17-44-500312, 18-015-0015) и РГНФ (№16-06-00133).

The role of nonlinearity in the formation of the rhythmic components of the spectrum of limbic structure electrical activity in guinea pig

Bondar A.T.^{1,2*}, Shubina L.V.^{1,2}

1. *Institute of Cell Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;*

2. *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences;*

* a_bond@rambler.ru

Rhythmic electrical activity of nervous system is seen across a very broad range of frequencies, from 1 Hz, up to 100Hz. These frequencies do not represent a continuum, but have discrete levels: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz), beta (14-40Hz) and gamma (40-100Hz). In the literature there are few, but contradictory attempts to find a system (regularity) in the relationship of these rhythms. Our studies of local field potentials in guinea pig limbic structures during the development of status epilepticus revealed octave relationships of these rhythms with each other consisting in a cascade doubling of the dominating initial rhythm (1.8-2Hz) during the status epilepticus progression.

It was shown that in addition to traditional rhythms under different functional states and loads, harmonic complexes representing Fourier series can be observed in the spectra of the electrical activity of brain structures. In the present study, we consider the mechanisms of formation of these complexes, as well as their functional role. The following classification is proposed:

1) the first type is harmonics associated with the non-linear nature of the evoked electrical activity in response to rhythmic photostimulation. These harmonics represent independent processes; they are spatially separated and have different functional purposes;

2) the second type is harmonics arising during epileptic paroxysms. In this case, the harmonics are an epiphenomenon, they are not independent processes, but reflect the form of a periodic sharp-wave process. It is assumed that these two types of spectrum components are formed in recurrent nerve networks that perform elementary nonlinear operation of amplitude modulation of incoming rhythmic signals by recurrent rhythms returning through feedbacks. The neurodynamics of such networks is iterative, which determines their unusual properties.

Supported by the RFBR (NNo. 16-34-00457, 17-44-500312, 18-015-00157) and RHSF (No. 16-06-00133).

90. Состояние нервной и иммунной систем крыс при непродолжительном интраназальном введении небольших доз однослойных углеродных нанотрубок

Лосева Е.В.^{1*}

1. Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

* losvnd@mail.ru

Углеродные нанотрубки (УНТ), благодаря уникальным свойствам (повышенным прочности, тепло- и электропроводности, гибкости), очень перспективны для использования во многих областях промышленности и медицине. Токсические эффекты УНТ при интраназальном попадании в организм характерны для больших доз. Воздействие малых доз УНТ на организм мало изучено. Цель нашей работы состояла в исследовании влияния небольших доз однослойных УНТ (ОСУНТ) на состояние нервной и иммунной систем крыс. У крыс Вистар исследовали цитокиновый профиль мозга, селезёнки, печени и крови и активность разных структур мозга (по экспрессии раннего гена *c-fos*) через сутки после однократного интраназального введения взвеси ОСУНТ в малой дозе (4 мкг/кг), а так же поведение в тестах на тревожность (открытое поле, свет-темнота, приподнятый крестообразный лабиринт - ПКЛ) и депрессию (вынужденное плавание) при ежедневном (от 1 до 5 дней) интраназальном введении ОСУНТ в малой (5,2 мкг/кг) или средней (52 мкг/кг) дозе. Было показано, что однократное введение малой дозы ОСУНТ приводило к угнетению продукции мРНК большинства цитокинов в селезёнке и мозге, то есть, оказывало иммуносупрессивный эффект. При этом наблюдалось усиление экспрессии *c-fos* в обонятельной луковице и пириформной коре. Крысы после однократного введения обеих доз ОСУНТ демонстрировали в открытом поле усиление тревожного поведения. В тестах свет-темнота и ПКЛ после 3-х или 4-х кратного введения обеих доз ОСУНТ у крыс наблюдалась гиперактивация поведения (в большей степени на фоне средней дозы), что выражалось в частом и длительном посещении светлого отсека или открытого рукава и в увеличении вертикальной и горизонтальной активности. В тесте вынужденного плавания под воздействием 5-кратного введения обеих доз ОСУНТ развивалось депрессивноподобное поведение. То есть, даже непродолжительное интраназальное введение малой или средней дозы ОСУНТ может изменить поведение крыс, усилив тревожность, приведя к гиперактивации и/или депрессии.

State of the rat nervous and immune systems after intranasal injection of single-walled carbon nanotubes in small doses

Loseva E.B.^{1*}

1. Institute of higher nervous activity and neurophysiology of RAS, Moscow, Russia;

* losvnd@mail.ru

Carbon nanotubes (CNTs) are very promising for use in many areas of industry and medicine due to their unique properties (increased strength, thermal and electrical conductivity, flexibility). Toxic effects of CNT are typical for large doses after intranasal exposure to the organism. The influence of CNT in small doses on the organism is little studied. The aim of our work was to study the effects of single-walled CNT (SWCNT) in small doses on the state of the rat nervous and immune systems. The cytokine profile of the Wistar rat brain, spleen, liver and blood was examined and the activity of different brain structures (by expression of the early c-fos gene) one day after a single intranasal administration of a SWCNT suspension in a small dose (4 µg/kg)/ as well as rat behavior in anxiety (open field, light-dark, elevated plus-maze -EPM) and depression (forced swimming) tests after intranasal injection of SWCNT in small (5.2 µg/kg) or medium (52 µg/kg) daily (from 1 to 5 days) dose. It was shown that a single injection of SWCNT in small dose of resulted in suppression of mRNA production of most cytokines in the spleen and brain that is it had an immunosuppressive effect. In this case, there was an increase of c-fos expression in the olfactory bulb and pyriform cortex. Rats showed an increase in anxiety behavior in the open field after single injection of SWCNT in both doses. In light-darkness and ERM tests after 3 or 4-fold injection of SWCNT in both doses hyperactivation of the rat behavior was observed, which was expressed in frequent and prolonged visits to the light compartment or open arm and in the increase of vertical and horizontal activity. In the forced swimming test, after fivefold CWCNT injections, signs of depressive-like behavior were seen. So, even a short intranasal injection of SWCNT in small and medium doses can alter the behavior of rats, increasing anxiety, leading to hyperactivation and / or depression.

Алфавитный указатель авторов по номерам тезисов

- Аксенова Л. Ю. 12,
Александровна А. Ю. 14,
Алексеева А. Н. 59,
Алиев Р. Р. 48,
Амахин Д. В. 61,
Аниол В. А. 46,
Анохин К. В. 21, 34, 16,
31,
Антипова О. О. 11, 42, 1,
Арсланова А. Н. 14,
Архипов В. И. 18,
Асланиди К. Б. 43, 43,
Асташев М. Е. 2,
Асташева Е. В. 2,
Ашихмин А. В. 48,
Багиян Ю. О. 85,
Базян А. С. 17,
Балабан П. М. 33,
Балашова А. Н. 62,
Бахчина А. В. 85,
Березовская А. С. 63,
Большаков А. П. , 53,
Бондарь А. Т. 89,
Бондарь Н. П. 30, 24,
Борисюк Р. М. 51,
Брагин А. Г. 82,
Бражник Е. С. 87,
Брежестовский П. Б. 75,
Буканова Ю. В. 79,
Буланов Н. А. 85,
Бурханова Г. Ф. 5,
Вазетдинова А. А. 10,
Вайдо А. И. 36,
Валеева Г. Р. 3,
Вениаминова Е. А. 22,
Вечкапова С. О. 41,
Волгушев М. А. 32,
Волкова А. А. 68,
Волобуева М. Н. , 53,
Воробьева Н. С. 16, 31,
Вутц Д. В. 75,
Гайнуллин М. Р. 62,
Галкин М. В. 59,
Гатаулина Э. Д. 23, 26,
Генрихс Е. Е. 52,
Герасимова Е. В. 5,
Гладков А. А. 11, 42, 1,
Глазова М. В. 45, 63,
Горостица П. Г. 75,
Грифлюк А. В. 29,
Гуляева Н. В. 56, 69, 70,
46, , 53,
Гурская О. Я. 4,
Гурьев Е. Л. 62,
Данилов Г. В. 59,
Деревягин В. И. 8,
Добрякова Ю. В. 4,
Дудченко А. М. 76,
Дунин-Барковский В.
Л. 88,
Дюжикова Н. А. 36,
Дёмина А. В. 60, 67,
Еритенко Н. А. 47,
Журавлева З. Н. 44,
Заборская О. Г. 62,
Зайцев А. В. 61, 60, 29, 28,
57, 74,
Запара Т. А. 41,
Захарова Е. И. 76,
Зачепило Т. Г. 27,
Зиганшина А. Р. 12,
Зорина З. А. 39,
Зубарева О. Е. 60, 29, 57,
74, 67,
Ивашкина О. И. 21, 16, 31,
Исаев Н. К. 52,
Исаева Е. Н. 40,
Казанович Я. Б. 51, 50,
Казанцев В. Б. 11, 42, 1,
Калемениев С. В. 60, 57,
74,
Капкаева М. Р. 52,
Карепанов А. А. 60, 67,
Карпенко М. Н. 83,
Карякин В. Б. 57,
Квичанский А. А. , 53,
Ким К. К. 74,
Кичигина В. Ф. 64, 50, 2,
Кнабенгоф М. А. 85,
Коваленко А. А. 57, 67,
Ковнер А. В. 24,
Кожин А. А. 47,
Колбаев С. Н. 8,
Колпаков В. Н. 11, 1,
Комольцев И. Г. 68, 65, 58,
Кондратенко Р. В. 52, 8,
Кониг Б. К. 75,
Константинов Д. В. 34,
Кошлань И. В. 38,
Крицкая Д. В. 83,
Кроткова О. А. 59,
Крюков (игумен Феофан)
В. И. 49,
Крюкова Е. К. 34,
Кудряшова И. В. 69,
Кулева А. Ю. 73,
Куликов А. А. 45, 63,
Курбатов Л. К. 62,
Курмашова Е. Д. 23, 26,
Лаврентьева В. В. 60, 74,
Лазарева Н. А. 46,
Левин С. Г. 18,
Левина А. С. 36,
Ленк-Сантини П.-П. 3,
Лепешко А. А. 30, 24,
Лисачев П. Д. 19,
Лопатина Н. Г. 27,
Лосева Е. В. 90,
Лукомская Н. Я. 74,
Магазаник Л. Г. 74,
Майоров В. И. 7, 72,
Малеева Г. М. 75,
Мальков А. Е. 71,

Манолова А. О. 69, 46, , 53,
 Маркевич В. А. 6, 4,
 Михайлова Г. З. 86,
 Монаков М. Ю. 76,
 Мухина И. В. 11, 42, 1, 62,
 Мысин И. Е. 50, 81, 77,
 Набатов А. А. 78,
 Наслузова Е. В. 45, 63,
 Насретдинов А. Р. 3,
 Недогреева О. А. 70,
 Николаев Г. М. 38,
 Никольская К. А. 55, 54, 13,
 Новиков Н. И. 87,
 Новоселова В. А. 14,
 Огиенко Н. А. 39,
 Огиенко Н. О. 38,
 Осипов А. А. 81, 77, 35,
 Павлова Г. В. 39,
 Павлова М. Б. 36,
 Палихова Т. А. 84,
 Пантелеев Д. Ю. 38,
 Парин С. Б. 85,
 Перепелкина О. В. 39, 38,
 Першин В. И. 62,
 Першина Е. В. 18,
 Петрова Е. С. 40,
 Пигарева Я. И. 11, 42,
 Пимашкин А. С. 1,
 Пимашкин А. С. 11, 42,
 Плюснин В. В. 34,
 Поваров И. С. 8,
 Полевая С. А. 85,
 Полетаева И. И. 39, 38,
 Попова И. Ю. 71, 81, 77, 35,
 Попова О. В. 52, 20,
 Постникова Т. Ю. 29, 28, 57,
 Проскура А. Л. 25, 37,
 Раводина А. М. 6,
 Ратушняк А. С. 37,
 Ратушняк А. С. 25,
 Рахматуллина Ф. Ф. 10,
 Ревещин А. В. 38,
 Решетников В. В. 30, 24,
 Ривищин А. В. 39,
 Рогозин П. Д. 52, 20,
 Розов А. В. 10,
 Ромашенко А. В. 41,
 Ротов А. Ю. 67,
 Рудич М. П. 14,
 Рычкова В. С. 3,
 Рябушкина Ю. А. 30,
 Рябушкина Ю. А. 24,
 Савина Т. А. 18,
 Саидов Х. М. 16, 31,
 Самохина Е. И. 71,
 Семьянов А. В. 66,
 Силькис И. Г. 6, 9,
 Ситдикова Г. Ф. 12, 5,
 Скребицкий В. Г. 80, 52,
 Смоленский И. В. 60,
 Соколов Р. А. 62,
 Солнцева Е. И. 20,
 Соловьева К. П. 88,
 Солнос Г. М. 38,
 Сорокоумов Е. Д. 25,
 Сотсков В. П. 34,
 Стельмашук Е. В. 52,
 Степаничев М. Ю. 70, 46,
 Сторожева З. И. 76,
 Тарасова А. Ю. 39, 38,
 Тиунова А. А. 16, 31,
 Ткаченко Н. М. 62,
 Толченникова В. В. 55, 54, 13,
 Торопова К. А. 21, 16, 31,
 Трофимов А. Н. 22,
 Трофимова А. В. 27,
 Трошев Д. В. 21,
 Тяглик А. Б. 34,
 Федорова М. М. 76,
 Франкевич С. О. 65, 58,
 Хазипов Р. Н. 3,
 Хаспеков Л. Г. 52,
 Цикунов С. Г. 83,
 Цукерман В. Д. 47,
 Черниговская Е. В. 45, 63,
 Чернова К. А. 5,
 Чижов А. В. 61,
 Шамадыкова Д. В. 38,
 Шарова Е. В. 73,
 Шаронова И. Н. 79,
 Шварц А. П. 22,
 Шевкова Л. В. 15,
 Широбокова Н. И. 65, 58,
 Штанчаев Р. Ш. 86,
 Шубина Л. В. 89,
 Яковлев А. В. 26,
 Яковлева О. В. 12, 14,
 Янакова С. 3,
 Ярец М. Ю. 73,
 Яруллина Д. Р. 14,

Authors index by abstract numbers

- Kazantsev V. 42,
Aksenova L. Yu 12,
Alekseeva A. N 59,
Alexandrova A. Yu 14,
Aliev R. R 48,
Amakhin D. V 61,
Aniol V. A 46,
Anokhin K. V 21, 34, 16,
31,
Antipova O. 1,
Antipova O. 42,
Antipova O. O 11,
Arkipov V. I 18,
Arslanova A. N 14,
Ashikhmin A. V 48,
Aslanidi K. B 43, 43,
Astashov M. E 2,
Astashova E. V 2,
Bagian Y. O 85,
Bakhina A. V 85,
Balaban P. M 33,
Balashova A. N 62,
Bazyan A. S 17,
Berezovsky A. S 63,
Bolshakov A. P , 53,
Bondar A. T 89,
Bondar N. P 30, 24,
Borisyuk R. M 51,
Bragin A. B 82,
Brazhnik E. 87,
Bregestovski P. B 75,
Bukanova J. V 79,
Bulanov N. A 85,
Burkhanova G. 5,
Chernigovskaya E. 45,
Chernigovskaya E. V 63,
Chernova K. A 5,
Chizhov A. V 61,
D. E. D 26,
Danilov G. V 59,
Demina A. V 67,
Derevyagin V. I 8,
Dobryakova Y. V 4,
Dudchenko A. M 76,
Dunin-Barkowski W. L 88,
Dyomina A. V 60,
Dyuzhikova N. A 36,
Fedorova M. M 76,
Frankevich S. O 65, 58,
Galkin M. V 59,
Gataulina E. D 23, 26,
Gaynullin M. R 62,
Genrikhs E. E 52,
Georgievich S. G 83,
Gerasimova E. 5,
Gladkov A. 42,
Gladkov A. A 11,
Gladkov A. 1,
Glazov M. V 63,
Glazova M. V 45,
Gorostiza P. G 75,
Grifliuk A. V 29,
Gulyaeva N. V 56, 70, 46, ,
53,
Gurskaya O. Y 4,
Guryev E. L 62,
Isaev N. K 52,
Isaeva E. N 40,
Ivashkina O. I 21, 16, 31,
Janackova S. 3,
Jeritenko N. A 47,
Kalemenev S. V 60, 57, 74,
Kapkaeva M. R 52,
Karepanov A. A 60, 67,
Karpenko M. N 83,
Karyakin V. B 57,
Kazanovich Y. B 51,
Kazanovich Ya. B 50,
Kazantsev V. 1,
Kazantsev V. B 11,
Khaspekov L. G 52,
Khazipov R. N 3,
Kim K. K 74,
Kitchigina V. F 64, 50, 2,
Knabenhof M. A 85,
Koenig B. K 75,
Kolbaev S. N 8,
Kolpakov V. 1,
Kolpakov V. N 11,
Komolcev I. G 58,
Komoltsev I. G 68, 65,
Kondratenko R. V 52, 8,
Konstantinov D. V 34,
Koshlan I. V 38,
Kovalenko A. A 57, 67,
Kovner A. V 24,
Kozhin A. A 47,
Krotkova O. A 59,
Krytskaya D. U 83,
Kryukov (Hegumen
Theophan) V. I 49,
Kryukova E. K 34,
Kudryashova I. V 69,
Kuleva A. Y 73,
Kulikov A. A 45, 63,
Kurbatov L. K 62,
Kurmashova E. D 23,
Kvichansky A. A , 53,
Lavrent`eva V. V 60,
Lavrentyeva V. V 74,
Lazareva N. A 46,
Lenck-Santini P.-P. 3,
Lepeshko A. A 30, 24,
Levin S. G 18,
Levina A. S 36,
Lisachev P. D 19,
Lopatina N. G 27,
Loseva E. B 90,
Lukomskaya N. Y 74,
Magazanik L. G 74,
Maiorov V. I 7, 72,
Maleeva G. M 75,
Malkov A. E 71,

Manolova A. O 46, , 53,
 Markevich V. A 6, 4,
 Mikhailova G. Z 86,
 Monakov M. Yu 76,
 Mukhina I. 42, 1,
 Mukhina I. V 11, 62,
 Mysin I. E 50, 81, 77,
 Nabatov A. A 78,
 Nasluzova E. 45,
 Nasluzova E. V 63,
 Nasretdinov A. R 3,
 Nedogreeva O. A 70,
 Nikolaev G. M 38,
 Nikolskaya K. A 55, 54, 13,
 Novikov N. 87,
 Novoselova V. A 14,
 Ogienko N. A 39, 38,
 Osypov A. A 81, 77, 35,
 Palikhova T. A 84,
 Panteleev D. Yu 38,
 Parin S. B 85,
 Pavlova G. V 39,
 Pavlova M. B 36,
 Perepelkina O. V 39, 38,
 Pershin V. I 62,
 Pershina E. V 18,
 Petrova E. S 40,
 Pigareva Y. 42,
 Pigareva Y. I 11,
 Pimashkin A. S 11,
 Pimashkin A. 42, 1,
 Plusnin V. V 34,
 Poletaeva I. I 39, 38,
 Polevaia S. A 85,
 Popova I. Y 71,
 Popova I. Yu 35,
 Popova O. V 52, 20,
 Popova i. Yu 81, 77,
 Postnikova T. Yu 57,
 Postnikova T. Y 28,
 Postnikova T. Yu 29,
 Povarov I. S 8,
 Proskura A. L 25, 37,
 Rakhmatullina F. F 10,
 Ratushnyak A. S 25, 37,
 Ravodina A. M 6,
 Reshetnikov V. V 30, 24,
 Revishchin A. V 38,
 Revishchin A. V 39,
 Rogozin P. D 52, 20,
 Romachenko A. V 41,
 Rotov A. J 67,
 Rozov A. V 10,
 Rudich M. P 14,
 Ryabushkina J. A 30,
 Ryabushkina J. A 24,
 Rychkova V. S 3,
 Saidov Kh. M 16, 31,
 Samokhina E. I 71,
 Savina T. A 18,
 Schwarz A. P 22,
 Semyanov A. V 66,
 Shamadikova D. V 38,
 Sharonova I. N 79,
 Sharova E. V 73,
 Shevkova L. V 15,
 Shirobokova N. I 65, 58,
 Shtanchaev R. S 86,
 Shubina L. V 89,
 Silkis I. G 6, 9,
 Sitdikova G. 5,
 Sitdikova G. F 12,
 Skrebitsky V. G 80,
 Skrebitsky V. `G 52,
 Smolensky I. V 60,
 Sokolov R. A 62,
 Solius G. M 38,
 Solntseva E. I 20,
 Solovyeva K. P 88,
 Sorokoumov E. D 25,
 Sotskov V. P 34,
 Stelmashook E. V 52,
 Stepanichev M. Yu 70, 46,
 Storozheva Z. I 76,
 Tarasova A. Yu 39, 38,
 Tiaglik A. B 34,
 Tiunova A. A 16, 31,
 Tkachenko N. M 62,
 Tolchennikova V. V 55, 54,
 13,
 Toropova K. A 21, 16, 31,
 Trofimov A. N 22,
 Trofimova A. V 27,
 Troshev D. V 21,
 Tsukerman V. D 47,
 Vaido A. I 36,
 Valeeva G. R 3,
 Vazetdinova A. A 10,
 Vechkapova S. O 41,
 Veniaminova E. A 22,
 Volgushev M. 32,
 Volkova A. A 68,
 Volobueva M. N , 53,
 Vorobyeva N. S 16, 31,
 Wutz D. W 75,
 Yakovlev A. V 26,
 Yakovleva O. V 12, 14,
 Yarets M. Y 73,
 Yarullina D. R 14,
 Zaborskaya O. G 62,
 Zachepilo T. G 27,
 Zaitsev A. V 57,
 Zaitsev A. V 61, 60, 29, 28,
 74,
 Zakharova E. I 76,
 Zapara T. A 41,
 Zhuravleva Z. 44,
 Ziganshina A. R 12,
 Zorina Z. A 39,
 Zubareva O. E 60, 29, 57,
 74, 67,
 Гуляева H. B 69,
 Манолова A. O 69,

ISBN 978-5-91874-023-1



9 785918 740231 >